

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FERHAT ABBAS –SETIF
UFAS (ALGERIE)

THESE

Présentée à la Faculté des Sciences de l'Ingénieur

Département d'électronique

Pour l'obtention du Diplôme

DOCTORAT D'ETAT

Option : Electronique

Par

SEMCHEDDINE SAMIA (TEBTOUB)

Thème

**Simulation des systèmes biotechnologiques complexes.
Application à la fermentation d'une bactérie.**

Soutenue le 16/12/2007 devant la commission d'examens:

PR.T.MOHAMADI	Prof à l'université de Sétif	président
PR. A. KHELLAF	Prof à l'université de Sétif	Rapporteur
Dr. A. AITOUCHE	M.C. à HEI de Lille	Co-Rapporteur
PR.F.KRIM	Prof à l'université de Sétif	Examineur
PR.D.CHIKOUCHE	Prof à l'université de M'Sila	Examineur
PR.K.BELARBI	Prof à l'université de Constantine	Examineur

REMERCIEMENTS

Le présent travail est le fruit d'une collaboration entre le département d'électronique de Sétif (Algérie) et le laboratoire d'automatique, génie informatique et signal (LAGIS), unité mixte de Recherche CNRS de Lille (France).

Le travail présenté dans cette thèse étant le résultat d'une assistance soutenue étroite de la part du Professeur Abdelhafid Khellaf, le Docteur Abdelouahab Aitouche et le Professeur Jean Philipe Cassar ; je tiens à leur témoigner ma profonde gratitude pour leur assistance, le suivi et l'aide précieuse qu'ils m'ont apporté tout au long de ce travail. Ils ont su me prodiguer des conseils judicieux et ils n'ont ménagé aucun effort pour m'apporter leur soutien à tout moment. Je leur suis très reconnaissante pour la confiance qu'ils m'ont témoignée tout au long de mes travaux de recherche.

J'exprime ma gratitude au Professeur Fateh Krim ainsi que le Professeur Djamel Chikouche et le Professeur Khaled Belarbi d'avoir accepté de rapporter mon mémoire et l'intérêt qu'ils ont voulu porter à ce travail. Leurs lectures approfondies du mémoire, leurs remarques et leurs interrogations judicieuses m'ont été très précieuses.

Je tiens à remercier très chaleureusement le Professeur Tayeb Mohamadi d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'honneur qu'il me fait en assurant la présidence du jury.

A tous ceux qui veulent que les esprits évoluent

Sommaire

REMERCIEMENTS.....	1
INTRODUCTION GENERALE	6
CHAPITRE 1.....	10
GENERALITES SUR LES PROCESSUS BIOTECHNOLOGIQUES.....	10
1.1 DEFINITION	10
1.2 HISTORIQUE	10
1.3 FERMENTATION.....	12
1.4 PRESENTATION DU FERMENTEUR.....	13
1.4.1 <i>FERMENTEUR DISCONTINU (OU BATCH)</i>	14
1.4.2 <i>FERMENTEUR SEMI-CONTINU (OU FED-BATCH)</i>	14
1.4.3 <i>FERMENTEUR CONTINU (OU CHEMOSTAT)</i>	15
1.5 PRESENTATION DE LA BACTERIE ESCHERICHIA COLI	16
1.6 SYSTEMES DYNAMIQUES HYBRIDES	19
1.6.1 <i>SYSTEME CONTINU COMPORTANT DES DISCONTINUITES</i>	19
1.6.2 <i>SYSTEMES COMPORTANT DES ELEMENTS DISCRETS ET CONTINUS</i>	20
1.6.3 <i>APPROCHE MULTI MODELE POUR LES SYSTEMES A COMMUTATION</i>	21
1.7 CONCLUSION	21
CHAPITRE 2.....	22
2. MODELISATION DE PROCEDES BIOTECHNOLOGIQUES.....	22
2.1 INTRODUCTION.....	22
2.2 COMPORTEMENT DU MICRO-ORGANISME	22
2.3 BILAN MASSIQUE SUR LA BIOMASSE	23
2.3.1 <i>MODELE DE POPULATION</i>	24
2.3.2 <i>MODELE DE CROISSANCE DE LA BIOMASSE</i>	24
2.4 BILAN MASSIQUE SUR LE SUBSTRAT	25
2.5 BILAN MASSIQUE SUR LES PRODUITS	26
2.6 BILAN MASSIQUE DE L'OXYGENE	26
2.7 METABOLISME REACTIONNEL	27
2.7.1 <i>MODELE DE MONOD</i>	28
2.7.2 <i>MODELE DE ADREWS-HALDANE</i>	29
2.8 MODELE MATHEMATIQUE DU PROCESSUS DE FERMENTATION	29
2.9 CONCLUSION	31
CHAPITRE 3.....	32
3. ANALYSE D'UN SYSTEME.....	32
3.1 INTRODUCTION.....	32
3.2 OBSERVABILITE.....	32
3.2.1 <i>OBSERVABILITE D'UN SYSTEME LINEAIRE</i>	33
3.2.2 <i>OBSERVABILITE D'UN SYSTEME NON LINEAIRE</i>	36
3.3 COMMANDABILITE ET ACCESSIBILITE.....	39
3.3.1 <i>COMMANDABILITE ET ACCESSIBILITE D'UN SYSTEME LINEAIRE</i>	39
3.3.2 <i>ACCESSIBILITE D'UN SYSTEME NON LINEAIRE AFFINE EN LA COMMANDE</i>	40
3.4 NOTION DE RECOUVREMENT	42
3.4.1 <i>NOTION DE RECOUVREMENT EN OBSERVABILITE</i>	42

3.4.2	<i>NOTION DE RECOUVREMENT EN ACCESSIBILITE</i>	43
3.5	CONCLUSION	43
CHAPITRE 4	44
4.	DETECTION DE PANNES DANS LES SYSTEMES AUTOMATISES ET DES MODES DANS LES SDH	44
4.1	INTRODUCTION.....	44
4.2	SURVEILLANCE.....	45
4.3	NOTIONS DE REDONDANCE.....	46
4.4	DETECTION DE DEFAUTS BASEE SUR L'UTILISATION DE MODELES	49
4.5	NOTION ESPACE DE PARITE.....	50
4.6	DETECTION DE MODES.....	52
4.7	CONCLUSION	54
CHAPITRE 5	55
5.	APPLICATION A LA FERMENTATION DE LA BACRERIE ESCHERICHIA COLI	55
5.1	DESCRIPTION DU PROCESSUS UTILISE EN APPLICATION	55
5.2	PRESENTATION DU TYPE DE FERMENTEUR UTILISE EN APPLICATION.....	56
5.3	BLOC DIAGRAMME DU FERMENTEUR UTILISE	57
5.4	MODELISATION MATHEMATIQUE DU SYSTEME	58
5.5	RELATIONS METABOLIQUES	60
5.6	SYSTEME DYNAMIQUE HYBRIDE.....	63
5.7	RESULTATS OBTENUS SUR L'OBSERVABILITE	69
5.8	RESULTATS OBTENUS SUR L'ACCESSIBILITE.....	77
5.9	SIMULATION DU MODELE	81
5.10	DETECTION DE LA PHASE DE PRODUCTION D'ACETATE PAR LA TECHNIQUE DE GENERATION DES RESIDUS.....	85
5.11	DETECTION DES DIFFERENTS MODES PAR LA TECHNIQUE DE GENERATION DES RESIDUS DANS UN PROCESSUS DE FERMENTATION	88
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	96
	ANNEXE	98
	BIBLIOGRAPHIE	99

RESUME

L'objectif de cette thèse s'inscrit dans le cadre général de la modélisation et la surveillance des systèmes de fermentation. Ce travail s'intéresse tout particulièrement à la fermentation de la bactérie *Escherichia Coli* très utilisée en industrie biopharmaceutique. On s'est intéressé au mode de fermentation fed–batch pour tous les intérêts qu'il présente. Dans un premier temps, on a étudié le comportement du processus où on a constaté que c'est un système dynamique hybride à commutation (puisque'il peut être représenté par 5 modèles non linéaires) et comment la production de l'acétate inhibe la croissance de cette biomasse. Ensuite on est passé à l'analyse du processus où on a constaté que le modèle présenté est globalement observable et accessible. Puis on a continué avec l'analyse en étudiant l'observabilité et l'accessibilité indicielles pour chaque capteur et chaque actionneur. On a terminé cette section de l'analyse en étudiant le recouvrement de chaque capteur (ou chaque actionneur) c'est-à-dire quelles sont les variables d'états qui peuvent être observées (ou commandées) par ce capteur (cet actionneur). L'intérêt essentiel de cette thèse apparaît au niveau de la détection où des techniques de diagnostic sont utilisées. La détection a été utilisée en générant des résidus par des relations de redondance analytiques (R.R.A.) afin de détecter la phase de production d'acétate ensuite les différents modes par lesquels passe le processus de fermentation. La concordance des différents résultats obtenus par simulation prouve l'efficacité et la robustesse des techniques de diagnostic présentées.

INTRODUCTION GENERALE

Le domaine technologique auquel nous nous intéressons dans le cadre de la présente thèse est le secteur des biotechnologies qui englobe plusieurs domaines d'expertise différents qui peuvent être difficiles à discerner à prime abord. Aussi nous apparaît-il nécessaire de préciser au préalable quelques définitions.

Les biotechnologies peuvent être subdivisées en deux grandes industries, à savoir l'industrie biopharmaceutique et l'industrie bioalimentaire. D'une part, l'industrie biopharmaceutique est dévolue à la recherche, au développement et à la fabrication de médicaments de marque ou de génériques, ainsi qu'à la biotechnologie appliquée à la santé humaine. Elle englobe donc essentiellement le domaine de la santé humaine, lequel vise la production de médicaments chimiques ou biologiques [DESM, 2003], et dont les activités reposent sur la recherche fondamentale, sur la validation des fonctionnalités des produits finaux ou des technologies (la recherche pré clinique et clinique) ainsi que sur la mise en marché. Le secteur biopharmaceutique se compose habituellement de deux types d'entreprises :

Les grosses compagnies pharmaceutiques, dont les activités se concentrent surtout autour de la fabrication et de la commercialisation de nouveaux produits.

Les petites firmes de biotechnologie, très inventives et souvent issues du milieu universitaire, dont le rôle se situe davantage au niveau de la recherche et du développement initial d'une technologie [NIOS, 1995].

Compte tenu de la complémentarité de leurs activités ainsi que du coût phénoménal associé à la mise en marché d'un nouveau médicament, des alliances technologiques se forment fréquemment entre ces deux types d'entreprises afin de mettre au point un produit thérapeutique [NIOS, 1995]. Les petites firmes de biotechnologie, au budget relativement limité, se chargent alors du développement initial de la technologie, pour ensuite s'associer à une grosse compagnie pharmaceutique qui assumera alors les frais dédiés aux tests cliniques et à la mise en marché éventuelle du produit.

D'autre part, les biotechnologies désignent également l'industrie bioalimentaire, laquelle peut à son tour être subdivisée en trois grands domaines, ceux de la nutrition humaine, de l'agriculture et de l'environnement.

Les domaines de la nutrition humaine et de l'agriculture visent l'utilisation des bactéries, des levures, des champignons, des algues, des cellules végétales et des cultures de cellules animales, ou de leurs composants (enzyme, protéine, etc.), dans le but d'augmenter le rendement d'aliments végétaux (blé, luzerne, maïs, légumineuses, etc.) ou animaux (modification génétique de certaines espèces animales) destinés à la consommation (alimentaire ou cosmétique). Ces aliments et produits nouveaux, certains désignés sous l'appellation nutraceutiques et aliments fonctionnels, présenteraient un bénéfice potentiel pour la santé humaine et donc, se situeraient en quelque sorte à mi-chemin entre les aliments au sens commun du terme et les médicaments.

Le système agroalimentaire, lieu de croisement de plusieurs chaînes de valeur (agricole, alimentaire, pharmaceutique, cosmétique), vise donc la satisfaction des besoins de l'alimentation santé. D'autre part, le domaine de l'environnement, inclut dans l'industrie bioalimentaire, vise l'utilisation de procédés biotechnologiques tels la bio filtration, la bio réaction et la biodégradation, dans le traitement de l'environnement (ex: la gestion des rebuts). Les secteurs bio pharmaceutique et bio alimentaire étant délimités, cette thèse accorde toutefois une attention particulière à l'industrie bio pharmaceutique.

Beaucoup de produits pharmaceutiques sont aujourd'hui produits en utilisant les micro-organismes génétiquement modifiés. La technologie de recombinaison de l'ADN (Acide désoxyribonucléique) permet d'insérer l'ADN étranger, codant la production d'une substance désirée, dans une cellule hôte. Modifiées ou recombinées, ces cellules sont alors cultivées à grande échelle et utilisées pour produire une substance d'intérêt économique, souvent une protéine.

La bactérie *Escherichia coli* est une cellule hôte fréquemment utilisée pour la production des protéines de recombinaison. Elle présente comme avantage de permettre une culture à des densités élevées de cellules ; ceci permet d'atteindre des niveaux de productivité importants pour un même volume de fabrication. Cependant, la formation d'acétate métabolique réduit la croissance de la cellule et la production de la protéine de recombinaison et doit donc être évitée.

Les processus fed–batch où l'alimentation en substrat est additionnée pendant la culture, sont souvent une manière préférée de production. L'alimentation de substrat peut alors être programmée pour éviter la formation d'acétate. D'où le choix de notre application: culture d'une bactérie E.coli dans un processus fed–batch. Ce travail se situe dans un contexte où peu de références existe et a donné lieu à des publications dont deux revues internationales [SEMC, 2005], [TEBT, 2006].

Les souches génétiquement modifiées de l'espèce bactérienne Escherichia coli sont les micro-organismes les plus souvent utilisés en industrie bio pharmaceutique. Le modèle est issu de la référence [AKES, 2001] où les auteurs avaient exposé le problème de production d'acétate. De ce fait, nous avons porté notre intérêt à la détection de la phase de production d'acétate, produit indésirable dans notre processus car il diminue la croissance de la cellule. Pour cela, nous avons fait appel aux techniques de diagnostic pour résoudre ce problème alors que généralement ces techniques sont appliquées à la détection des pannes des systèmes automatisés. L'analyse du système montre qu'il est non stationnaire et de plus on peut le considérer comme étant hybride, il passe donc par plusieurs états qu'on a appelé dans notre thèse modes. La technique de diagnostic utilisée pour la détection du mode de production d'acétate peut être étendue pour détecter tous les modes par lesquels passe le système.

Cette thèse traite du problème de la simulation des systèmes bio technologiques complexes en particulier des procédés fed–batch. Il est décomposé en cinq chapitres.

Le premier chapitre traite les généralités des processus biotechnologiques, les différents types de fermentation qui existent en pratique. La bactérie support de l'étude ainsi que son intérêt dans l'industrie bio pharmaceutique sont présentés. L'application choisie peut s'apparenter à un système hybride : la présentation de ces systèmes d'un point de vue général termine ce chapitre.

Le deuxième chapitre expose le comportement général du micro–organisme et les principes de base de la modélisation des procédés biotechnologiques. Les modèles en biologie reposent sur des bilans de matière. Les modèles obtenus sont non linéaires très couplés. Des modèles de taux de croissance et de rendement qui contribuent dans le modèle du processus biologique sont présentés.

Dans le troisième chapitre, après avoir rappelé les définitions et les propriétés de l'observabilité (commandabilité) d'un système linéaire, nous étendons ces propriétés au recouvrement de l'espace d'une fonctionnelle non linéaire en vue de satisfaire les conditions d'observabilité et d'accessibilité (commandabilité dans certains cas) à un système non linéaire. Des notions d'observabilité et d'accessibilité génériques sont présentées.

Le quatrième chapitre est consacré au problème de la surveillance des systèmes linéaires et non linéaires. Des méthodes classiques à base de modèle sont rappelées en particulier la méthode de l'espace de parité dans le cas des systèmes linéaires sera exposée plus longuement. Nous montrerons comment l'étendre au cas des systèmes non linéaires en se basant sur les définitions de l'observabilité générique ainsi que sur les indices d'observabilité individuels définis au chapitre précédent.

Dans le cinquième chapitre, nous appliquons les algorithmes de génération de résidus que nous avons développés à un fermenteur fed-batch. Des résultats de simulation obtenus sur l'observabilité, la commandabilité seront aussi présentés.

Enfin, nous terminerons par la présentation des conclusions générales et des perspectives de ce travail.

CHAPITRE 1

GENERALITES SUR LES PROCESSUS

BIOTECHNOLOGIQUES

1.1 DEFINITION

Les processus biotechnologiques tels qu'ils ont été définis dans [HULS, 2004] sont des processus qui cherchent à préserver ou transformer les matériaux biologiques d'origine animale, végétale, microbienne ou virale en produits d'utilité et de valeur commerciales, économiques, sociales et/ou hygiéniques.

Dans la même référence, on trouve que le terme « biotechnologie » est apparu la première fois dans le Yorkshire en Angleterre au début du 20ème siècle. Un bureau de biotechnologie a commencé comme laboratoire de conseil à Leeds, qui à partir de 1899, a fourni des services consultatifs dans la chimie et la microbiologie aux industries de fermentation dans le nord de l'Angleterre.

1.2 HISTORIQUE

Si on revient à l'historique de la biotechnologie, on va remarquer que celle-ci a toujours fait partie de la vie de l'être humain. La transformation des produits alimentaires a commencé par des technologies simples, artisanales. La main humaine a été graduellement remplacée par des machines. A la fin du 19ème siècle où la science est devenue une force influente dans l'industrie alimentaire et l'industrie pharmaceutique. Bien que plusieurs similitudes entre l'industrie alimentaire et l'industrie pharmaceutique aient été notées, il y a des différences. Les processus pharmaceutiques sont traités relativement par de grandes sociétés, alors que les industries alimentaires incluent des géants ainsi que des milliers de compagnies à échelle réduite et moyenne. Les compagnies pharmaceutiques [HULS, 2004] investissent entre 9% et

18% de leurs revenus dans la recherche et le développement. La plupart des compagnies pharmaceutiques ont commencé comme divisions et se sont développées par des acquisitions et des fusions. En 1953, Watson et Crick ont décrit la structure hélicoïdale de l'ADN. En 1973, le premier gène a été copié et en 1974 les gènes copiés ont été exprimés en espèce bactérienne étrangère. En 1976, Genentech est devenu la première compagnie aux Etats-Unis créée pour que la recherche explore et exploite l'ADN. Entre 1981 et 1999, le nombre de compagnies de spécialité biotechnologie aux Etats-Unis s'est développé de 80 à plus de 1270. Ernst et Young rapportent 1180 entreprises parmi les pays membres d'EU. Certains ont fortement réussi, d'autres avec les capitaux à risques insuffisants, et la gestion inexpérimentée, n'ont pas survécu. Les risques sont grands et les innovations profitables ne viennent pas rapidement.

L'industrie biomédicale se compose maintenant de deux entités en corrélation :

- De grandes sociétés pharmaceutiques,
- Des entreprises de spécialité bio recherche, décrites en tant que compagnies de deuxième génération.

[J.H.Hulse] fournit quelques chiffres qui donnent une idée de ce que peut gagner une entreprise de biotechnologie. En 2001, le revenu total des six plus grandes compagnies de biosciences était 8 milliards \$ canadiens; investissement de recherche et de développement entre 20% et 37% du revenu. Ils conçoivent et développent de nouveaux processus et produits à des installations pilotes et aux étapes pré clinique. Les compagnies pharmaceutiques augmentent les processus et soumettent les produits aux épreuves cliniques in vitro et in vivo pour déterminer le pouvoir, la fiabilité et la sûreté. La progression d'un nouveau médicament à son approbation finale peut coûter entre 300 millions \$ et 800 millions \$ et peut prendre entre 10 et 15 ans.

Des dates très importantes apparaissent dans [COUT] et nous donnent une idée sur l'évolution de la biotechnologie. On va se contenter dans ce travail de citer uniquement quelques dates qui sont en relation avec le contexte de notre travail. Depuis l'antiquité, il y avait la culture des céréales au proche orient et l'utilisation des levures par les égyptiens. Au moyen age, la biotechnologie connu une évolution plus importante avec l'apparition de la distillation de l'alcool par les alchimistes en occident vers 1400. Le XIIIème siècle connaît un développement de la pharmacie et la préparation de composé chimique plus ou moins

accessible aux savants de l'époque (Lavoisier et son traité élémentaire de chimie de 1789 où la fermentation alcoolique y est citée). Au XIXème siècle, une étude qualitative et quantitative de la fermentation alcoolique par Gay-Lussac (1815). Puis les travaux de Pasteur ont identifié des microorganismes responsables des fermentations alcoolique, lactique, butyrique et acétique. Le siècle d'après, la biotechnologie connue une grande révolution après tout ce qui accompagne la découverte de l'ADN comme il fut déjà mentionné. Mais surtout la biotechnologie est devenu l'un des axes les plus importants de la science et la recherche depuis la date de l'obtention de la brebis Dolly en 1997 par clonage.

1.3 FERMENTATION

[DOCH, 2001] Un procédé de fermentation peut être défini comme la croissance de micro-organismes (bactérie, levure, champignon...) par la consommation de substrats (oxygène, azote, phosphore...). Cette croissance n'est possible qu'en présence de conditions physico-chimique (pH, température, agitation, aération...) favorables nécessaires à une bonne activité des micro-organismes.

La biotechnologie peut être regroupée en trois domaines d'activité principaux :

- 1) la microbiologie et le génie génétique ;
- 2) le génie des bioprocédés ;
- 3) l'automatique des bioprocédés.

La microbiologie et le génie génétique ont pour objectifs de développer des micro-organismes permettant la production de nouveaux produits et de choisir les meilleures souches de micro-organismes de manière à obtenir certains produits désirés ou certaines qualités de produit.

Le génie des procédés s'occupe, lui, de choisir les meilleurs modes de fonctionnement ou de développer des procédés et/ou réacteurs qui permettent d'améliorer le rendement et/ou la productivité des bioprocédés.

L'automatique, quant à elle, a pour but d'augmenter le rendement et/ou la productivité en développant des méthodes de surveillance et de commande automatisées permettant l'optimisation en temps réel du fonctionnement des bioprocédés.

Ces approches sont évidemment complémentaires. C'est dans le cadre de la dernière approche que se situe cette thèse.

1.4 PRESENTATION DU FERMENTEUR

Le fermenteur est l'appareil dans lequel est réalisé la croissance des micro-organismes, la production de substances extracellulaires ou la bioconversion. Selon l'usage désiré, les fermenteurs sont de volumes très variables : de quelques litres jusqu'à cinquante litres pour les fermenteurs de laboratoire, de 50 à 1000 litres pour les installations pilotes et les fermenteurs d'inoculation pouvant dépasser 100m³ pour les cuves industrielles. Les problèmes techniques sont évidemment différents selon les dimensions de l'appareil, mais les critères auxquels ils doivent obéir restent les mêmes et conduisent habituellement à la conception d'un appareil semblable à celui de la figure 1.1 [LECL, 1976]. Il est composé d'une cuve dont le rapport hauteur/diamètre se situe entre 2 et 5. Les matériaux dont il est constitué ne doivent avoir aucune action inhibitrice sur la croissance des micro-organismes. Le verre est choisi pour les appareils de petite taille, et l'acier inoxydable pour les fermenteurs de plus de 20 litres; dans ce dernier cas, la tôle doit pouvoir supporter la pression de vapeur de stérilisation. Une qualité essentielle de la cuve, des accessoires qu'elle contient et des tuyauteries, est la facilité de leur nettoyage. Les surfaces sont donc polies et accessibles et le nombre de joints réduit au maximum. La cuve est munie d'une série d'accessoires permettant d'assurer l'agitation, l'aération du milieu et différents contrôles.

I-entrée d'air

II-sortie d'air

III-inoculation

IV-

antimousse = détecteur + injecteur

V-pH=électrode +

VI-température=sonde

*VII-double paroi pour régulation
température*

VIII-axe d'agitation

IX-contre-pale

X-prélèvement

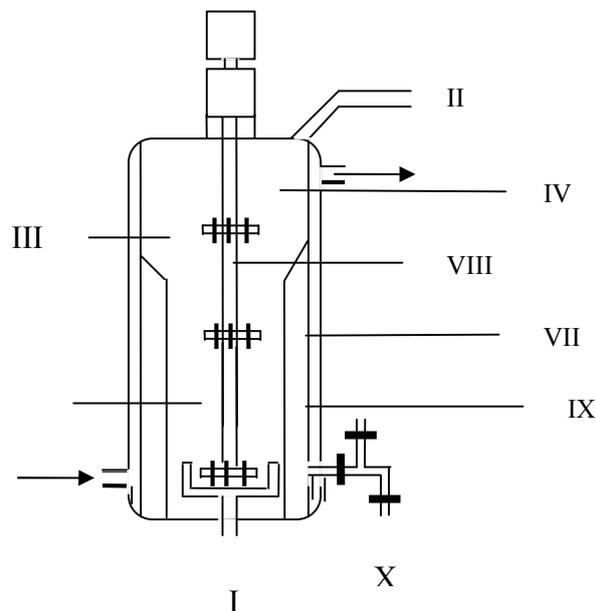


Figure 1.1 Fermenteur

Trois types de fermentations peuvent être définis selon le type d'alimentation en substrat [DOCH, 2001].

1.4.1 FERMENTEUR DISCONTINU (OU BATCH)

La totalité des éléments nutritifs nécessaires à la croissance biologique est introduite lors du démarrage de la réaction. Aucun apport ni prélèvement n'est par la suite réalisé et la réaction se déroule à volume constant. Les seules actions possibles de l'opérateur ne concernent que les variables d'environnement (PH, température, vitesse d'agitation, aération...). Peu de moyens sont ainsi nécessaires à sa mise en œuvre, ce qui en fait son attrait du point de vue industriel. Le second avantage est de garantir l'axénicité des cultures, car les risques de contamination de la culture sont minimes. Le revers de la médaille est le peu de moyens qui permettent d'agir sur le fermenteur pour optimiser l'utilisation des micro-organismes. Il souffre aussi d'un inconvénient majeur: l'apport initial d'une quantité élevée de substrat, ce substrat inhibe généralement la croissance des micro-organismes qui le consomment, ce qui se traduit par des durées de traitement allongées et limite la charge initiale admissible.

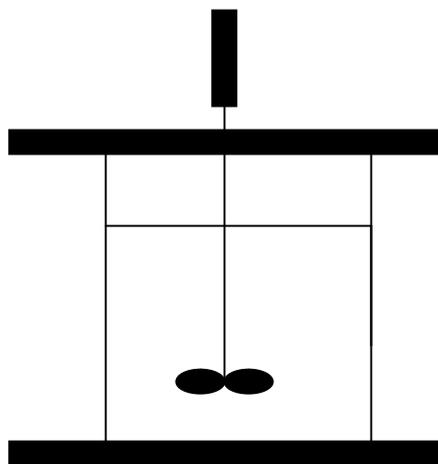


Figure 1.2 Fermenteur discontinu (BATCH)

1.4.2 FERMENTEUR SEMI-CONTINU (OU FED-BATCH)

Ce mode de fonctionnement se distingue du précédent par un apport des différents éléments nutritifs au fur et à mesure des besoins constatés des micro-organismes. Il permet

essentiellement de lever les problèmes d'inhibition associés au mode précédent et de fonctionner à des taux spécifiques de croissance proches de leur valeur maximale. A partir d'un volume initial préalablementensemencé, le réacteur est alimenté par un débit contrôlé en boucle fermée. C'est d'ailleurs ce dernier point qui a fortement limité l'utilisation du fed-batch en milieu industriel. Enfin, ce mode de fonctionnement, tout comme le précédent, est plus particulièrement préconisé lorsque la récupération des produits est réalisée en discontinu (accumulation intracellulaire par exemple), ou que l'on ne peut se permettre de relarguer des matières toxiques résiduelles (cas de fonctionnement en continu).

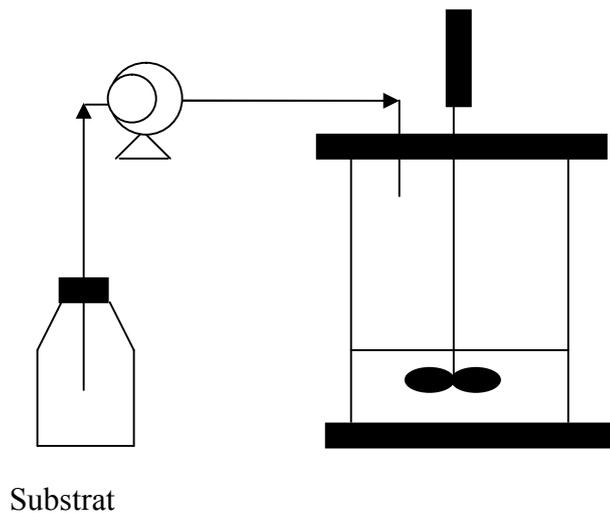


Figure 1.3 Fermenteur semi-continu (FED-BATCH)

1.4.3 FERMENTEUR CONTINU (OU CHEMOSTAT)

C'est le mode le plus largement employé dans le domaine du traitement biologique de l'eau. Caractérisé par un volume réactionnel constant, il est soumis à un soutirage de milieu réactionnel égal au flux d'alimentation en matière nutritive. Les procédés continus fonctionnent en régime permanent, en maintenant, pour des conditions d'alimentation fixées, le système dans un état stationnaire, tout en évitant tout phénomène inhibiteur grâce à l'effet de dilution dû à l'alimentation. Bien que fonctionnant le plus souvent en boucle ouverte, c'est peut-être le mode de fonctionnement le plus riche d'un point de vue dynamique car il permet d'étudier des phénomènes transitoires, les caractéristiques d'un micro-organisme sur longues périodes de croissance, des problèmes d'optimisation...IL permet en outre des productions importantes dans des réacteurs de taille réduite.

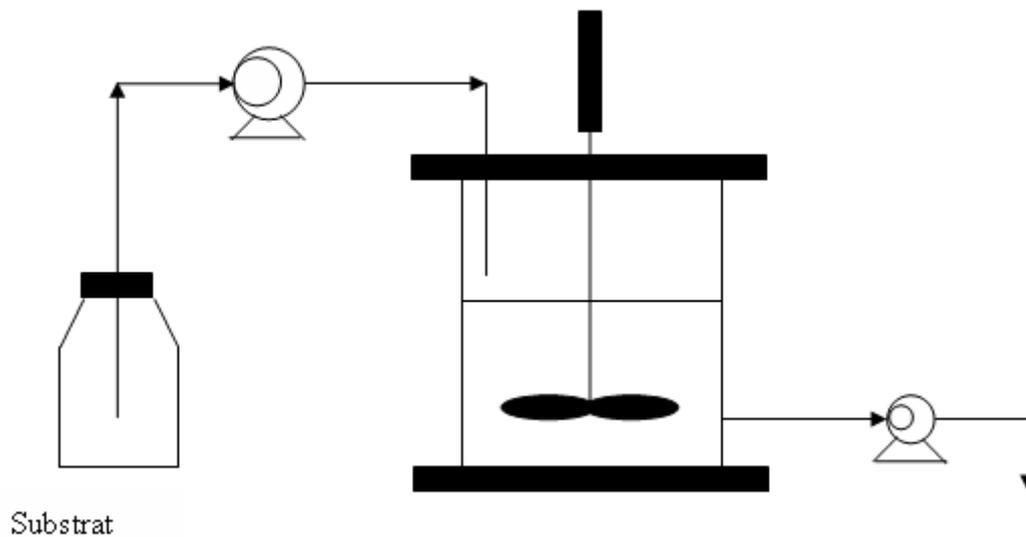


Figure 1.4 Fermenteur en continu (OU CHEMOSTAT)

1.5 PRESENTATION DE LA BACTERIE ESCHERICHIA COLI

Escherichia coli (E.coli) ou "Colibacille" est une bactérie qu'on retrouve dans le gros intestin est non pathogène. Elle peut cependant le devenir lorsqu'elle envahit les voies urinaires. Ce micro-organisme peut aussi vivre à l'état libre, en particulier dans les eaux. Évacuées avec les selles, il circule dans les égouts et peut polluer les eaux qu'il rend non potables, voire impropres à la baignade. Des prélèvements réguliers devraient être effectués dans les piscines et au niveau des plages pour détecter sa concentration.

Escherichia coli mesure environ 2 μ (microns ou micromètres) et pèse 10-12g. C'est une cellule sans noyau véritable, mais possédant tous les éléments nécessaires à la synthèse des protéines, c'est-à-dire un chromosome de 1mm de long, comportant environ 4 000 gènes et de nombreux ribosomes dans le cytoplasme.

Dans les conditions optimales, chaque cellule se divise en 2 toutes les 20 minutes environ. C'est ainsi qu'en moins de 2 jours, 1 seule bactérie pourrait produire si les conditions sont très favorables et si elle disposait d'une quantité suffisante de nourriture, une masse de 6×10^{21} tonnes, égale à celle de la terre !

- En 1 heure, 1 bactérie donne 8 bactéries, soit 2^3 (3 divisions car 3 x 20 minutes)
- En 1 jour : $2^{3 \times 24}$, soit 2^{72} bactéries
- En 2 jours : $2^{72 + 72} = 2^{144}$ bactéries, ayant chacune une masse de 10^{-12} g
- Masse des bactéries produites en 2 jours : $2,23 \times 10^{43}$ (nombre) $\times 10^{-12} = 2,23 \times 10^{31}$ g

· Soit $2,23 \times 10^{25}$ tonnes (masse de la terre : 6×10^{21} tonnes)

Les photos d'une population d'*E.coli* et d'une division de cette bactérie ci-dessous proviennent du site [DOLI]

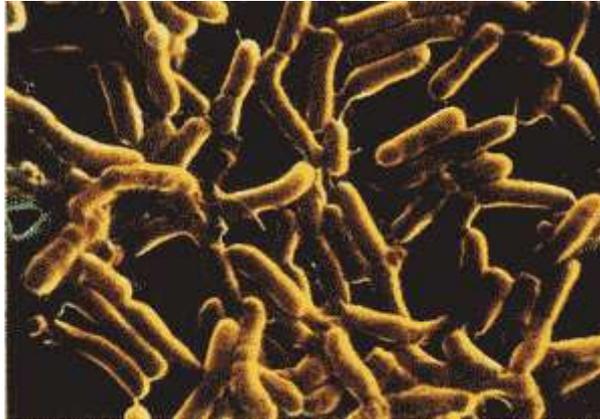


Figure 1.5 Population d'*Escherichia coli*

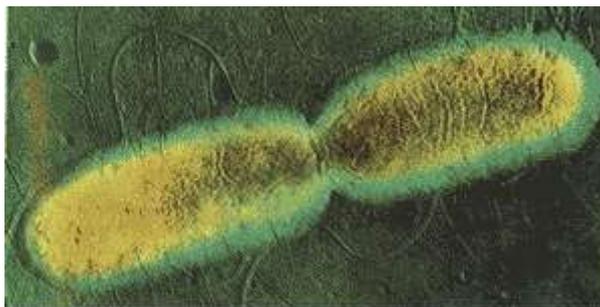


Figure 1.6 *Escherichia coli* en division

Le génie génétique (ou recombinaison génétique, ou transgénèse) est né vers 1974, avec la découverte d'enzymes capables de couper l'A.D.N. en des endroits précis : les enzymes de restriction. D'autres enzymes, des ligases, permettent au contraire de "recoller" les morceaux. Il devenait ainsi possible d'introduire des gènes humains dans l'A.D.N. d'*Escherichia coli* en utilisant comme vecteur des plasmides recombinés isolés, ou des bactériophages.

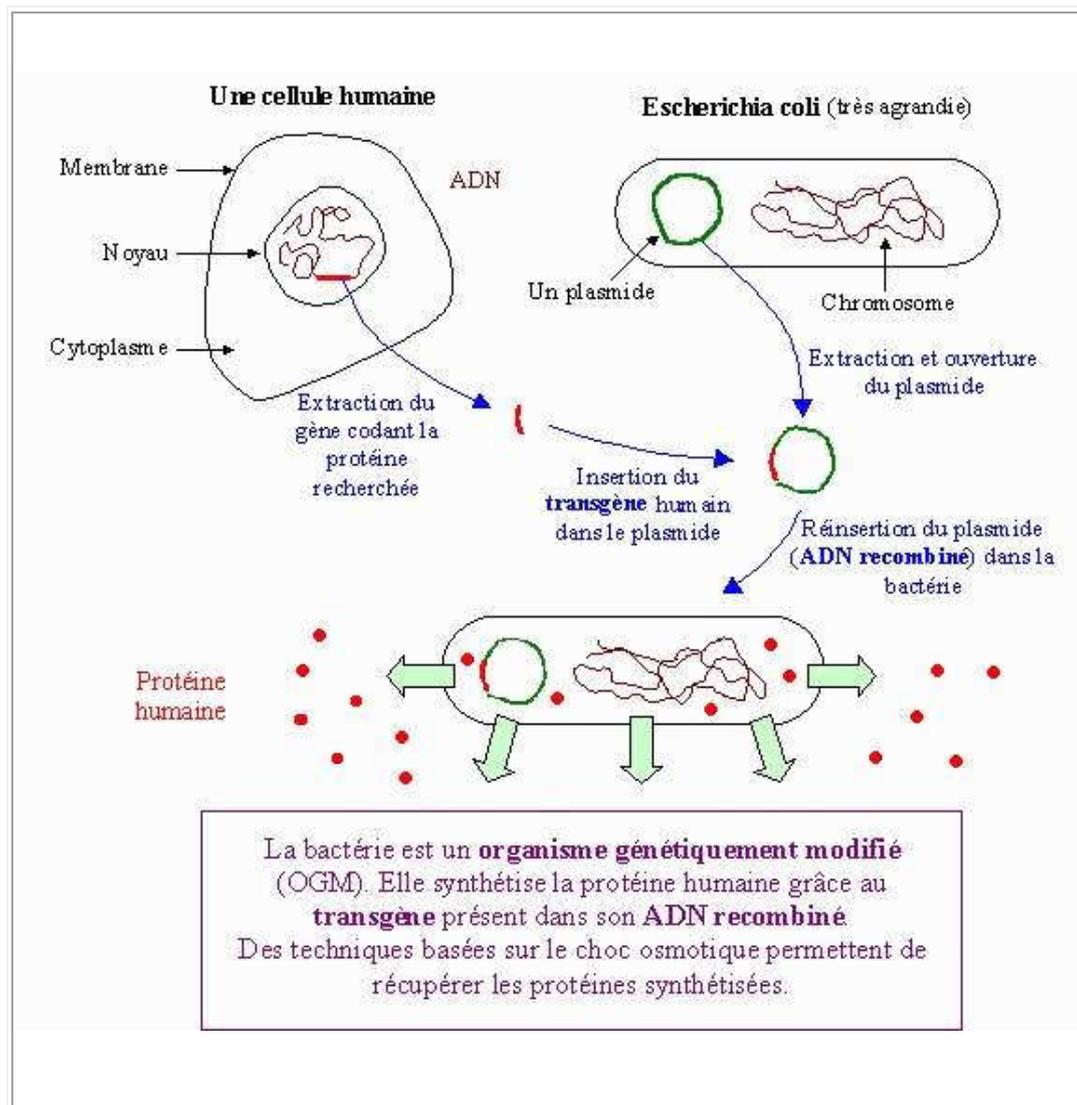


Figure 1.7 Obtention d'un OGM

Dans la figure 1.7 [DOLI], L'A.D.N. recombiné étant ensuite reproduit par la bactérie, on obtient un grand nombre de copies du gène étranger intéressant. Le gène est "cloné". Il faut ensuite que ce gène s'exprime pour qu'il produise la protéine intéressante, ce qui a nécessité la maîtrise de nombreuses difficultés.

Par exemple pour lutter contre le nanisme, l'hormone hypophysaire de croissance (STH ou hormone somatotrope) est produite par génie génétique puis extraite des bactéries par choc osmotique. De nombreuses autres substances sont ainsi fabriquées : insuline (hormone hypoglycémiant pancréatique), facteurs de coagulation (pour les hémophiles), interféron (substance antivirale), vaccin de l'hépatite B ...

1.6 SYSTEMES DYNAMIQUES HYBRIDES

L'application qu'on va illustrer au chapitre 5 représentant la fermentation de la bactérie *Escherichia coli* est un système dynamique hybride (SDH). D'où l'intérêt de présenter une description générale des SDH dans cette thèse.

L'évolution d'un système réel est à la fois continue et événementielle (processus biotechnologique de fermentation). Pour garantir le bon fonctionnement d'un ensemble automatisé réel il est nécessaire de prendre en compte simultanément les aspects continus et événementiels de sa dynamique. Les systèmes dynamiques hybrides ont été introduits pour répondre à cette demande.

L'analyse et l'étude des systèmes dynamique hybrides doivent prendre en compte à la fois des influences mutuelles des parties continue et événementielle. Une transition correspond à un changement de modalité de l'état discret qui entraîne soit la modification du modèle d'état continu, on parle alors de commutation, soit une discontinuité du vecteur d'état discret, on parle alors de saut. Les sauts et les commutations ont été regroupés en quatre classes [BRAN, 1995] :

Les commutations autonomes,

Les commutations contrôlées,

Les sauts autonomes,

Les sauts contrôlés.

Les sauts ou les commutations sont autonomes lorsque le changement dans la modalité se fait par l'évolution de l'état du système. Les sauts ou les commutations sont contrôlés lorsque le changement dans la modalité se fait en réponse à une commande. Pour comprendre les différentes transitions, des exemples [MEZY, 2005] sont pris dans des domaines variés pour illustrer le caractère très général des SDH et que nous présentons ici.

1.6.1 SYSTEME CONTINU COMPORTANT DES DISCONTINUITES

Les phénomènes de discontinuités se produisent lorsque l'état passe instantanément de sa valeur courante à une autre valeur. Ce phénomène de commutation est illustré à travers l'exemple classique d'une balle de rebondissement. C'est une balle en chute libre qui rebondit sur le sol d'une façon élastique. La vitesse instantanée $v(t)$ de la balle a deux composantes: une composante horizontale v_x et une composante verticale v_y . Quand la balle arrive au sol, elle rebondit et la composante verticale de la vitesse change de signe en passant d'une manière

instantanée à la valeur $-v_y$ figure 1.8. Ces SDH sont à saut autonome car la vitesse verticale qui est une variable d'état qui passe instantanément d'une valeur positive vers une valeur négative.

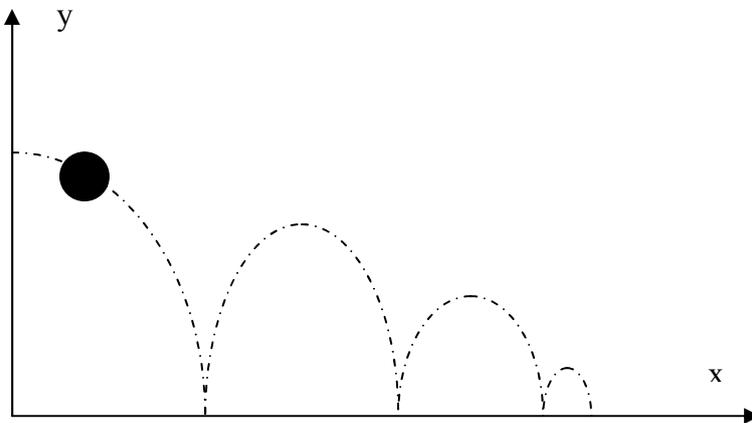


Figure 1.8 Balle en rebondissement

1.6.2 SYSTEMES COMPORTANT DES ELEMENTS DISCRETS ET CONTINUS

Certains systèmes sont constitués intrinsèquement d'éléments de type continu et d'éléments de type discret. Les circuits électroniques contenant des éléments à caractéristiques continues (résistances, condensateur,...) et des éléments à caractéristiques discrètes (interrupteur, diode, thyristor,...) sont des exemples de tels systèmes (même si les commutations ne sont pas instantanées, on néglige leur temps de commutation). On cite comme exemple le circuit de la figure 1.9 constitué par un générateur, une diode D, une résistance R, un commutateur idéal K et une self L.

Quand le commutateur est fermé, le courant passe dans la bobine et la diode est dans l'état bloqué. On rencontre 2 types de transitions dans ce genre de SDH:

Une première transition de type saut contrôlé qui correspond au changement du vecteur d'état qui correspond au courant dans la bobine, en réponse à une entrée de commande discrète, fermeture et ouverture de l'interrupteur.

Une deuxième transition de type commutation autonome qui correspond à un changement de l'état discret qui a lieu quand la tension aux bornes de la diode est supérieure ou inférieure à la tension de seuil V_S .

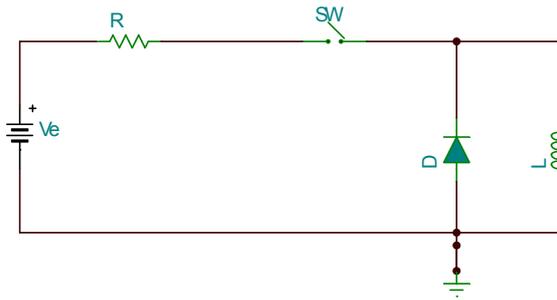


Figure 1.9 Circuit électrique

1.6.3 APPROCHE MULTI MODELE POUR LES SYSTEMES A COMMUTATION

On s'intéresse à l'approche multi modèle uniquement pour les systèmes à commutation car l'application illustrée dans cette thèse est un SDH à commutation. L'idée est de représenter l'aspect hybride de manière à ce que le comportement soit divisé en différents modèles continus régis par des équations différentielles. Les conditions de transitions sont discrètes et sont dus aux commutations qui interviennent dans le comportement du système au sein de chaque mode. Il s'agit de définir un ensemble de modèles continus liés aux modes de fonctionnement. Ces derniers sont définis en fonction des grandeurs discrètes. Cette représentation est nécessaire en diagnostic car elle nous permet de détecter avec précision l'instant du passage du processus par chaque mode comme on le verra lors de la présentation de l'application. Ensuite cette représentation peut s'avérer intéressante en diagnostic pour déterminer les fautes dans un SDH.

1.7 CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons défini la discipline de biotechnologie ensuite on a décrit le principe de la fermentation qui est à la base de la biotechnologie. On s'est intéressé tout particulièrement à cette discipline d'un point de vue automatique. C'est pourquoi il était nécessaire de parler de SDH et de l'approche multi modèle car le processus de fermentation quand va présenter dans le chapitre 5 est un SDH à commutation qui évolue suivant une succession de dynamiques continues ou modes de fonctionnement.

CHAPITRE 2

2. MODELISATION DE PROCÉDES BIOTECHNOLOGIQUES

2.1 INTRODUCTION

Ce chapitre présente la modélisation des procédés biotechnologiques décrite par des modèles de connaissance. Le modèle mathématique est obtenu à partir des différents bilans massiques (biomasse, substrat, oxygène, produits) ainsi que du modèle empirique de l'influence du milieu sur le procédé, le métabolisme réactionnel.

La modélisation regroupe un ensemble de techniques permettant de disposer d'une représentation mathématique du système à étudier. La modélisation théorique requiert une connaissance précise des phénomènes intervenant dans le système et une aptitude à les représenter par des équations mathématiques. Sans modèle, la commande et le diagnostic des systèmes physiques sont difficilement réalisables. Plus précisément le désir de contrôler des systèmes complexes tels que le processus de fermentation d'un micro-organisme et son fermenteur serait impossible sans modèle.

Le problème de la modélisation est de représenter ces systèmes physiques avec une précision suffisante et une structure simple. Le dilemme réside alors entre la nécessité d'être le plus proche possible du comportement du processus réel et de décrire ce comportement par une forme mathématiquement exploitable.

2.2 COMPORTEMENT DU MICRO-*organisme*

La figure 2.1 donnée par [ROUB, 2000] présente une représentation fonctionnelle du comportement du micro-organisme lors de l'opération de la fermentation. Celui-ci est nourri par différents substrats, les produits nécessaires à sa croissance et sa maintenance. La maintenance du micro-organisme est la phase où celui-ci s'alimente pour se maintenir en vie.

Les substrats peuvent être classés en 2 catégories : Les substrats carbonés (sucre) qui apportent l'énergie par oxydation tels que le glucose et le glycérol et les sels minéraux qui permettent l'élaboration des protéines qui constituent la biomasse tels que le phosphore ou l'ammonium.

La fermentation se produit soit avec oxygène et dans ce cas on dit que la fermentation est aérobie soit sans oxygène et dans ce cas on parle de la fermentation anaérobie. Dans le cas de la fermentation aérobie – dans lequel se situera notre travail – le micro organisme consomme de l'oxygène dissout dans le liquide et il produit du gaz carbonique ; c'est le phénomène de respiration. La biomasse secrète différents produits. Certaines molécules d'intérêt peuvent être obtenus par une modification génétique du micro-organisme (OGM). Par contre d'autres, non désirés, sont secrétés et peuvent limiter la croissance et/ou la production des molécules d'intérêt.

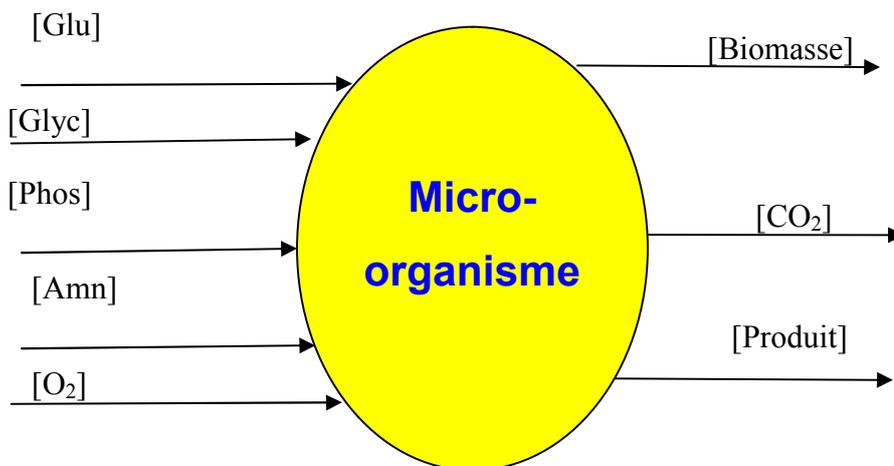


Figure 2.1 Comportement du micro-organisme lors de sa fermentation

Afin de décrire les différents phénomènes de croissance, de production, de respiration et de maintenance relatifs, la modélisation s'appuie sur les bilans massiques dans le liquide ainsi que tous les facteurs de transformation induit par le métabolisme du micro-organisme.

2.3 BILAN MASSIQUE SUR LA BIOMASSE

2.3.1 MODELE DE POPULATION

Le modèle d'évolution d'une population discrète est simple dans sa formulation et son interprétation. On peut s'appuyer sur l'expérience d'une population animale simple (souris, rats, lapins).

Un modèle intéressant [RENS,1991] décrit la variation de la taille d'une population exprimée en nombre entier d'individus (N) par la différence entre le nombre de naissances et le nombre de décès.

$$\frac{dN(t)}{dt} = B(N(t)) - D(N(t)) \quad (2.1)$$

Où B(N) représente le taux de croissance en nombre d'individus par unité de temps

D(N) représente le taux de mortalité en nombre d'individus par unité de temps.

Ce modèle ne tient pas compte des facteurs influant du milieu sur le développement des individus.

2.3.2 MODELE DE CROISSANCE DE LA BIOMASSE

Passer d'une population d'individus à une population de cellules qui ne peuvent être comptées individuellement oblige à travailler en masse de bactéries exprimées en g/l ou en moles/l.

Le modèle de croissance des systèmes microbiens décrit la variation massique (ou molaire) du micro organisme exprimée par la différence entre l'augmentation de la quantité de biomasse liée à la croissance massique et la masse (ou le nombre de moles) perdue par effet de mortalité ou soutirage durant un laps de temps.

$$\frac{d(VX)}{dt} = \mu VX - \delta VX - F_{out} X \quad (2.2)$$

Où X représente la concentration en microorganismes (en mole/l ou en g/l)

μ le taux de croissance(g/gh)

δ le taux de mortalité

F_{out} le débit de soutirage

Et V le volume du fermenteur.

On considère pour le moment que μ et δ sont constants. C'est à dire que le milieu n'influe pas sur la croissance du micro-organisme.

L'équation (2.2) peut s'écrire après dérivation :

$$V \frac{dX}{dt} + X \frac{dV}{dt} = \mu VX - \delta VX - F_{out} X \quad (2.3)$$

La variation du volume exprime la différence entre le débit sortant obtenu par soutirage et le débit entrant obtenu lors de l'alimentation :

$$\frac{dV}{dt} = F_{in} - F_{out} \quad (2.4)$$

En remplaçant F_{out} par son expression issue de l'équation (2.4) dans l'équation (2.3), on obtient :

$$\frac{dX}{dt} = -\mu X - \delta X - \frac{F_{in}}{V} X \quad (2.5)$$

Où $D = \frac{F_{in}}{V}$ est le facteur de dilution. Si on remplace ce facteur dans l'équation (2.5), on obtient l'équation suivante:

$$\frac{dX}{dt} = -DX + \mu X - \delta X \quad (2.6)$$

2.4 BILAN MASSIQUE SUR LE SUBSTRAT

Pour modéliser la consommation du substrat, la relation générale utilisée décrit la variation massique (ou molaire) du substrat exprimée par la différence entre la masse (ou le nombre de moles) apportée par le débit d'alimentation et la masse (ou le nombre de moles) perdue que se soit par soutirage ou en terme de consommation par le micro-organisme.

$$\frac{d(VS)}{dt} = F_{in} S_{in} - F_{out} S - \frac{\mu}{Y_{XS}} VX \quad (2.7)$$

Y_{XS} introduit dans l'équation (2.7) exprime le rendement du substrat qui va être consommé par le micro-organisme. Pour 1g de biomasse produit on a Y_{XS} g de substrat consommé.

En dérivant l'équation (2.7), on obtient :

$$\frac{dS}{dt} = \frac{1}{V} \left(-\frac{dV}{dt} S - \frac{1}{Y_{XS}} \mu VX + (F_{in} S_{in} - F_{out} S) \right) \quad (2.8)$$

Où S est la concentration en substrat et S_{in} est la concentration en substrat du débit entrant.

Après substitution de $\frac{dV}{dt}$ par son expression on obtient la modélisation suivante pour le substrat :

$$\frac{dS}{dt} = \frac{F_{in}}{V} (S_{in} - S) - \frac{1}{Y_{XS}} \mu X \quad (2.9)$$

Si on introduit le facteur de dilution $D = \frac{F_{in}}{V}$ qui exprime le rapport entre le taux d'alimentation et le volume du fermenteur dans l'équation (2.9), on obtient finalement :

$$\frac{dS}{dt} = -DS + DS_{in} - \frac{\mu}{Y_{XS}} X \quad (2.10)$$

2.5 BILAN MASSIQUE SUR LES PRODUITS

Le modèle de production est relativement identique dans son principe à celui de la consommation du substrat :

$$\frac{d(VP)}{dt} = F_{out} P + \frac{\mu}{Y_{XP}} VX \quad (2.11)$$

Y_{XP} introduit dans cette équation exprime le rendement du produit obtenu par le micro-organisme. Pour 1g de biomasse on a Y_{XS} g de produit obtenu.

On procède de la même manière que pour le substrat, on aboutit alors au résultat suivant :

$$\frac{dP}{dt} = -\frac{F_{in}}{V} P + \frac{\mu}{Y_{XP}} X \quad (2.12)$$

Avec le facteur de dilution, l'équation (2.12) devient :

$$\frac{dP}{dt} = -DP + \frac{\mu}{Y_{XP}} X \quad (2.13)$$

2.6 BILAN MASSIQUE DE L'OXYGENE

La consommation d'oxygène est décrite par le modèle qui exprime la différence entre la capacité massique (ou molaire) maximale qui peut encore se dissoudre et la masse (ou le nombre de moles) perdue par soutirage ou absorbée par le micro-organisme ou bien déjà absorbée par le liquide.

$$\frac{d(C_o)}{dt} = -F_{out} C_o + K_{La} V [C_o^* - C_o] - \frac{\mu}{Y_{XO}} VX \quad (2.14)$$

Comme on le constate sur l'équation (2.14), la relation utilisée tient compte de facteurs supplémentaires par rapport aux modèles relatifs à la biomasse et aux substrats.

C_o^* exprimé en pourcentage est obtenu lorsque la concentration de l'oxygène dissout conduit à l'équilibre avec les bulles de gaz. Lorsque C_o atteint C_o^* , l'oxygène ne peut plus se dissoudre. Ce terme représente donc la capacité maximale du liquide à dissoudre de l'oxygène K_{La} est le coefficient de transfert volumétrique de l'oxygène qui est affecté par le débit d'air, la taille des bulles et les caractéristiques physico-chimiques du liquide. A débit d'air constant, on ne pourra jouer que sur la taille des bulles pour faire varier le coefficient K_{La} en agissant sur la vitesse d'agitation. Plus la vitesse est grande, plus les bulles sont petites et plus ce coefficient est grand.

Y_{XO} introduit dans cette équation exprime le rendement de l'oxygène qui va être absorbé par le micro-organisme. Pour 1g de biomasse produit on a Y_{XS} g d'oxygène absorbé.

En développant l'équation de la même manière comme on l'avait fait auparavant avec la biomasse, les substrats ou les produits, on obtient :

$$\frac{dC_o}{dt} = -\frac{F_{in}}{V} C_o + K_{La} [C_o^* - C_o] - \frac{\mu}{Y_{XO}} X \quad (2.15)$$

Si on intègre le facteur de dilution, l'équation (2.15) devient :

$$\frac{dC_o}{dt} = -DC_o + K_{La} [C_o^* - C_o] - \frac{\mu}{Y_{XO}} X \quad (2.16)$$

2.7 METABOLISME REACTIONNEL

Le modèle de la population d'individus, étant présenté d'une manière très simple, n'a pas tenu compte de l'influence de l'environnement sur l'évolution des êtres. Mais pour les procédés de fermentation, il est nécessaire de décrire l'influence du milieu sur la croissance, la maintenance et la production. En effet, afin de décrire au mieux le comportement du processus à travers le modèle le plus judicieux, ceci nécessite l'étude de l'influence du milieu sur le procédé. Cette influence est régie par le métabolisme réactionnel.

Le taux de croissance représente la manière dont le micro-organisme se développe, se maintient et se multiplie. Il dépend de la concentration du substrat qui fournit l'énergie nécessaire au micro-organisme pour sa croissance. Il est approximé en général de 2 manières différentes :

Modèle de Monod

Modèle de Andrews–Haldane

2.7.1 MODELE DE MONOD

Le modèle de Monod est donné par l'expression suivante :

$$\mu = \mu_{\max} \frac{S}{K_s + S} \quad (2.17)$$

Où μ_{\max} le taux de croissance maximal et K_s le taux de carence. La figure 2.2 représente l'évolution du taux de croissance en fonction de la concentration du substrat.

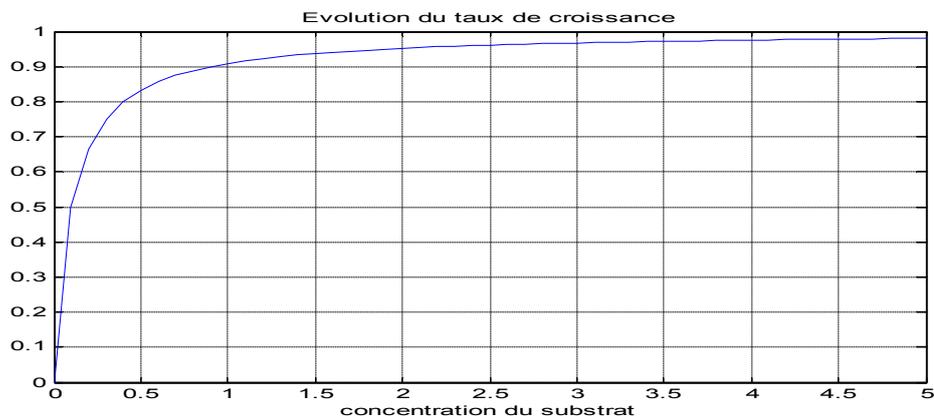


Figure 2.2 Evolution du taux de croissance

D'après la figure 2.2 (où on a pris $\mu_{\max}=1$ et $K_s=0.1$), on constate que si la quantité du substrat présente est faible alors la croissance est très limitée. Par contre si la quantité du substrat augmente alors la cellule se reproduit rapidement puisque μ tend vers μ_{\max} . Cette expression est la plus utilisée. En réalité si la concentration du substrat est trop forte, cela inhibe la croissance de la cellule qui ne peut plus se reproduire. Donc cette approximation n'est valable que pour un certain ordre de grandeur de la concentration du substrat. Si on dépasse un certain seuil le taux de croissance va être exprimé d'une autre façon.

2.7.2 MODELE DE ADREWS–HALDANE

Le modèle de Andrews–Haldane est donné par l'équation suivante :

$$\mu = \mu_{\max} \frac{1}{1 + \frac{K_s}{S} + \frac{S}{K_i}} \quad (2.18)$$

Où K_s représente la constante en carence et K_i la constante en saturation, (K_i doit être toujours plus grande que K_s).

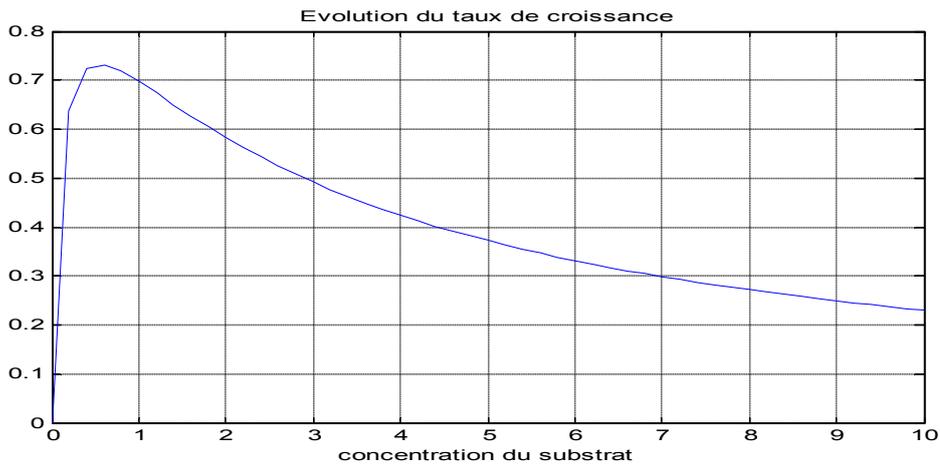


Figure 2.3 Evolution du taux de croissance

D'après cette figure, (où on a pris $\mu_{\max}=1$, $k_s=0.1$ et $k_i=3$) on constate que la valeur maximale de μ est à presque 0.75% de μ_{\max} . Ce modèle explicite plus clairement la croissance de la cellule car il tient compte de l'inhibition due à une forte concentration en substrat. Sur la figure, on observe que si la concentration du glucose est trop élevée la croissance de la biomasse va diminuer.

2.8 MODELE MATHEMATIQUE DU PROCESSUS DE FERMENTATION

Le système formé par toutes les équations; relatives à la biomasse, aux substrats, aux produits et oxygène donne le modèle mathématique du processus de fermentation du micro-organisme. Les différentes concentrations des produits présents dans le fermenteur sont considérées comme des variables d'état. Dans ce modèle, on ne tient pas compte de la mortalité de la biomasse telle qu'on l'a présentée au départ parce que dans les procédés de fermentation, il y a plusieurs phases et l'étude de notre processus n'entame pas cette période de mortalités. Les équations d'état sont regroupées dans l'équation (2.19) :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -DS + DS_{in} - \frac{\mu}{Y_{XS}} X \\ \frac{dX}{dt} = -DX + \mu X \\ \frac{dP}{dt} = -DP + \frac{\mu}{Y_{XP}} X \\ \frac{dC_o}{dt} = -DC_o - \frac{\mu}{Y_{XO}} X + K_{La} (C_o^* - C_o) \end{cases} \quad (2.19)$$

Une écriture matricielle simplifiée [BAST, 1990] du système d'équations précédent peut être donnée par la relation suivante :

$$\frac{d}{dt} \xi = -D\xi + F + Q + Kr \quad (2.20)$$

ξ représente le vecteur d'état représenté par les différentes concentrations des produits présents dans le fermenteur $\xi = [S \quad X \quad P \quad C_o]^T$,

F la variation des concentrations des différents substrats par unité de temps apportés par l'alimentation avec $F = [DS_{in} \quad 0 \quad 0 \quad 0]^T$

Q est le vecteur représentant l'échange gazeux $Q = [0 \quad 0 \quad 0 \quad K_{La}(C_o^* - C_o)]^T$

K est une matrice des différentes constantes ou rendements $K = \begin{bmatrix} -\frac{1}{Y_{XS}} & 1 & \frac{1}{Y_{XP}} & -\frac{1}{Y_{XO}} \end{bmatrix}^T$

r est le vecteur représentant des concentrations ou des concentrations par unité de temps $r = \mu X$.

Cette écriture matricielle n'a pas uniquement un sens mathématique [BAST, 1990] mais aussi un sens physique.

Le terme Kr décrit la cinétique des réactions biochimiques et microbiologiques qui ont lieu dans le processus.

Le terme $-D\xi+F+Q$ décrit l'évolution dynamique des composants contenus dans le fermenteur.

Le modèle de l'espace d'état ainsi donné est principalement un moyen qui exprime, dans une forme mathématique simple, les deux phénomènes physiques (appelés cinétique et évolution dynamique) qui sont toujours en interaction dans le bio réacteur. Dans ce cas où $r = \mu X$ est un

cas particulier. On verra au cours de cette thèse que l'expression du vecteur r peut être beaucoup plus complexe.

Cette représentation matricielle présente beaucoup d'avantages :

- Elle peut s'appliquer sur tous les procédés de fermentation,
- Elle peut faciliter l'analyse de l'observabilité et l'accessibilité du processus,
- Elle permet de générer les différents modes du processus non stationnaire pour lequel le passage d'un mode vers un autre ne sera affecté que par un changement de la matrice des constantes K .

2.9 CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons décrit une modélisation succincte des procédés biotechnologiques et nous avons rappelé toutes les étapes pour l'obtention d'un modèle mathématique. Ce modèle comme on le verra sera utilisé pour l'analyse du procédé au chapitre 3 du point de vue observabilité et commandabilité ainsi que pour la détection des différents modes du processus au chapitre 4.

CHAPITRE 3

3. ANALYSE D'UN SYSTEME

3.1 INTRODUCTION

On s'intéresse ici aux systèmes dynamiques caractérisés par des modes de fonctionnement. L'objectif à partir des mesures des entrées et des sorties de reconnaître les modes de fonctionnement. Avant la conception puis l'implémentation d'un module de diagnostic d'un système non linéaire (tout système non linéaire peut être caractérisé par la superposition de plusieurs régimes de fonctionnement), il nous faut analyser le système du point de vue des capteurs et des actionneurs afin de déterminer les propriétés d'observabilité et de commandabilité et/ou d'accessibilité.

Il est également intéressant de savoir quels capteurs et quels actionneurs peuvent être perdus sans risque de perdre respectivement les propriétés d'observabilité et de commandabilité et/ou d'accessibilité.

3.2 OBSERVABILITE

Le concept d'observabilité est une notion délicate à aborder pour les systèmes non linéaires aussi bien pour sa définition que pour son utilisation. On peut montrer contrairement à un système linéaire que l'observabilité d'un système non linéaire dépend aussi de ses entrées. L'exemple ci-dessous illustre nos dires :

Exemple 3.1

Soit le système non linéaire suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = x_2(1-u) \\ \dot{x}_2 = x_1 \\ y = x_1 \end{cases} \quad (3.1)$$

La variable d'état x_1 représente la sortie et la variable d'état x_2 s'exprime en fonction de la dérivée de la sortie ainsi que de l'entrée :

$$x_2 = \frac{\dot{y}}{1-u} \text{ si } u \neq 1 \quad (3.2)$$

Quand l'entrée u est différente de l'unité, les variables d'état sont déduites de la sortie, de l'entrée ainsi que de la dérivée de la sortie. Dans ce cas là, l'observabilité dépend de l'entrée du système u . Comme on le verra dans les paragraphes suivants, on perd l'observabilité.

Avant d'aborder l'observabilité non linéaire, rappelons les notions d'observabilité linéaire et les notions de dérivée de Lie qui seront utilisées pour les définitions de l'observabilité non linéaire.

3.2.1 OBSERVABILITE D'UN SYSTEME LINEAIRE

Considérons un système linéaire invariant dans le temps (LTI) :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \\ y(t) = Cx(t) \end{cases} \quad (3.3)$$

où $x(t) \in \mathfrak{R}^n$, vecteur d'état

$u(t) \in \mathfrak{R}^m$, vecteur de commande

$y(t) \in \mathfrak{R}^p$, vecteur de sorties

A matrice d'état de dimension n , B matrice des entrées de dimension $m.n$ et C matrice des observations de dimension $p.n$.

Définition 3.1 La représentation d'état (3.3) est observable, si pour tout état initial x_0 et un instant fini fixé $t_1 > 0$, la connaissance de l'entrée u et de la sortie y sur l'intervalle $[0, t_1]$ permet de déterminer de façon unique l'état initial x_0 .

La matrice d'observabilité est définie par la relation suivante :

$$O = \begin{bmatrix} C \\ CA \\ \dots \\ CA^{n-1} \end{bmatrix} \quad (3.4)$$

Pour évaluer l'observabilité d'un système, plusieurs méthodes existent. La plus utilisée reste l'application du test de rang sur la matrice d'observabilité O .

Définition 3.2 La représentation d'état (3.3) est observable si et seulement si le rang de la matrice d'observabilité O est égal à la dimension de l'état n .

$$\text{rang} \begin{bmatrix} C \\ CA \\ \dots \\ CA^{n-1} \end{bmatrix} = n \quad (3.5)$$

Reprenons notre exemple précédent. Dans le cas où l'entrée est égale à l'unité, le système non linéaire devient :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = 0 \\ \dot{x}_2 = x_1 \\ y = x_1 \end{cases} \quad (3.6)$$

Ce système linéaire n'est pas observable car le rang de la matrice d'observabilité est égal à 1.

En effet :

$$O = \begin{bmatrix} C \\ CA \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \text{ d'où le rang est égal à 1, ce qui veut dire que l'état } x_2 \text{ ne peut pas être}$$

reconstruit à partir de la sortie y et de l'entrée $u=1$. Pour $u \neq 1$, le système est observable et le rang de la matrice d'observabilité est de 2.

Une autre définition de l'observabilité basée sur les indices d'observabilité individuels de chaque capteur est intéressante à développer dans ce chapitre. Cet indice évalue la capacité de recouvrement de chaque capteur par rapport à l'espace d'état [BING, 1987].

Définition 3.3 Le vecteur d'indices d'observabilité individuel, noté ν , est défini par :

$$\nu = (\nu_1, \dots, \nu_p), \quad 1 \leq \nu_i \leq n, \quad \sum_{i=1}^p \nu_i \geq n \quad (3.7)$$

où l'entier $\nu_i \in \nu$ est l'ordre de la réalisation minimale du système :

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ax(t) + Bu(t) \\ y_i(t) &= c_i x(t) \end{aligned} \quad (3.8)$$

où c_i est la $i^{\text{ème}}$ ligne de matrice d'observation C . Cet ordre est donné par :

$$\nu_i = \text{rang}(C_i) \quad (3.9)$$

$$\text{Avec } C_i = (C_i \quad C_i A \quad \dots \quad C_i A^{n-1})^T$$

La matrice d'observabilité, noté O est donnée par :

$$O' = \begin{bmatrix} C_1 \\ \dots \\ C_i \\ \dots \\ C_p \end{bmatrix} \quad (3.10)$$

Prenons un exemple académique pour bien montrer le calcul de ces matrices d'observabilité.

Exemple 3.2

Soit le système constitué de 3 cuves en cascade dont lequel on mesure le niveau du haut et celui du bas.

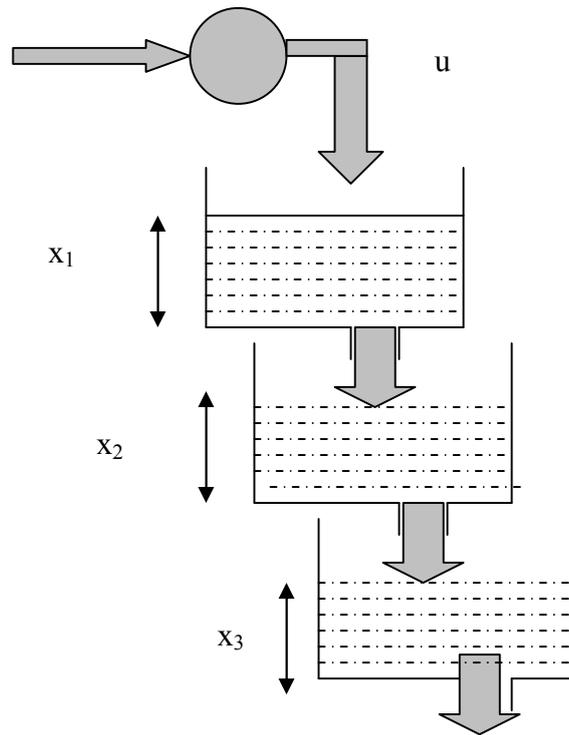


Figure 3.1. Cuves en cascade

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 1 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \end{bmatrix} \quad C = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

En appliquant l'équation (3.4), on obtient :

$$O = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ -1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & -1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 1 & -2 & 1 \end{bmatrix} \quad \text{rang}(O)=3$$

De même en appliquant l'expression, nous aurons :

$$c_1 = [1 \ 0 \ 0] \quad c_2 = [0 \ 0 \ 1], \text{ d'où :}$$

$$C_1 = [c_1 \quad c_1 A \quad c_1 A^2]^T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad C_2 = [c_2 \quad c_2 A \quad c_2 A^2]^T = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & -1 \\ 1 & -2 & 1 \end{bmatrix}$$

D'où la matrice d'observabilité donnée par

$$O' = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ -1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & -1 \\ 1 & -2 & 1 \end{bmatrix}$$

Dont le rang est égal à 3 aussi.

Les deux définitions des matrices d'observabilité sont équivalentes. On constate qu'il y a uniquement des permutations de lignes. La deuxième définition dans notre étude est plus intéressante car elle met en avant la contribution individuelle de chaque capteur au niveau de l'observabilité. Comme on le verra dans le chapitre 4, lors de la mise en œuvre de la surveillance des systèmes dynamiques à partir des relations de redondance analytique.

3.2.2 OBSERVABILITE D'UN SYSTEME NON LINEAIRE

a) Dérivée de Lie

Définition 3.3 Considérons une fonction scalaire h tel que $h : D \subset \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}$ et un vecteur champ

$f : D \subset \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}$, la dérivée de h par rapport à f , notée $L_f h$ est donnée par :

$$L_f h(x) = \frac{\partial h}{\partial x} f(x) \tag{3.11}$$

Cette notion de dérivée de Lie est à rapprocher à la stabilité au sens de Lyapounov. En effet la notion de dérivée temporelle d'une fonction scalaire V le long des trajectoires d'un système $\dot{x} = f(x)$ est donnée par :

$$\dot{V} = \frac{\partial V}{\partial x} f(x) = \nabla V f(x) = L_f V(x)$$

La fonction de Lyapounov \dot{V} est la dérivée de Lie par rapport à $f(x)$.

Il est intéressant d'exprimer les différentes dérivées de Lie d'un système non linéaire affine en la commande :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) + g(x)u \\ y = h(x) \end{cases} \quad (3.12)$$

Les différentes dérivées de Lie s'expriment :

$$L_f h(x) = \frac{\partial h}{\partial x} f(x) \quad L_g h(x) = \frac{\partial h}{\partial x} g(x)$$

$$L_g L_f h(x) = L_g [L_f h(x)] = \frac{\partial(L_f h)}{\partial x} g(x) \quad L_f L_g h(x) = L_f [L_g h(x)] = \frac{\partial(L_g h)}{\partial x} f(x)$$

$$L_f L_f h(x) = L_f^2 h(x) = \frac{\partial(L_f h)}{\partial x} f(x)$$

Le crochet de Lie (Lie Bracket) est donné par :

$$[f, g](x) = \frac{\partial g}{\partial x} f(x) - \frac{\partial f}{\partial x} g(x) \quad (3.13)$$

Exemple 3.3

Soit le système suivant :

$$f(x) = \begin{bmatrix} x_2 \\ -x_1 - ax_1^2 x_2 \end{bmatrix} \quad g(x) = \begin{bmatrix} 0 \\ 1 + x_2 \end{bmatrix} \quad h(x) = x_1 + x_2$$

On obtient :

$$\bullet L_f h(x) = \frac{\partial h}{\partial x} f(x) = [1 \quad 1] \begin{bmatrix} x_2 \\ -x_1 - ax_1^2 x_2 \end{bmatrix} = x_2 - x_1 - ax_1^2 x_2$$

$$\bullet L_g h(x) = \frac{\partial h}{\partial x} g(x) = [1 \quad 1] \begin{bmatrix} 0 \\ 1 + x_2 \end{bmatrix} = 1 + x_2$$

$$\bullet L_g L_f h(x) = \frac{\partial(L_f h)}{\partial x} g(x) = [-1 - 2ax_1 x_2 \quad 1 - ax_1^2] \begin{bmatrix} 0 \\ 1 + x_2 \end{bmatrix} = (1 - ax_1^2)(1 + x_2)$$

$$\bullet L_f L_g h(x) = \frac{\partial(L_g h)}{\partial x} f(x) = [0 \quad 1] \begin{bmatrix} x_2 \\ -x_1 - ax_1^2 x_2 \end{bmatrix} = -x_1 - ax_1^2 x_2$$

$$\bullet L_f^2 h(x) = \frac{\partial(L_f h)}{\partial x} f(x) = [0 \quad 1] \begin{bmatrix} 0 \\ 1 + x_2 \end{bmatrix} = 1 + x_2$$

$$\bullet L_r^2 h(x) = \frac{\partial(L_r h)}{\partial x} f(x) = \begin{bmatrix} -1 - 2ax_1 x_2 & 1 - ax_1^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_2 \\ -x_1 - ax_1^2 x_2 \end{bmatrix} = -(1 + 2ax_1 x_2)x_2 - (1 - ax_1^2)(x_1 + ax_1^2 x_2)$$

$$\bullet [f, g](x) = \frac{\partial g}{\partial x} f(x) - \frac{\partial f}{\partial x} g(x) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_2 \\ -x_1 - ax_1^2 x_2 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -1 - 2ax_1 x_2 & -2ax_1^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ (1 + x_2) \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} (1 + x_2) \\ -2ax_1^2(1 + x_2) \end{bmatrix}$$

b) Observabilité non linéaire

Soit le système non linéaire affine en la commande :

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) + g(x)u \\ y = h(x) \end{cases} \quad (3.14)$$

On suppose que $f(\cdot)$, $h(\cdot)$, $g(\cdot)$ sont suffisamment dérivable et que $h(0)=0$.

Soit U l'espace d'observabilité.

Définition 3.4 Soit dU l'espace des différentielles des éléments de U , défini pour une entrée fixée. Alors, l'espace $dU(x_0)$, caractérise l'observabilité locale en $x_0 \in \mathfrak{R}^n$ du système non linéaire (3.11). Ce système satisfait la condition de rang d'observabilité en x_0 si $\dim(dU(x_0)) = n$.

Théorème 3.1 Si le système (3.8) satisfait la condition de rang d'observabilité en x_0 , alors le système (3.8) est localement observable en x_0 .

Théorème 3.2 Si le système (3.8) satisfait la condition de rang d'observabilité pour tout $x \in N \subset \mathfrak{R}$ ($\dim(dU(x)) = n$), alors le système (3.8) est localement observable.

Un théorème similaire au cas linéaire permet de déterminer les propriétés d'observabilité non linéaire.

Théorème 3.3 La représentation d'état (3.8) est localement observable au voisinage de U contenant l'origine x_0 , si et seulement si:

$$\text{rang}(\text{Obs})=n \quad \forall x_0 \in U \quad (3.15)$$

Avec

$$\text{Obs} = \begin{bmatrix} \Delta h \\ \Delta L_f h \\ \dots \\ \Delta L_f^{n-1} h \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

Cette condition (3.15) est équivalente à la condition d'observabilité d'un système linéaire.

En effet : $h(x) = Cx$ $f(x) = Ax$ et on a :

$$\Delta h(x) = \frac{\partial h(x)}{\partial x} = C$$

$$\Delta(L_f h(x)) = \frac{\partial(L_f h(x))}{\partial x} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial h(x)}{\partial x} f(x) \right) = \frac{\partial}{\partial x} (CAx) = CA$$

...

$$\Delta(L_f^{n-1} h(x)) = CA^{n-1}$$

On retrouve bien la matrice d'observabilité définie en 3.4.

Reprenons l'exemple introductif (3.1) et calculons la condition d'observabilité.

$$f(x) = \begin{pmatrix} x_2 \\ x_1 \end{pmatrix} \quad h(x) = x_1$$

$$\text{Obs} = \begin{pmatrix} \Delta h(x) \\ \Delta(L_f h(x)) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\delta h}{\delta x_1} & \frac{\delta h}{\delta x_2} \\ \frac{\delta(L_f h(x))}{\delta x_1} & \frac{\delta(L_f h(x))}{\delta x_2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \text{ d'où le rang est égal à 2.}$$

Ce système est observable et donc en accord avec les théorèmes précédents.

3.3 COMMANDABILITE ET ACCESSIBILITE

La problématique générale de l'automatique consiste à commander un système de manière à ce qu'il évolue, depuis un état initial constaté, vers un état final déterminé.

3.3.1 COMMANDABILITE ET ACCESSIBILITE D'UN SYSTEME LINEAIRE

Définition 3.5 Un système linéaire est complètement **commandable** s'il est possible, quel que soit l'intervalle $[t_1, t_2]$ et quelque soit l'état x_1 , de déterminer un signal de commande $u(t)$ sur $[t_1, t_2]$ qui amène le système de n'importe quel état $x(t_1) = x_1$ vers l'état voulu $x(t_2) = 0$.

Définition 3.6 Un système linéaire est dit **accessible** à l'état x_2 s'il est possible de déterminer un signal d'entrée $u(t)$ sur l'intervalle $[t_1, t_2]$ de manière à amener le système d'un état $x(t_1)=x_1$ vers l'état $x(t_2)$.

Si un système est accessible quel que soit x_2 , il est dit complètement accessible.

La notion d'accessibilité correspond beaucoup mieux à l'idée que nous nous faisons de la commande d'un système. Dans le cas linéaire continu, ces deux notions sont équivalentes sauf si la matrice d'état est singulière et dans le cas linéaire discret, elles ne sont pas équivalentes.

Toutes les définitions dans le cas d'un système linéaire peuvent être trouvées dans la référence [GRAE, 2001].

Dans le cas non linéaire, les notions de commandabilité et d'accessibilité sont différentes. Nous nous intéressons par la suite à l'accessibilité puisque notre objectif est d'accéder à des états donnés en un temps fini.

3.3.2 ACCESSIBILITE D'UN SYSTEME NON LINEAIRE AFFINE EN LA COMMANDE

$$\dot{x} = f(x) + \sum_{i=1}^m g_i(x)u_i \quad (3.17)$$

avec m entrées de commande u_1, u_2, \dots, u_m où f et g_i sont des fonctions de dimension appropriée.

L'analyse de l'accessibilité du système non linéaire peut être réalisée en construisant la matrice de l'accessibilité colonne par colonne par l'algorithme suivant: en quatre étapes [ISID, 2000].

Etape 1. La distribution initiale $\Delta_0 = \text{Span}\{g_1, g_2, \dots, g_m\}$ est étendue par le crochet de Lie :

$$\Delta_1 = \Delta_0 + [f, \Delta_0] = \text{span}\{g_1, g_2, \dots, g_m, [f, g_1], \dots, [f, g_m]\} \quad (3.18)$$

Etape 2. On calcule ensuite la distribution Δ_2 :

$$\Delta_2 = \Delta_1 + [f, \Delta_1] + \sum_{i=1}^m [g_i, \Delta_1] \quad (3.19)$$

Etape 3. On calcule ensuite récursivement les distributions $\Delta_3, \Delta_4, \dots, \Delta_{n+1}$:

$$\Delta_{n+1} = \Delta_n + [f, \Delta_n] + \sum_{i=1}^m [g_i, \Delta_n] \quad (3.20)$$

L'algorithme se termine à $k=k'$ si $\Delta_{k+1} = \Delta_k$ avec $k'=n-1$ au plus.

Etape 4. Un système est dit génériquement accessible sauf pour certaines valeurs particulières de x et u si et seulement si $\dim(\Delta_{k'}) = n$.

L'espace d'état (\mathcal{R}^n) est inclus dans l'espace accessible ($\Delta_{k'}$).

Remarque. L'accessibilité calculée pour un système non linéaire affine en la commande peut être étendue à un système non linéaire non affine en la commande. En effet, grâce à un changement de variable, tout système de forme générale $\dot{x} = f(x, u)$ peut être mis sous forme affine en la commande.

De la même manière que pour l'observabilité, Il existe pour l'accessibilité aussi l'indice d'accessibilité individuel qui évalue la capacité de recouvrement de chaque actionneur par rapport à l'espace d'état en terme plus simple il représente le nombre de variables d'états sur lesquels peut agir un actionneur i . L'indice d'accessibilité individuel de l'actionneur égal au rang de la matrice Δ_{ki} obtenue de la même manière que précédemment mais en ne considérant cette fois ci que la fonction $g_i(x)$.

Exemple 3.4

Soit le système non linéaire représenté par

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = k_1 u_1 + k_2 u_2 + k \sqrt{x_1} \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{k_1 (c_1 - x_2)}{x_1} u_1 + \frac{k_2 (c_2 - x_2)}{x_1} u_2 \end{cases}$$

Le vecteur entrée est donné par $u = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{bmatrix}$

Si on veut mettre ce système sous forme affine on obtient:

$$f(x) = \begin{bmatrix} -k\sqrt{x_1} \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\text{et } g(x) = \begin{bmatrix} k_1 & k_2 \\ \frac{k_1 (c_1 - x_2)}{x_1} & \frac{k_2 (c_2 - x_2)}{x_1} \end{bmatrix}$$

Pour étudier l'accessibilité, on forme la matrice d'accessibilité donnée par

$\Delta_1 = \Delta_0 + [f, \Delta_0] = \text{span}\{g_1, g_2, [f, g_1], [f, g_2]\}$ où g_1 représente la première colonne de g et g_2 représente la deuxième colonne de g .

$$\Delta_1 = \begin{bmatrix} k_1 & k_2 & \frac{1}{2} \frac{kk_1}{\sqrt{x_1}} & \frac{1}{2} \frac{k}{\sqrt{x_1}} k_2 \\ \frac{k_1(c_1 - x_1)}{x_1} & \frac{k_2(c_1 - x_1)}{x_1} & \frac{k_1(c_1 - x_2)k}{x_1^{3/2}} & \frac{k_2(c_2 - x_2)k}{x_1^{3/2}} \end{bmatrix}$$

On peut chercher le rang de cette matrice en utilisant Matlab qui donne un rang égal à 2 donc le système est accessible.

Si on veut calculer l'indice d'accessibilité de l'actionneur u_1 , on calcule la matrice d'accessibilité mais en ne considérant cette fois ci que g_1 .

$$\Delta_{11} = \begin{bmatrix} k_1 & \frac{1}{2} \frac{kk_1}{\sqrt{x_1}} \\ \frac{k_1(c_1 - x_1)}{x_1} & \frac{k_1(c_1 - x_2)k}{x_1^{3/2}} \end{bmatrix}$$

On peut chercher le rang de cette matrice en utilisant Matlab qui donne un rang égal à 2 donc cet actionneur peut agir sur 2 variables d'états.

3.4 NOTION DE RECOUVREMENT

On retrouve cette notion de recouvrement aussi bien au niveau de l'observabilité que de l'accessibilité.

3.4.1 NOTION DE RECOUVREMENT EN OBSERVABILITE

Soit I_a l'ensemble des capteurs du processus. Par définition, un sous-espace E de l'espace d'état est observable par le système de capteur disponible. Chaque capteur participe individuellement à la couverture d'un certain sous espace de l'espace d'état.

Définition 3.7 La fonctionnelle $e(x)$ est observable par le capteur i si et seulement si

$$\text{rang} \begin{bmatrix} E \\ O' \end{bmatrix} = \text{rang}(O')$$

Le $\text{rang}(O')$ représente l'indice d'observabilité du capteur i

Si on revient à l'exemple 3.2 pour tester si x_1 est accessible par le capteur x_3 .

$$\text{On calcule } O' = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \text{ Le rang de cette matrice est égal à 1}$$

$$\begin{bmatrix} E \\ O' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \text{ Le rang de cette matrice est 2}$$

On déduit donc que la variable x_1 n'est pas observable par le capteur qui mesure x_3 .

3.4.2 NOTION DE RECOUVREMENT EN ACCESSIBILITE

Soit I_a l'ensemble des actionneurs du processus. Par définition, un sous-espace E de l'espace d'état est accessible s'il est couvert par le système de commande disponible. Chaque actionneur participe individuellement à la couverture d'un certain sous espace de l'espace d'état.

Définition 3.8 La fonctionnelle $e(x)$ est accessible par l'actionneur i si et seulement si

$$\text{rang} \begin{bmatrix} E \\ \Delta_{ki} \end{bmatrix} = \text{rang}(\Delta_{ki})$$

Le $\text{rang}(\Delta_{ki})$ représente l'indice d'accessibilité de l'actionneur i

Si on revient à l'exemple 3.4 pour tester si x_1 est accessible par u_1 où l'indice d'accessibilité de u_1 a déjà été calculé et est égal à 2.

$$\text{On calcule le rang} \begin{bmatrix} x_1 & k_1 & \frac{1}{2} \frac{kk_1}{\sqrt{x_1}} \\ 0 & \frac{k_1(c_1 - x_1)}{x_1} & \frac{k_1(c_1 - x_2)}{x_1^{3/2}} \end{bmatrix} = 2 \text{ par Matlab et on déduit que la variable}$$

x_1 est accessible par u_1

3.5 CONCLUSION

Il est nécessaire d'analyser un système pour la mise en place d'un module de surveillance.

Cette phase d'analyse consiste à déterminer les propriétés d'observabilité du système en fonctionnement normal.

Cette présentation sur l'analyse des systèmes sera appliquée au système de fermentation et nous permettra de savoir s'il existe des redondances sur le système pour mettre en place un module de génération de résidus en vue de la détection des modes.

CHAPITRE 4

4. DETECTION DE PANNES DANS LES SYSTEMES AUTOMATISES ET DES MODES DANS LES SDH

4.1 INTRODUCTION

L'un des enjeux les plus importants de l'automatisation concerne aujourd'hui l'augmentation de la fiabilité, de la disponibilité et de la sûreté de fonctionnement des processus technologiques. En effet, dans une première période, l'automatisation des processus de production a surtout fait appel aux techniques d'optimisation avec l'objectif d'augmenter la productivité en implantant des commandes performantes. Rapidement, cependant, on s'est rendu compte que le schéma théorique qui consiste à établir un modèle mathématique de l'installation, à piloter et à calculer les signaux de commande à appliquer pour satisfaire un critère de productivité n'est pas satisfaisant, car incomplet, d'un point de vue pratique. La principale raison qui conduit à un échec partiel de cette méthodologie tient sans doute à la difficulté d'établissement de modèles réellement représentatifs du fonctionnement d'une installation. L'hypothèse que les fonctions élémentaires d'une installation sont correctement réalisées constitue également l'une des causes importantes de cet échec. Ces constats ont naturellement conduit à la mise en œuvre de systèmes de surveillance dont l'objectif est d'être capables, à tout instant, de fournir l'état de fonctionnement des différents organes constitutifs d'un processus quelconque.

Malgré les progrès des méthodes de représentation des données, les méthodes de conduite restent donc essentiellement basées sur l'analyse des signaux qui sont majoritairement des variables mesurées.

La demande croissante de fiabilité et de sûreté de fonctionnement justifie l'intérêt grandissant porté à des méthodes plus avancées de conduite incluant, évidemment, des techniques performantes de détection de défauts. Lorsqu'un défaut apparaît, il doit être détecté le plus rapidement possible, même dans le cas où tous les signaux observés restent dans leurs limites admissibles. Il doit ensuite être localisé et sa cause doit être identifiée. Ainsi, les classiques

étapes d'observation et de suivi doivent-elles être assistée par une étape plus intelligente. Cette étape, souvent appelée supervision doit utiliser l'ensemble des informations disponibles au moyen d'un modèle explicite ou implicite (reconnaissance de forme).

4.2 SURVEILLANCE

L'objet de la supervision est de signaler les modes de fonctionnement anormaux (non désirés ou interdits) et prendre ou d'aider à prendre les décisions appropriées de façon à éviter une dégradation des performances du processus ou une dégradation du processus lui-même. Le but de la surveillance est de concevoir un système capable de produire une alarme définissant la présence de défaut dans une ou plusieurs parties du système à surveiller dans les meilleurs délais vis-à-vis des perturbations, des bruits et des incertitudes.

La surveillance consiste à réaliser les tâches suivantes :

- Détection du défaut : Un défaut est généralement perçu comme une déviation dans les caractéristiques attendues du processus lui-même, des capteurs, des actionneurs ou de tout autre équipement constitutif du système. La détection de défaut se fait donc par comparaison entre le fonctionnement réel avec ce qu'il devrait être sous l'hypothèse du fonctionnement normal.
- Localisation du défaut : consiste à localiser l'élément défectueux (capteur, actionneur, composant du processus...etc)
- Diagnostic ou identification du défaut : consiste à résoudre le problème inverse de la relation de cause.

Les méthodes de surveillance et de diagnostic se répartissent en deux grandes classes selon que l'on dispose ou non d'un modèle du processus à surveiller. Dans le premier cas, on utilise les redondances d'informations et la connaissance fournie par le modèle pour caractériser le mode de fonctionnement ou l'état du système, puis décider s'il est normal ou anormal. Dans le deuxième cas, c'est l'analyse des données fournies par le système qui permet de décider de son état. Les méthodes utilisées font appel à des procédures d'apprentissage et de reconnaissance de formes ou à l'intelligence artificielle. Alors contrairement aux techniques traditionnellement utilisées en automatique où l'on aborde les problèmes numériquement en utilisant essentiellement les propriétés des équations différentielles (caractérisant le modèle), en intelligence artificielle, on travaille essentiellement en symbolique. Les problèmes considérés sont combinatoires et on utilise la logique ; on cherche à représenter les

connaissances de sens commun, à modéliser la façon dont un individu raisonne. Dans le contexte de la supervision globale, les données traitées sont de nature extrêmement variées, imprécises (bruit de mesure), incomplètes (pannes de capteurs), non homogènes (logique, analogiques, qualitatives), fonction du contexte (le dépassement de seuil, significatif d'une alarme en régime permanent, est parfaitement normal lors d'une grande transition d'un point de fonctionnement à un autre) et temporelles. Toute cette quantité d'informations diverses et la complexité des relations entre variables font douter de la validité des modèles numériques, surtout en cas de panne. On peut encore remarquer que les tâches de diagnostic humain reposent sur quantité d'heuristique difficile à formaliser dans un modèle mathématique, la corrélation entre des variables très différentes, des observateurs qualitatives (couleur, bruit) ou encore des intuitions, liées en fait à des statistiques (tel appareil pose plus de problèmes que tel autre) difficilement quantifiables mais pourtant efficaces. L'intelligence artificielle devrait donc apporter des solutions intéressantes aux problèmes de supervision, à condition surtout de ne pas être vue comme un substitut aux méthodes traditionnelles, mais comme un outil de plus dans la panoplie de l'ingénieur chargé de résoudre un problème concret.

4.3 NOTIONS DE REDONDANCE

Pour s'assurer de la validité d'une mesure, l'idée était de doubler (système duplex), tripler (système triplex),..., multiplier les chaînes de mesure. Cette redondance, dite matérielle, permet une détection voire une localisation des capteurs défectueux. La fiabilité et la simplicité de la méthode ont, pour contrepartie un surcoût de l'installation. La redondance matérielle double ne permet que la détection d'une panne simple.

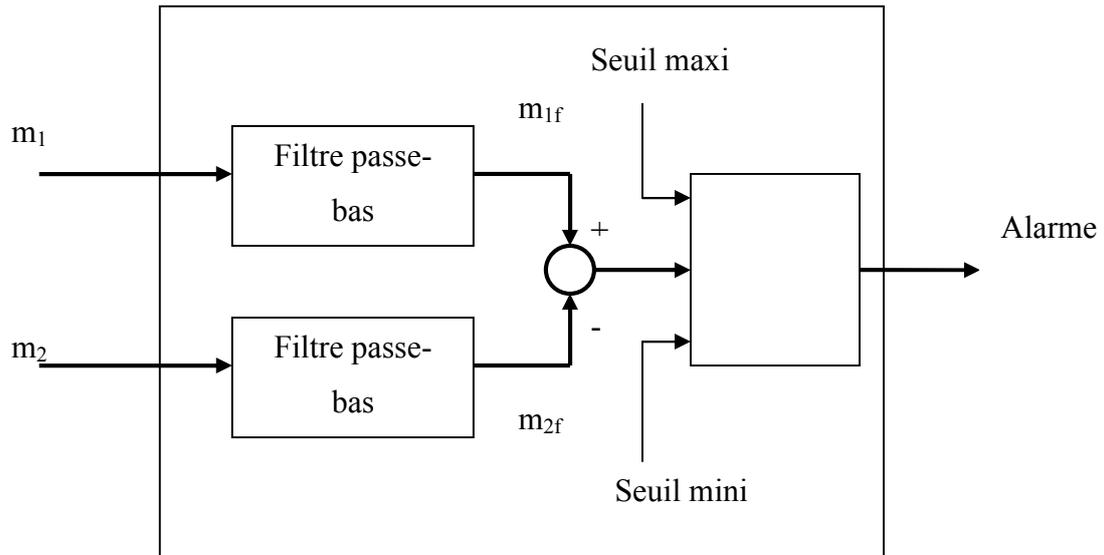


Figure 4-1 Redondance matérielle double

Si m_1 et m_2 sont les mesures issues de deux capteurs identiques soumis au même mesurande, m_{1f} et m_{2f} ces mêmes valeurs filtrées, le résidu $r = m_{1f} - m_{2f}$ est comparé à un seuil fonction des tolérances et des caractéristiques statiques des bruits de mesure. Cette méthode détecte une panne de capteur mais ne localise pas le capteur en panne.

Les systèmes triplex figure 4-2 ou plus, permettent la détection et la localisation de la panne capteur en utilisant, en cascade, un détecteur et un voteur.

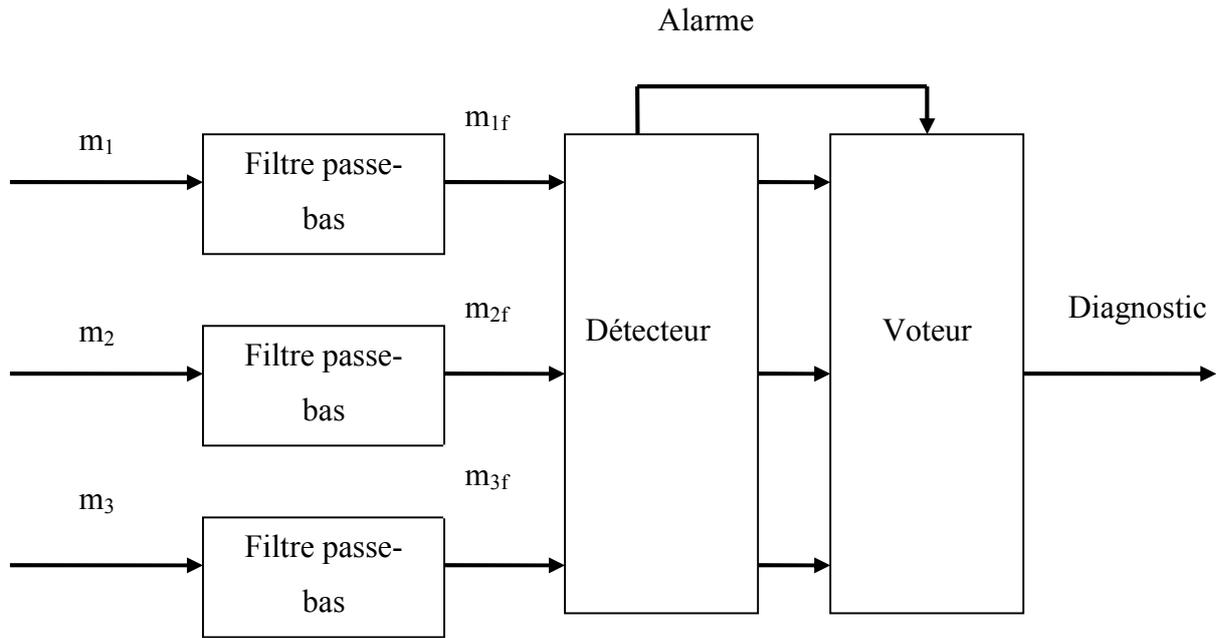


Figure 4-2 Redondance matérielle triple

Le détecteur calcule trois résidus r_1 , r_2 et r_3 :

$$\text{Avec } r_1 = m_{1f} - m_{2f} \quad r_2 = m_{1f} - m_{3f} \quad r_3 = m_{2f} - m_{3f}$$

Le rôle du voteur est de déterminer le capteur en panne. Cette décision peut être en prenant en compte les caractéristiques statistiques précédentes et en analysant la dispersion des trois mesures.

L'approche redondance matérielle est très efficace bien qu'elle ne couvre pas les pannes de mode commun : panne d'alimentation électrique, panne de masse...etc. Le coût et l'encombrement ainsi qu'un champ d'application strictement limité aux pannes capteurs constituent les inconvénients majeurs de cette méthode.

Une autre solution consiste à utiliser les relations analytiques qui existent entre les mesures de grandeurs dépendantes qu'elles soient ou non de même nature. Cette méthode, appelée redondance analytique, ne peut être mise en œuvre que si l'on dispose d'un modèle statique ou dynamique, linéaire ou non linéaire, déterministe ou stochastique du système ou du sous-système reliant les entrées et les sorties mesurées. La technique de redondance analytique permet une exploitation optimale de toutes les informations acquises dans le cadre d'une

configuration d'instrumentation donnée. Elle vient en complément de la redondance matérielle et peut permettre d'en réduire le degré de redondance.

La redondance analytique consiste à utiliser des informations supplémentaires issues de modèles générant des grandeurs homogènes à celles provenant de capteurs. Elle exploite la redondance informationnelle contenue implicitement dans un ensemble de mesures. L'utilisation des techniques de redondance analytique repose sur la disponibilité d'un modèle de connaissance ou de représentation ; elle augmente fortement l'ordre de la redondance et a pour conséquence d'augmenter la fiabilité et la sûreté de détection, de remplacer un capteur matériel par un capteur mathématique ou capteur informationnel et de permettre l'implantation d'un voteur pour un système de redondance matérielle double.

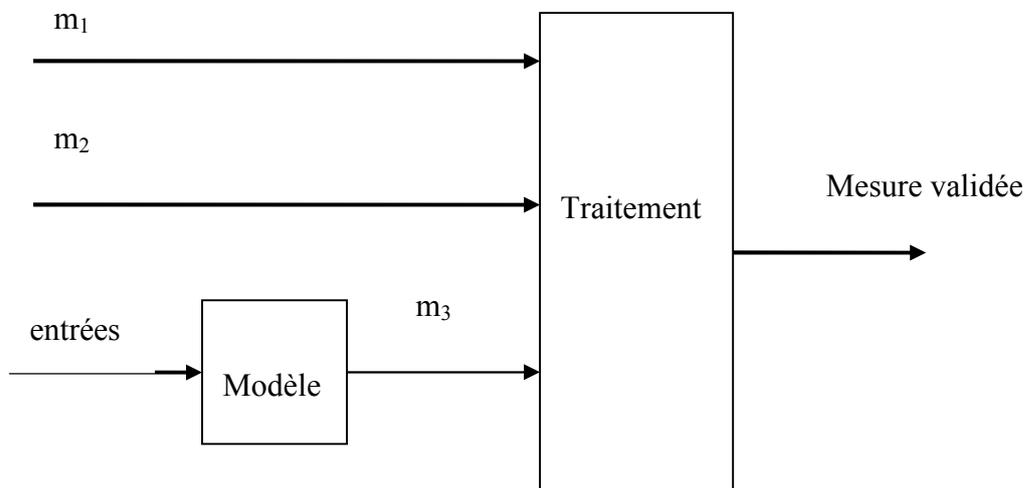


Figure 4-3 Redondance matérielle et analytique

La redondance analytique dont l'utilisation permet la détection et la reconnaissance de défauts de fonctionnement de façon à effectuer des actions correctives appropriées, repose sur les relations de cause à effet, statiques ou dynamiques, qui existent entre les entrées et les sorties observées d'un système. Son champ d'application ne se limite donc pas aux pannes de capteurs mais s'étend aux pannes des actionneurs ou à celles du procédé lui-même.

4.4 DETECTION DE DEFAUTS BASEE SUR L'UTILISATION DE MODELES

La détection de défauts basée sur l'utilisation de modèles peut être divisée en deux étapes principales : la génération de résidus et la prise de décision. Lors de la première étape, les signaux d'entrée et de sortie du système sont utilisés pour générer un résidu, c'est-à-dire un

signal mettant en évidence la présence d'un défaut. En général, en régime de fonctionnement normal, ce signal est statiquement nul et s'écarte notablement de zéro en présence de défauts. La génération de résidu est propre à la méthode utilisée. Durant la seconde étape, les résidus sont analysés pour décider s'il y a ou non présence de défaut, sur quel composant du système il est intervenu (opération souvent appelée localisation) et dans certains cas, déterminer la nature du défaut et sa cause (identification). La décision peut s'effectuer à l'aide d'un simple test de dépassement de seuil sur les valeurs instantanées.

Les méthodes qui permettent la génération de résidus en utilisant des modèles mathématiques peuvent être classées en trois catégories :

- Reconstructeurs d'état : Cette partie est consacrée aux méthodes de génération de résidus à base de reconstructeurs d'état ; observateurs classiques, observateurs à entrées inconnues, observateurs non linéaires [ISER, 2005].
- Espace de parité : Cette méthode présente un panorama des méthodes permettant de générer des relations de redondance analytiques. Celles-ci sont globalement désignées par méthodes de l'espace de parité en ce sens qu'on se place dans un espace dans lequel toutes les grandeurs sont connues et donc que l'on peut vérifier leur cohérence par rapport à des modèles. Cette approche sera détaillée car elle a fait l'objet de ce travail.
- Estimation paramétrique : Ces méthodes exigent la connaissance d'un modèle de processus habituellement dynamique sous la forme d'une structure mathématique et de paramètres. Pour des processus linéaires dans le temps continu les modèles peuvent être les réponses d'impulsion aux équations différentielles. [ISER, 2005]

4.5 NOTION ESPACE DE PARITE

Les relations de parité utilisent la redondance directe au moyen de relations algébriques statiques liant les différents signaux ou la redondance temporelle issue de l'utilisation de relations dynamiques. Le terme **parité** a été emprunté au vocabulaire employé pour les systèmes logiques où la génération de bits de parité permet la détection d'erreur.

Une relation de redondance analytique est une équation dans laquelle toutes les variables sont connues. La génération de telles relations permet d'engendrer des résidus. Pour la détection de défauts basée sur l'utilisation de modèles, un résidu est un signal temporel, fonction des

entrées et des sorties du processus. En l'absence de défauts, ce résidu est statistiquement nul. Lors de l'apparition d'un défaut, son amplitude croît de manière significative.

L'espace de parité auquel nous nous intéressons dans le cadre de la présente thèse est dynamique aussi nous apparaît-il nécessaire de préciser la méthode de calcul des résidus:

On considère le système linéaire invariant décrit par les équations discrètes suivantes:

$$\begin{aligned} x_{k+1} &= Ax_k + Bu_k + F_1 f_k \\ y_k &= Cx_k + Du_k + F_2 f_k \end{aligned} \quad (4.1)$$

Où $x \in \mathfrak{R}^n$ est le vecteur d'état du système, $u \in \mathfrak{R}^r$ est le vecteur des entrées connues associées à la matrice B, $y \in \mathfrak{R}^m$ est le vecteur des mesures. Le vecteur de défauts $f \in \mathfrak{R}^p$ agit, au moyen des matrices F_1 et F_2 sur l'évolution de l'état et sur la mesure.

Sur un horizon d'observation $[k-s, k]$, les équations du système peuvent s'écrire sous la forme suivante:

$$\begin{pmatrix} y_{k-s} \\ y_{k-s+1} \\ \vdots \\ y_k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C \\ CA \\ \vdots \\ CA^s \end{pmatrix} x_{k-s} + H_1 \begin{pmatrix} u_{k-s} \\ u_{k-s+1} \\ \vdots \\ u_k \end{pmatrix} + H_2 \begin{pmatrix} f_{k-s} \\ f_{k-s+1} \\ \vdots \\ f_k \end{pmatrix} \quad \text{Où les matrices } H_1 \text{ et } H_2 \text{ sont données par:}$$

$$H_1 = \begin{pmatrix} D & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ CB & D & 0 & \dots & 0 & 0 \\ CAB & CB & D & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & D & 0 \\ CA^{s-1}B & CA^{s-2}B & CA^{s-3}B & \dots & CB & D \end{pmatrix}$$

et

$$H_2 = \begin{pmatrix} F_2 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ CF_1 & F_2 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ CAF_1 & CF_1 & F_2 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \dots & F_2 & 0 \\ CA^{s-1}F_1 & CA^{s-2}F_1 & CA^{s-3}F_1 & \dots & CF_1 & F_2 \end{pmatrix}$$

L'équation peut être réécrite:

$$\begin{pmatrix} y_{k-s} \\ y_{k-s+1} \\ \vdots \\ y_k \end{pmatrix} - H_1 \begin{pmatrix} u_{k-s} \\ u_{k-s+1} \\ \vdots \\ u_k \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C \\ CA \\ \vdots \\ CA^s \end{pmatrix} x_{k-s} + H_2 \begin{pmatrix} f_{k-s} \\ f_{k-s+1} \\ \vdots \\ f_k \end{pmatrix}$$

Si on multiplie cette équation par un vecteur ω^T tel que:

$$\omega^T \begin{pmatrix} C \\ CA \\ \vdots \\ CA^s \end{pmatrix} = 0$$

On obtient une relation de parité à partir de laquelle on peut calculer un résidu r_k ne dépendant que des défauts.

$$r_k = \omega^T \left(\begin{pmatrix} y_{k-s} \\ y_{k-s+1} \\ \vdots \\ y_k \end{pmatrix} - H_1 \begin{pmatrix} u_{k-s} \\ u_{k-s+1} \\ \vdots \\ u_k \end{pmatrix} \right) = \omega^T H_2 \begin{pmatrix} f_{k-s} \\ f_{k-s+1} \\ \vdots \\ f_k \end{pmatrix} \quad (4.2)$$

4.6 DETECTION DE MODES

La méthode de génération des résidus présentée antérieurement pour la détection de fautes tel qu'on peut trouver dans [PATT, 2001] qui l'a utilisé pour la détection de pannes dans les capteurs dans un procédé chimique, est utilisée dans cette thèse pour la détection de modes lors de la culture d'une bactérie *Escherichia coli*. Détecter le mode physiologique du micro-organisme pendant une culture peut nous permettre d'imposer des modifications dans le comportement qui peuvent améliorer la productivité. Quelques méthodes ont déjà été proposées telles que la détermination du mode physiologique de la culture *saccharomyces-cerevisae* dans [CASS, 2005] qui propose une classification des directions qui produit un sous-espace orthogonal aux mesures prétraitées. Le procédé de fermentation étant dynamique et non stationnaire, à chaque instant correspond une réaction qui se déroule dans le fermenteur. Le processus passe donc par plusieurs états. Chaque état est représenté par un modèle qui lui est propre (représentation multi modèles). La surveillance dans cette section a pour but de détecter les changements d'un état à autre. Il s'agit de calculer des résidus relatifs à chaque état qui sont tous égaux à zéro quand on passe par cet état et au moins l'un d'eux est différent de zéro quand on ne passe pas par cet état. Pour mieux comprendre, on propose un

processus qui passe par 2 états ou modes comme on l'appellera plus tard. On peut générer pour ce processus 2 résidus r_1 et r_2 :

- Mode 1 exprimé par un modèle mathématique
- Mode 2 exprimé par un autre modèle mathématique

On peut conclure que notre processus a une représentation multi modèle puisque à chaque mode correspond un modèle.

Les 2 résidus sont calculés dans le mode 1 d'après les équations du modèle relatif à ce mode ce qui donne r_{11} et r_{12} et dans le mode 2, les résidus sont calculés d'après les équations données par le modèle relatif à ce mode ce qui donne r_{21} et r_{22} . Les expressions mathématiques des résidus générés pour le mode 1 sont totalement différentes des expressions mathématiques des résidus générés pour le mode 2. La **figure 4-4** montre l'évolution de 2 résidus d'un processus qui passe par 2 modes ou d'un mode à l'autre (1→2). Entre les instants 0h et 5h les 2 résidus relatifs au mode 1 r_{11} et r_{12} sont nuls par contre le résidu relatif au mode 2 r_{22} est nul mais r_{21} est différent de zéro donc le processus est au mode 1. A partir de 5h, les 2 résidus r_{21} et r_{22} relatifs au mode 2 sont nuls par contre r_{11} et r_{12} sont non nuls.

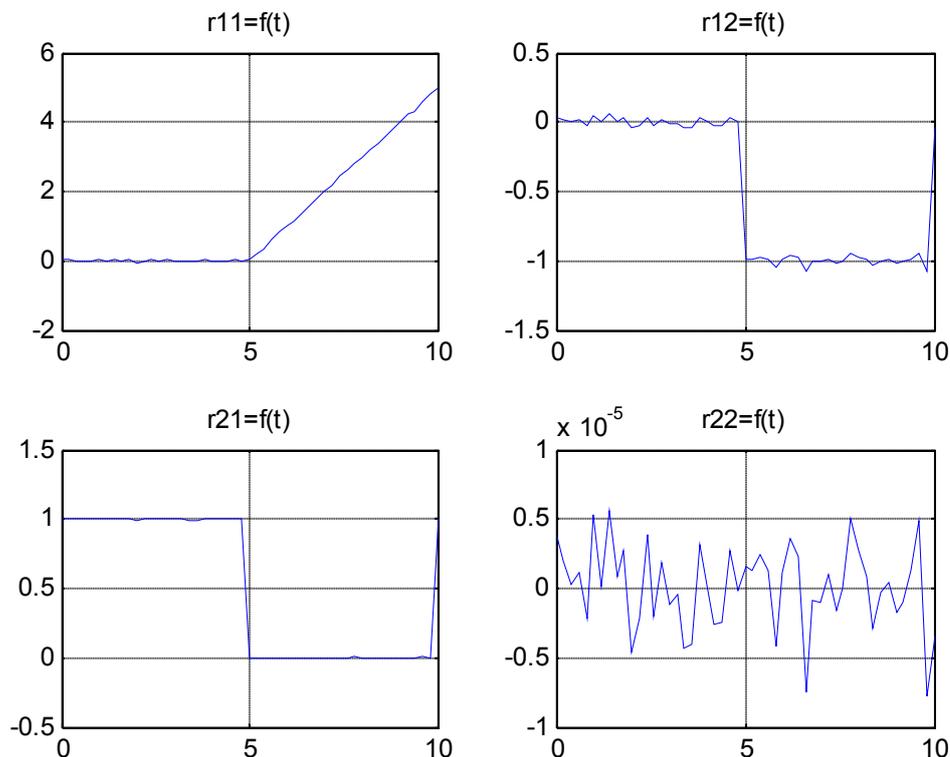


Figure 4-4 Résidus d'un processus qui passe par 2 états ou 2 modes

Temps	Résidus relatifs au mode 1	Résidus relatifs au mode 2	Décision
[0h, 5h]	$r_{11}=0$ $r_{12}=0$	$r_{21}\neq 0$ $r_{22}=0$	Avant 5h le processus se trouve dans le mode 1
[5h, 10h]	$r_{11}\neq 0$ $r_{12}\neq 0$	$r_{21}=0$ $r_{22}=0$	Après 5h le processus se trouve dans le mode 2

Tableau 4-1 Tableau qui permet de détecter les modes en fonction des résidus

4.7 CONCLUSION

Ce chapitre sera utilisé dans l'application en chapitre 5 lorsqu'on va montrer comment développer une stratégie basée sur une génération de résidus issus des techniques d'élimination non linéaires. Cette stratégie est basée sur un modèle de connaissance non linéaire. Pour réduire la formation d'acétate plusieurs stratégies d'alimentation en substrat ont été développées en littérature. Le métabolisme cellulaire défini par un changement caractéristique dans la relation entre les taux de croissance: consommation spécifique de glucose, consommation spécifique d'oxygène pour la formation d'acétate. Ces relations interviennent dans le modèle du procédé.

CHAPITRE 5

5. APPLICATION A LA FERMENTATION DE LA BACRERIE *ESCHERICHIA COLI*

5.1 DESCRIPTION DU PROCESSUS UTILISE EN APPLICATION

Aujourd'hui, la production de nombreuses protéines peut être réalisée à l'aide de micro-organismes génétiquement modifiés. Il est possible d'insérer des séquences d'ADN codant pour une protéine étrangère dans un organisme hôte telle que la bactérie *Escherichia coli* (*E.coli*). Cependant un des problèmes rencontrés, lors de son utilisation, est la formation de métabolites secondaires tel que l'acétate. L'accumulation d'acétate provoque l'inhibition de la croissance des bactéries et diminue la production de protéines recombinantes. Dans l'article [AKES, 2001] *Escherichia coli* a été utilisé pour réaliser leurs expériences dont le but final est d'obtenir une productivité optimale avec une formation d'acétate minimale.

La formation d'acétate chez *E.coli*, en conditions aérobies, apparaît en présence de concentrations élevées en glucose. Ce glucose est tout d'abord transformé en AcétylCoA pour être ensuite utilisé par la cellule. Lorsque les concentrations en glucose dans le milieu sont telles qu'elles dépassent le taux d'assimilation critique du glucose, le flux de glucose dans les voies métaboliques centrales produit plus d'AcétylCoA que la quantité qui peut être oxydée pour la biosynthèse et la formation d'énergie [Xu, 1999]. L'AcétylCoA en excès est alors transformé en acétate (ou acide acétique). Les mécanismes entrant en jeu sont encore mal connus et leurs conséquences n'ont pas été définies précisément [AKES, 1999]

D'autres phénomènes similaires à celui-ci sont observés chez d'autres micro-organismes. Par exemple, la production d'éthanol chez *Saccharomyces cerevisiae* en présence excessive de glucose dans le milieu de culture. Ces phénomènes sont observés lors de fermentations en batch et de fermentation en continu. Un des moyens permettant d'éviter cette production de métabolite secondaire est d'introduire progressivement, dans le bio réacteur, le substrat. C'est le principe de la fermentation en fed-batch.

5.2 PRESENTATION DU TYPE DE FERMENTEUR UTILISE EN APPLICATION

A cause des contraintes citées dans la section précédente, on a choisi de travailler avec le fermenteur de type fed-batch où on a une alimentation en entrée qu'on va noter F (F_{in} dans le chapitre 2) mais on n'a pas de soutirage ($F_{out}=0$). La fermentation commence dans un petit volume de milieu de culture: le pied de cuve. Tout d'abord, on observe une phase de démarrage qui correspond à la fermentation discontinue. Au démarrage de la culture, la concentration en produit P dans le bio réacteur est nulle. Au cours de la culture, on alimente le bio réacteur, selon un débit F , en substrat (avec une concentration initiale G_{in}) mais sans apport de biomasse X ni de produit. Dans le bio réacteur, le volume total V , la concentration en biomasse X et la concentration en produit P augmentent. L'air est injecté dans le fermenteur afin d'obtenir une fermentation aérobie. Le gaz carbonique est évacué vers l'extérieur mais malheureusement un produit secondaire indésirable persiste dans le milieu de culture et qui est l'acétate.

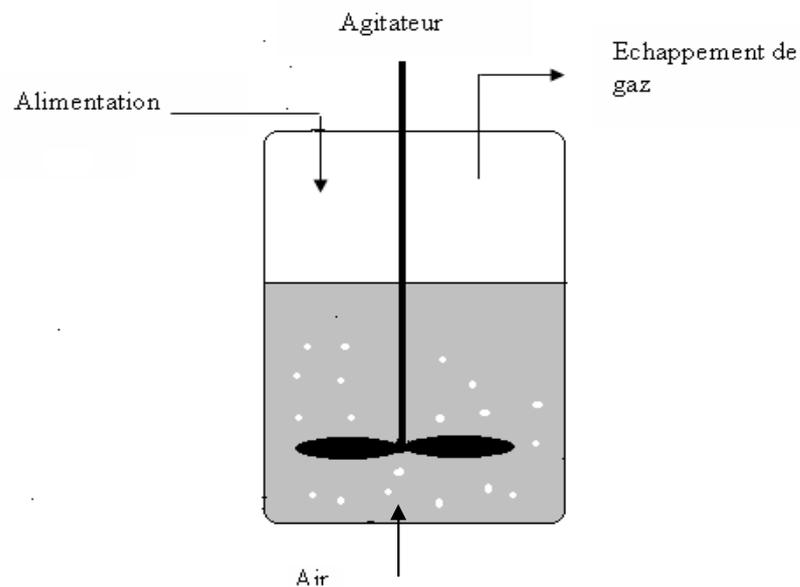


Figure 5-1 Schéma de fonctionnement du fermenteur fed-batch

5.3 BLOC DIAGRAMME DU FERMENTEUR UTILISE

Si on veut représenter le fermenteur de notre processus par un schéma bloc où apparaissent toutes les variables d'état et les entrées nécessaires, on obtiendra la figure 5-2.

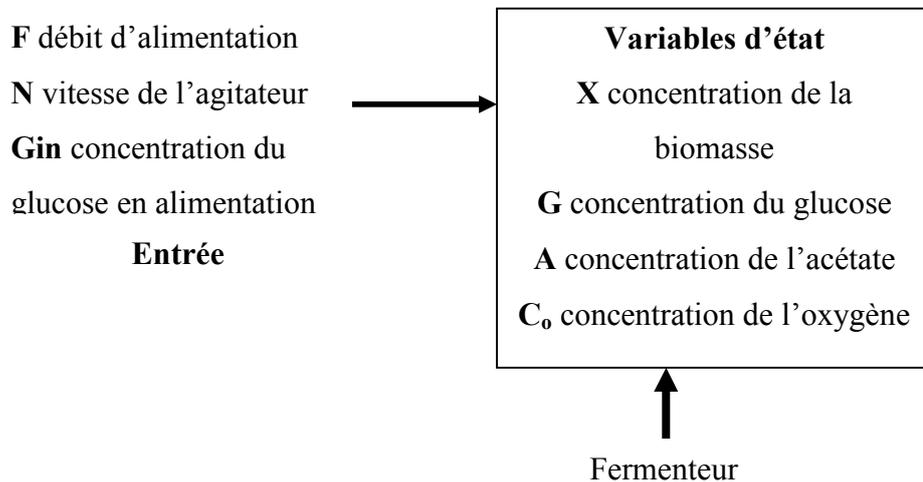


Figure 5-2 Schéma bloc d'un fermenteur fed-batch

Le fermenteur en culture fed-batch est alimenté par du glucose dilué dans de l'eau ceci étant représenté par la concentration du glucose dans le débit d'alimentation représenté par la variable G_{in} . Le fermenteur étant alimenté au fur et à mesure que la culture se déroule, impose une variation dans le volume du liquide présent dans le fermenteur. Cette variation du volume s'exprime par F qui représente le taux d'alimentation en glucose. Différents produits étant dans le liquide, une agitation s'impose tout le long de cette culture. Celle-ci est exprimée par la variable N qui représente la vitesse de l'agitateur. Celle-ci doit toujours être supérieure à un certain seuil minimal afin qu'il y ait toujours des réactions chimiques entre les différents produits. En réalité comme on le verra ultérieurement la valeur de N est comprise dans un certain intervalle. Les produits dont on tiendra compte lors de la culture de la biomasse sont représentés par leurs concentrations. La biomasse cultivée dans cette application est la bactérie *E.coli*. La culture étant aérobie, La concentration de l'oxygène va être prise en compte lors de l'élaboration du modèle. Le substrat qui sert à alimenter la biomasse est le glucose. Les molécules d'intérêt ne seront pas prises en considération. Par conséquent, le seul produit qui va intervenir dans le modèle est l'acétate.

5.4 MODELISATION MATHÉMATIQUE DU SYSTÈME

Le modèle [AKES, 2001] est choisi le plus judicieusement possible afin de décrire au mieux le système étudié. Ainsi ce modèle qui a été rigoureusement validé par l'expérimentation, a permis entre autre de tester l'influence d'un substrat, d'un système d'aération mais aussi et tout particulièrement un système contrôlant l'alimentation en substrat.

Les modèles et leurs simulations à l'aide d'un ordinateur permettent de rendre compte du fonctionnement du système. La modélisation telle qu'elle a été présentée repose sur des bilans de masse comme c'est en général le cas (chapitre 2). Dans la suite du mémoire, les modélisations utilisées reposent sur des bilans de concentrations.

On rappelle que dans le fermenteur de type fed-batch, il n'y a pas de soutirage ($F_{out}=0$) et on note le taux d'alimentation F_{in} par F .

Ce qui donne le débit d'alimentation en substrat varie selon le volume injecté dans le bio réacteur en fonction du temps tel qu'il a été présenté par l'équation 2-4

$$\frac{dV}{dt} = F \quad (5.1)$$

La variation de la quantité de biomasse dans le fermenteur dépend du taux de croissance du micro-organisme. De plus, elle dépend du volume du milieu et de la concentration en biomasse dans le fermenteur comme on l'a déjà vu au chapitre 2 par l'équation 2-2. Le taux de croissance dépend de la concentration du glucose et de l'acétate.

$$\frac{d(VX)}{dt} = \mu(G, A) VX \quad (5.2)$$

La variation de la quantité du substrat (glucose) dans le bio réacteur dépend du débit d'alimentation (ici on le note F) et de la concentration en glucose dans l'alimentation (G_{in}), ainsi que du taux d'assimilation spécifique du glucose, du volume de culture et de la concentration en biomasse. Le taux spécifique du glucose dépend de la concentration du glucose.

$$\frac{d(VG)}{dt} = FG_{in} - q_g(G) VX \quad (5.3)$$

La variation de la quantité d'acétate dans le milieu va être fonction de la production nette d'acétate (q_a), du volume du bio réacteur et de la concentration cellulaire de la biomasse. La production nette d'acétate dépend de deux paramètres: la concentration du glucose et celle de l'acétate.

$$\frac{d(VA)}{dt} = q_a (G, A) VX \quad (5.4)$$

Enfin, la variation de la quantité d'oxygène dans le bio réacteur, comme on l'a vu au chapitre 2, est fonction du coefficient de transfert d'oxygène (K_{La}), le taux spécifique d'oxygène. Le taux spécifique d'oxygène dépend de la concentration du glucose et celle de l'acétate. Le coefficient de transfert d'oxygène est ici fonction de la vitesse d'agitation.

$$\frac{d(VC_o)}{dt} = K_{La} (N) V [C_o^* - C_o] - q_o (G, A) VX \quad (5.5)$$

Ainsi le modèle obtenu du fermenteur peut être exprimé par le système ci-dessous

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = F \\ \frac{d(VX)}{dt} = \mu(G, A) VX \\ \frac{d(VG)}{dt} = FG_{in} - q_g (G) VX \\ \frac{d(VA)}{dt} = q_a (G, A) VX \\ \frac{d(VC_o)}{dt} = K_{La} (N) V [C_o^* - C_o] - q_o (G, A) VX \end{array} \right.$$

Afin de faire apparaître les variables d'état représentant les différentes concentrations des produits présents dans le fermenteur (chapitre 2), on peut passer du système précédent au système d'équation (5.6) en exploitant la première relation du système pour dériver les autres équations.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = F \\ X \frac{dV}{dt} + V \frac{dX}{dt} = \mu(G, A) VX \\ G \frac{dV}{dt} + V \frac{dG}{dt} = FG_{in} - q_g (G) VX \\ A \frac{dV}{dt} + V \frac{dA}{dt} = q_a (G, A) VX \\ C_o \frac{dV}{dt} + V \frac{dC_o}{dt} = K_{La} (N) V [C_o^* - C_o] - q_o (G, A) VX \end{array} \right.$$

On remplace $\frac{dV}{dt}$ par son expression F dans les 4 dernières équations du système

$$\begin{cases} XF + V \frac{dX}{dt} = \mu(G, A) VX \\ GF + V \frac{dG}{dt} = FG_{in} - q_g(G) X \\ C_o F + V \frac{dC_o}{dt} = K_{La} (N) V [C_o^* - C_o] - q_o(G, A) VX \\ AF + V \frac{dA}{dt} = q_a(G, A) VX \end{cases}$$

A partir de ce système, on peut faire le passage vers le système (5.6)

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = \mu(G, A) X - \frac{F}{V} X \\ \frac{dG}{dt} = \frac{FG_{in}}{V} - \frac{FG}{V} - q_g(G) X \\ \frac{dC_o}{dt} = K_{La} (N) (C_o^* - C_o) - \frac{FC_o}{V} - q_o(G, A) X \\ \frac{dA}{dt} = q_a(G, A) X - \frac{FA}{V} \end{cases} \quad (5.6)$$

On observe dans le système (5.6) que les variables d'état apparaissent clairement.

En pratique, les capteurs ne mesurent pas la concentration d'oxygène C_o mais la pression partielle en oxygène dissous O directement reliée à la concentration d'oxygène par la relation de Henry.

$$O = HC_o \text{ et } O^* = HC_o^*$$

Le coefficient de transfert de l'oxygène dans le milieu K_{La} dépend de la vitesse de rotation du mobile d'agitation N . Ce coefficient a été approximé dans [AKES, 1999] par une expression linéaire $K_{La} = \alpha(N - N_0)$

Pour un fermenteur de laboratoire de 3 litres; $\alpha=0,92h^{-1}rpm^{-1}$ et N_0 323 rpm donnent une bonne approximation pour une vitesse de rotation allant de 400rpm à 1200rpm.

5.5 RELATIONS METABOLIQUES

Dans le modèle mathématique qui a été présenté, agissent des relations métaboliques ayant différentes expressions et qu'on va expliquer dans ce paragraphe :

Le glucose consommé par les cellules apporte l'énergie et les matières premières nécessaires à la croissance du micro-organisme. Le taux spécifique d'assimilation du glucose dépend de la concentration en glucose du milieu et suit l'équation de Monod :

$$q_g(G) = q_g^{\max} \frac{G}{k_s + G} \quad (5.7)$$

Les valeurs des paramètres k_s et q_g^{\max} sont données dans le tableau en annexe.

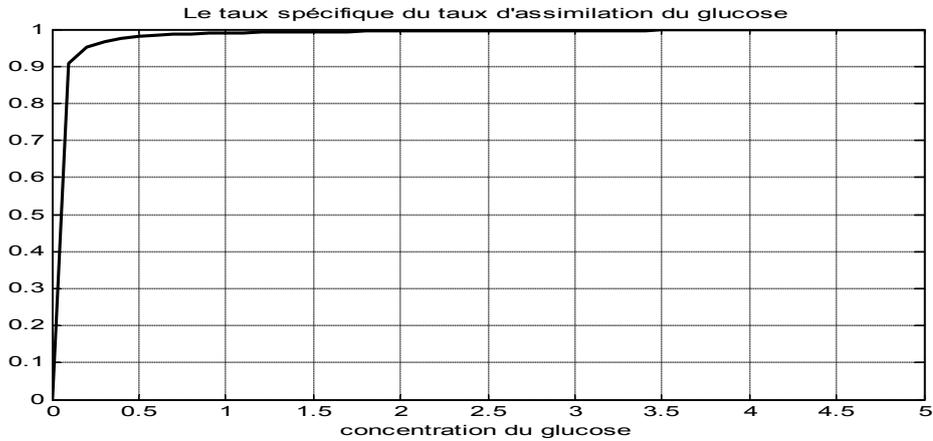


Figure 5-3 Le taux spécifique du glucose de type Monod

La concentration en glucose du milieu va influencer l'assimilation spécifique du glucose du micro-organisme q_g

Si l'acétate est présent dans le milieu, il peut être consommé et utilisé pour la croissance des cellules avec le taux spécifique d'assimilation de l'acétate qui peut être modélisée en suivant la cinétique de Monod :

$$q_a^{c,pot} = \frac{q_a^{c,max} A}{k_a + A} \quad (5.8)$$

Les valeurs des paramètres k_a et $q_a^{c,max}$ sont données dans le tableau en annexe.

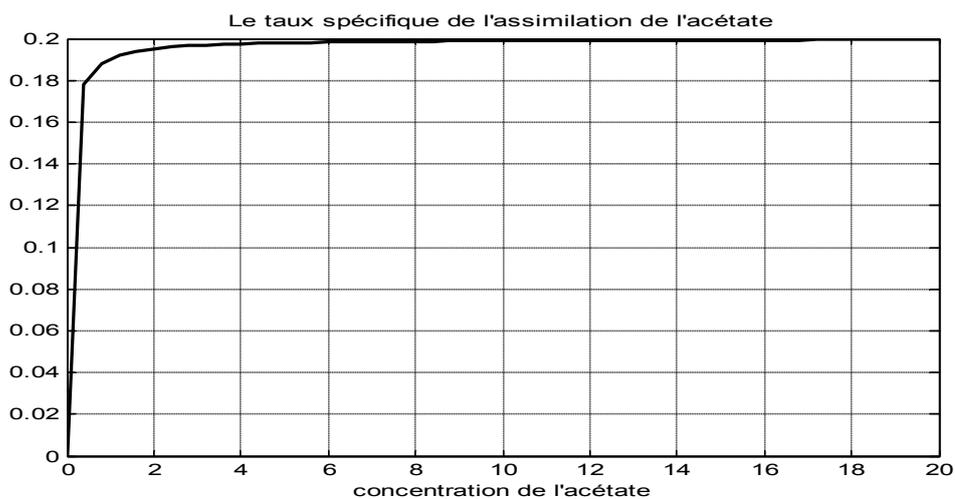


Figure 5-4 Concentration du taux spécifique de l'assimilation de l'acétate de type Monod

Ces 2 expressions montrent que le modèle qu'on a utilisé pour l'application est différent des modèles qu'on trouve en général dans la littérature tel qu'on l'a déjà présenté au chapitre 2.

La part d'assimilation du glucose nécessaire à la fonction de maintenance va être déterminée par une valeur minimum qui sera fixée par l'assimilation du glucose par le micro-organisme ou par un coefficient de maintenance qui est fonction du micro-organisme :

$$q_m = \min(q_g, q_{mc}) \quad (5.9)$$

Où q_{mc} est une constante définie dans le tableau des paramètres en annexe.

La production d'acétate apparaît lorsque la cellule a atteint ses limites d'oxydation du glucose. La formation d'acétate dans des conditions aérobies apparaît quand le taux spécifique d'assimilation du glucose dépasse une valeur critique. Il a été observé que le taux d'assimilation spécifique en oxygène atteint un maximum apparent au début de la formation d'acétate. La production nette d'acétate correspond à la différence entre la production d'acétate et la consommation d'acétate :

$$q_a = q_a^p - q_a^c \quad (5.10)$$

L'assimilation spécifique du glucose q_g va déterminer le dépassement, ou non, d'un seuil critique qui est l'assimilation spécifique critique du glucose q_g^{crit} fixée dans l'expérience de [AKES, 2001] et donné dans le tableau des paramètres en annexe

La production nette d'acétate est fonction de la valeur de q_g :

Si $q_g \leq q_g^{crit}$ la production d'acétate est nulle car on est en phase de consommation.

$$q_a^p = 0 \quad (5.11)$$

Si $q_g > q_g^{crit}$ la production d'acétate va être fonction de la différence entre q_g et q_g^{crit} , et du taux de bioconversion du glucose en acétate

$$q_a^p = (q_g - q_g^{crit})y_{ag} \quad (5.12)$$

La consommation d'acétate va être, elle aussi, fonction de la valeur de q_g :

Si $q_g \leq q_g^{crit}$ l'assimilation d'acétate prendra la valeur minimale entre l'assimilation potentielle d'acétate et le rapport de la quantité d'oxygène restant après son utilisation pour oxyder le glucose qui sert à fournir l'énergie et la matière première nécessaire à la croissance et à la maintenance des cellules sur le taux de bioconversion d'oxygène en acétate.

$$q_a^c = \min \left\{ q_a^{c,pot}, \frac{q_o^{max} - (q_g - q_m)Y_{og} - q_m Y_{om}}{Y_{oa}} \right\} \quad (5.13)$$

Si $q_g > q_g^{crit}$ la consommation d'acétate sera nulle car on sera en phase de production d'acétate.

$$q_a^c = 0 \quad (5.14)$$

La consommation d'oxygène par le micro-organisme va aussi varier en fonction de q_g et du dépassement, ou non, de la valeur seuil q_g^{crit} :

Si $q_g \leq q_g^{crit}$ l'assimilation d'oxygène va être fonction de la quantité de glucose utilisée pour la croissance et la maintenance des cellules et de l'assimilation d'acétate.

$$q_o = (q_g - q_m)y_{og} + q_m y_{om} + q_a^c y_{oa} \quad (5.15)$$

Si $q_g > q_g^{crit}$ l'assimilation d'oxygène est maximale et elle est toujours fonction de la quantité de glucose consommée pour la croissance et la maintenance des cellules. Cependant, l'acétate présent dans le milieu ne pourra pas être consommé car le glucose est le substrat qui sera utilisé avant l'acétate (ceci est dû au micro-organisme).

Le taux de croissance μ va lui aussi varier en fonction du taux d'assimilation du glucose:

Si $q_g \leq q_g^{crit}$ le taux de croissance va être fonction de la quantité totale de glucose assimilée

$$\mu = (q_g - q_m)Y_{xg}^{ox} + q_a^c Y_{xa} \quad (5.16)$$

Si $q_g > q_g^{crit}$ une partie de la biomasse va être formée à l'aide de la voie oxydative et le reste sera formé à partir de la voie fermentative qui permet l'utilisation de l'excès

$$\mu = (q_g^{crit} - q_m)Y_{xg}^{ox} + (q_g - q_g^{crit})Y_{xg}^{fe} \quad (5.17)$$

5.6 SYSTEME DYNAMIQUE HYBRIDE

Les relations métaboliques montrent que le processus est un système à commutation autonome donc c'est un système dynamique hybride. Selon les relations métaboliques déjà citées, il y a deux modes. Le premier mode qui correspond à $q_g > q_g^{crit}$ est noté mode I et le second qui correspond à $q_g \leq q_g^{crit}$ a été noté mode II.

La figure ci-dessous montre les différentes situations et présente quatre cas dans le mode II suivant les conditions de consommations d'acétate et de maintenance et un seul cas dans le mode I.

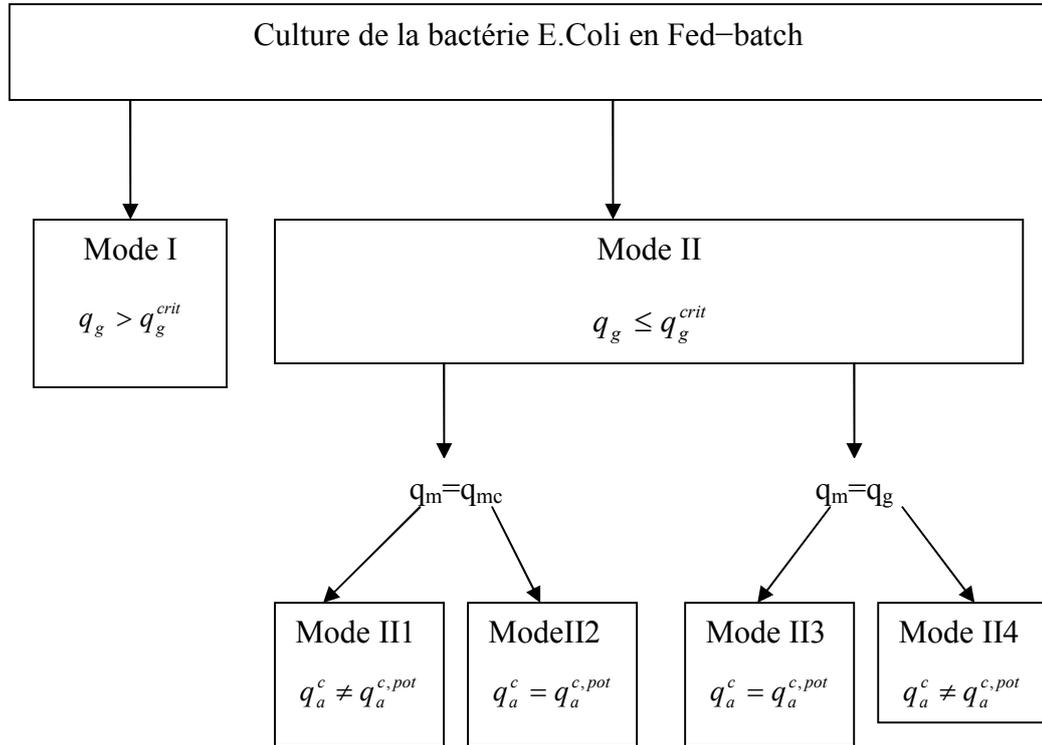


Figure 5-5 Les différents modes de culture d'E.coli en milieu fed-batch

Si on veut réécrire le modèle du système donné par l'équation 5-6 pour chaque cas tout en exploitant la notion de la représentation multi modèle on obtient les modèles suivants :

Pour le mode I qui correspond au mode de production d'acétate $q_g > q_g^{crit}$

$$\mu = (q_g^{crit} - q_{mc})Y_{xg}^{ox} + (q_g - q_g^{crit})Y_{xg}^{fe}$$

$$q_o = q_o^{max}$$

$$q_a = q_a^p = (q_g - q_g^{crit})y_{ag}$$

Le modèle mathématique du processus durant ce mode est donnée par

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX}{dt} = -\frac{F}{V}X + [(q_g^{crit} - q_{mc})y_{xg}^{ox} - q_g^{crit}y_{xg}^{fe}]X + q_g y_{xg}^{fe} X \\ \frac{dG}{dt} = -\frac{F}{V}G + \frac{F}{V}G_{in} - q_g X \\ \frac{dC_o}{dt} = -\frac{F}{V}C_o + K_{La}(N)C_o^* - K_{La}(N)C_o - q_o^{max} X \\ \frac{dA}{dt} = -\frac{F}{V}A + (q_g - q_g^{crit})y_{ag} X \end{array} \right.$$

Le passage vers l'écriture matricielle donne :

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix} = -D \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ DG_{in} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ K_{La}(N)(C_o^* - C_o) \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} y_{xg}^{fe} & 0 & (q_g^{crit} - q_{mc})y_{xg}^{ox} - q_g^{crit}y_{xg}^{fe} \\ -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -q_o^{max} \\ y_{ag} & 0 & -q_g^{crit}y_{ag} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_g X \\ q_{a,pot}^c X \\ X \end{pmatrix}$$

Pour le mode II qui correspond au mode de consommation d'acétate $q_g \leq q_g^{crit}$

Dans ce mode, quatre cas peuvent se présenter:

- Le premier cas qui correspond au ModeIII $q_m = q_{mc}$

$$q_a^c = \frac{q_o^{max} - (q_g - q_{mc})y_{og} - q_{mc}y_{om}}{y_{oa}},$$

$$\mu = (q_g - q_{mc})Y_{xg}^{ox} + \frac{q_o^{max} - (q_g - q_{mc})y_{og} - q_{mc}y_{om}}{y_{oa}} y_{xa},$$

$$q_o = (q_g - q_{mc})y_{og} + q_{mc}y_{om} + \frac{q_o^{max} - (q_g - q_{mc})y_{og} - q_{mc}y_{om}}{y_{oa}} y_{xa}$$

Le modèle mathématique du processus durant ce mode est donné par

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = \left[(q_g - q_{mc})y_{xg}^{ox} + \frac{q_o^{max} - (q_g - q_{mc})y_{og} - q_{mc}y_{om}}{y_{oa}} y_{xa} \right] X - \frac{F}{V} X \\ \frac{dG}{dt} = -\frac{F}{V} G + \frac{F}{V} G_{in} - q_g(G)X \\ \frac{dC_o}{dt} = K_{La}(N)(C_o^* - C_o) - \frac{F}{V} C_o - \left[(q_g - q_{mc})y_{og} + q_{mc}y_{om} + \frac{q_o^{max} - (q_g - q_{mc})y_{og} - q_{mc}y_{om}}{y_{oa}} \right] X \\ \frac{dA}{dt} = -\frac{F}{V} A + \frac{q_o^{max} - (q_g - q_{mc})y_{og} - q_{mc}y_{om}}{y_{oa}} X \end{cases}$$

Le passage vers l'écriture matricielle donne

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix} = -D \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ DG_{in} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ K_{La}(N)(C_o^* - C_o) \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} y_{xg}^{ox} - \frac{y_{og}}{y_{oa}} y_{xa} & 0 & q_o^{max} \frac{y_{xa}}{y_{oa}} + q_{mc} \left(\frac{y_{om}}{y_{oa}} y_{xa} - y_{xg}^{ox} \right) \\ -1 & 0 & 0 \\ -y_{og} & -y_{oa} & q_{mc}(y_{og} - y_{om}) \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_g X \\ q_{a,pot}^c X \\ X \end{pmatrix}$$

- Le deuxième cas qui correspond au **ModeII2** $q_a^c = q_{a,pot}^c$, $q_m = q_{mc}$,
 $\mu = (q_g - q_m)Y_{xg}^{ox} + q_a^c Y_{xa}$ et $q_o = (q_g - q_m)y_{og} + q_m y_{om} + q_a^c y_{oa}$

Le modèle mathématique du processus durant ce mode est donné par

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = -\frac{F}{V}X + [(q_g - q_{mc})y_{xg}^{ox} + q_{a,pot}^c y_{xa}]X \\ \frac{dG}{dt} = -\frac{F}{V}X + \frac{F}{V}G_{in} - q_g X \\ \frac{dC_o}{dt} = -\frac{F}{V}C_o + K_{La}(N)(C_o^* - C_o) - [(q_g - q_{mc})y_{og} + q_{mc}y_{om} + q_{a,pot}^c y_{oa}]X \\ \frac{dA}{dt} = -\frac{F}{V}A + q_{a,pot}^c X \end{cases}$$

Le passage vers l'écriture matricielle comme on l'a déjà vu au chapitre 2 donne:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix} = -D \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ DG_{in} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ K_{La}(N)(C_o^* - C_o) \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} y_{xg}^{ox} & y_{xa} & -q_{mc}y_{xg}^{ox} \\ -1 & 0 & 0 \\ -y_{og} & -y_{oa} & q_{mc}(y_{og} - y_{om}) \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_g X \\ q_{a,pot}^c X \\ X \end{pmatrix}$$

- Le troisième cas correspond au **ModeII3** $q_a^c = q_{a,pot}^c$, $q_m = q_g$, $\mu = q_{a,pot}^c Y_{xa}$ et
 $q_o = q_g y_{om} + q_{a,pot}^c y_{oa}$

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = -\frac{F}{V}X + q_{a,pot}^c X \\ \frac{dG}{dt} = -\frac{F}{V}G + \frac{F}{V}G_{in} - q_g X \\ \frac{dC_o}{dt} = -\frac{F}{V}C_o + K_{La}(N)(C_o^* - C_o) - [q_g y_{om} + q_{a,pot}^c y_{oa}]X \\ \frac{dA}{dt} = -\frac{F}{V}A + q_{a,pot}^c X \end{cases}$$

Le passage vers l'écriture matricielle comme on l'a déjà vu au chapitre 3 donne:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix} = -D \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ DG_{in} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ K_{La}(N)(C_o^* - C_o) \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 & y_{xa} & 0 \\ -1 & 0 & 0 \\ -y_{og} & -y_{oa} & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_g X \\ q_{a,pot}^c X \\ X \end{pmatrix}$$

- Le quatrième cas correspond au **ModeII4** $q_m = q_g$ $q_a^c = \frac{q_o^{\max} - q_g y_{om}}{y_{oa}}$

Le modèle mathématique durant ce mode est donné par

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = \frac{q_o^{\max} - q_g y_{om}}{y_{oa}} y_{xa} X - \frac{F}{V} X \\ \frac{dG}{dt} = -\frac{F}{V} G + \frac{F}{V} G_{in} - q_g X \\ \frac{dC_o}{dt} = K_{La}(N)(C_o^* - C_o) - \frac{F}{V} C_o \\ \frac{dA}{dt} = -\frac{F}{V} A + \frac{q_o^{\max} - q_g y_{om}}{y_{oa}} X \end{cases}$$

Le passage vers l'écriture matricielle donne

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix} = -D \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ DG_{in} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ K_{La}(N)(C_o^* - C_o) \\ 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} -\frac{y_{om}}{y_{oa}} y_{xa} & 0 & q_o^{\max} \frac{y_{xa}}{y_{oa}} \\ y_{oa} & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -q_o^{\max} \\ -\frac{y_{om}}{y_{oa}} & 0 & \frac{q_o^{\max}}{y_{oa}} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} q_g X \\ q_{a,pot}^c X \\ X \end{pmatrix}$$

D'après les différentes représentations d'état correspondant aux différents modes de fonctionnement du processus, on constate que celui ci peut être obtenu par la représentation matricielle suivante :

$$\frac{d}{dt} \xi = -D\xi + F + Q + Kr(\xi r)$$

$$\text{Avec } \xi = \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix}; D = \frac{F}{V}; F = \begin{pmatrix} 0 \\ G_{in} \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}; Q = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ K_{La}(N)(C_o^* - C_o) \\ 0 \end{pmatrix} \text{ et } r = \begin{pmatrix} q_g X \\ q_{a,pot}^c X \\ X \end{pmatrix};$$

Cette représentation ne diffère que par la matrice des constantes K dont les coefficients sont donnés par les différents rendements. Le vecteur r dépend du vecteur d'état ξ : de X directement et de G par q_g et de A par $q_{a,pot}^c$.

Le fait, que l'on trouve des matrices K différentes, montre bien que le changement est sur la partie réactionnelle. L'évolution dynamique des composants contenus dans le fermenteur est indépendante des modes de fonctionnement.

Le modèle non linéaire très complexe représenté par l'équation 5.6 a été remplacé par 5 modèles non linéaires (Mode I et 4 cas dans le mode II) plus simples. Ceci est appelé en automatique représentation multi-modèles.

Si on calcule les valeurs numériques des coefficients de la matrice K, en utilisant les valeurs des paramètres donnés dans le tableau donné en annexe, et on résume les résultats obtenus dans un tableau récapitulatif:

Mode 1	$K = \begin{pmatrix} 0,15 & 0 & (0,63 - 0,06)0,51 - 0,63 \times 0,15 \\ -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0,35 \\ 0,50 & 0 & -0,63 \times 0,55 \end{pmatrix}$	
Mode 2	ModeII1	$K = \begin{pmatrix} 0,51 - \frac{0,50}{0,55}0,40 & 0 & 0,35 \frac{0,40}{0,55} + 0,06 \left(\frac{1,07}{0,55}0,40 - 0,51 \right) \\ -1 & 0 & 0 \\ -0,50 & -0,55 & 0,06(0,50 - 1,07) \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$
	ModeII2	$K = \begin{pmatrix} 0,51 & 0,40 & -0,06 \times 0,51 \\ -1 & 0 & 0 \\ -0,50 & -0,55 & 0,06(0,50 - 1,07) \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$
	ModeII3	$K = \begin{pmatrix} 0 & 0,40 & 0 \\ -1 & 0 & 0 \\ -0,50 & -0,55 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$
	ModeII4	$K = \begin{pmatrix} -\frac{1,07}{0,55}0,40 & 0 & 0,35 \frac{0,40}{0,55} \\ -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0,35 \\ -\frac{1,07}{0,55} & 0 & \frac{0,35}{0,55} \end{pmatrix}$

Tableau 5-1 Calcul des valeurs numériques des coefficients de la matrice K suivant les différents états

Après développement des calculs le tableau devient:

Mode 1	$K = \begin{pmatrix} 0,15 & 0 & 0,1962 \\ -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0,35 \\ 0,50 & 0 & -0,3465 \end{pmatrix}$	
Mode 2	ModeII1	$K = \begin{pmatrix} 0,15 & 0 & 0,2656 \\ -1 & 0 & 0 \\ -0,50 & -0,55 & -0,0342 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$
	ModeII2	$K = \begin{pmatrix} 0,51 & 0,50 & -0,0306 \\ -1 & 0 & 0 \\ -0,50 & -0,55 & -0,0342 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$
	ModeII3	$K = \begin{pmatrix} 0 & 0,40 & 0 \\ -1 & 0 & 0 \\ -0,50 & -0,55 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$
	ModeII4	$K = \begin{pmatrix} -0,77 & 0 & 0,252 \\ -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0,35 \\ -1,94 & 0 & 0,63 \end{pmatrix}$

Tableau 5-2 Valeurs numériques des coefficients de la matrice K suivant les différents états

Le Tableau 5-2 montre que la deuxième ligne de la matrice K reste inchangée quelque soit l'état dans lequel se trouve le processus. Si on revient aux équations du système 5-6, on remarque que la variation de la concentration du glucose ne dépend pas de l'état dans lequel se trouve le système dynamique hybride.

5.7 RESULTATS OBTENUS SUR L'OBSERVABILITE

L'étude de l'observabilité d'un système est effectuée sur le modèle du système sain (lorsque celui-ci n'est soumis à aucune panne et sans perturbation)

L'analyse de l'observabilité des systèmes non linéaires en raison de la commande et de la surveillance ou de la détection de défaut est un axe de recherche important. Celles-ci peuvent être globales ou partielles. En cas de système non linéaire, les notions d'observabilité sont plus difficiles et liées au point de fonctionnement. Généralement, des propriétés de système sont localement déterminées.

Puisque notre système est un SDH à commutation, pour étudier l'observabilité globale du système autrement dit vérifier la relation donnée par l'équation 3.5, Il est nécessaire d'utiliser l'approche multi modèles. Autrement l'observabilité doit être étudié mode par mode et cas par cas.

On utilise les paramètres suivants:

Le vecteur des variables d'état est: $x = \begin{pmatrix} X \\ G \\ C_o \\ A \end{pmatrix}$

$$f(x, u) = \begin{pmatrix} -\frac{F}{V}X + \mu X \\ \frac{F}{V}G_{in} - \frac{F}{V}G - q_g X \\ -\frac{F}{V}C_o + K_{La}(C_o^* - C_o) - q_o X \\ -\frac{F}{V}A + q_a X \end{pmatrix}$$

$$y = h(x) = x$$

L'algorithme à développer est:

- 1) Calcul de deriv ← jacobian(h,x);
- 2) Lie1 ← deriv*f;
- 3 deriv1 ← jacobian(Lie1,x);
- 4) Lie2 ← deriv1*f;
- 5) deriv2 ← jacobian(Lie2,x);
- 6) Lie3 ← deriv2*f;
- 7) deriv3 ← jacobian(Lie3,x);

8) Formation de la matrice d'observabilité $obs = \begin{bmatrix} deriv \\ deriv1 \\ deriv2 \\ deriv3 \end{bmatrix}$

9) si le $\text{rang}(obs) = 4$ alors le système non linéaire est généralement observable.

Le programme écrit en Matlab nous renseigne que le système non linéaire est observable pour les 2 modes et tous les cas car le rang de la matrice d'observabilité est toujours égal à 4.

Après l'étude de l'observabilité générale, on peut passer à l'étude de l'indice de l'observabilité de chaque capteur pris individuellement. Et la encore, il est nécessaire d'utiliser l'approche multi modèles.

Les paramètres utilisés précédemment sont les mêmes utilisés pour trouver l'indice d'observabilité de chaque capteur.

Le capteur X est noté capteur₁, le capteur G est noté capteur₂, le capteur C_o est noté capteur₃ et le capteur A est noté capteur₄.

Pour calculer l'indice d'observabilité de chaque capteur il faut calculer la matrice

d'observabilité relatif à chaque capteur donné par $obs_i = \begin{bmatrix} deriv_i \\ deriv1_i \\ deriv2_i \\ deriv3_i \end{bmatrix}$ ou i définit la i^{ème} ligne

des matrices deriv, deriv1, deriv2 et deriv3 qui ont déjà servi pour l'étude de l'observabilité globale.

L'exécution du programme sous Matlab donne le résultat suivant:

Mode I

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 1 est

2

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 2 est

2

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 3 est

3

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 4 est

3

Mode III

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 1 est

2

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 2 est

2

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 3 est

3

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 4 est

3

Mode II2

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 1 est

3

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 2 est

3

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 3 est

4

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 4 est

3

Mode II3

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 1 est

2

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 2 est

3

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 3 est

4

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 4 est

2

Mode II4

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 1 est

2

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 2 est

2

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 3 est

3

l'indice d'observabilité individuel pour le capteur 4 est

3

Les résultats obtenus montrent que l'indice d'observabilité d'un capteur varie d'un mode à l'autre. Ces résultats ont été réunis dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Capteur\indice d'observabilité	Mode I	ModeII1	ModeII2	ModeII3	ModeII4
X	2	2	3	2	2
G	2	2	3	3	2
C _o	3	3	4	4	3
A	3	3	3	2	3

Tableau 5-3 Tableau donnant les indices d'observabilité et fonction des différents modes et cas. Le Tableau 5-3 montre que les indices d'observabilité pour les modes I (qui correspond au mode de production d'acétate) ainsi que le mode II1 et le mode II4 (qui correspondent au

mode de consommation d'acétate avec $q_a^c = \frac{q_o^{\max} - (q_g - q_m)y_{og} - q_m y_{om}}{y_{oa}}$) sont identiques.

On peut maintenant passer à la notion de recouvrement où on peut déterminer les variables d'états observés par chaque capteur. Il est toujours nécessaire d'utiliser l'approche multi modèles. Pour le recouvrement, on définit:

X=var₁, G=var₂, C_o=var₃ et A= var₄

Si $\text{rang} \begin{bmatrix} \text{capteur}_j \\ \text{obs}_i \end{bmatrix} = \text{rang}(\text{obs}_i)$ alors var_i est observable par le capteur_j

Sinon var_i n'est pas observable par le capteur_j

Le programme Matlab donne le résultat suivant:

Mode I

X est observable par X

X est observable par G

X est observable par Co

X est observable par A

G est observable par X

G est observable par G

G est observable par Co

G est observable par A

Co n'est pas observable par X

Co n'est pas observable par G

Co est observable par Co

Co n'est pas observable par A

A n'est pas observable par X

A n'est pas observable par G

A n'est pas observable par Co

A est observable par A

Mode III

X est observable par X

X est observable par G

X est observable par Co

X est observable par A

G est observable par X

G est observable par G

G est observable par Co

G est observable par A

Co n'est pas observable par X

Co n'est pas observable par G

Co est observable par Co

Co n'est pas observable par A

A n'est pas observable par X

A n'est pas observable par G

A n'est pas observable par Co

A est observable par A

Mode II2

X est observable par X

X est observable par G
X est observable par Co
X est observable par A

G est observable par X
G est observable par G
G est observable par Co
G est observable par A

Co n'est pas observable par X
Co n'est pas observable par G
Co est observable par Co
Co n'est pas observable par A

A est observable par X
A est observable par G
A est observable par Co
A est observable par A

Mode II3

X est observable par X
X est observable par G
X est observable par Co
X est observable par A

G n'est pas observable par X
G est observable par G
G est observable par Co
G n'est pas observable par A

Co n'est pas observable par X
Co n'est pas observable par G
Co est observable par Co
Co n'est pas observable par A

A est observable par X
 A est observable par G
 A est observable par Co
 A est observable par A

Mode II4

X est observable par X
 X est observable par G
 X est observable par Co
 X est observable par A

G est observable par X
 G est observable par G
 G est observable par Co
 G est observable par A

Co n'est pas observable par X
 Co n'est pas observable par G
 Co est observable par Co
 Co n'est pas observable par A

A n'est pas observable par X
 A n'est pas observable par G
 A n'est pas observable par C
 A est observable par A

Si on résume ces résultats on obtient les tableaux suivants:

Capteur'état	X	G	Co	A
X	1	1	0	1
G	1	1	0	1
Co	1	1	1	1

A	1	1	0	1
---	---	---	---	---

Tableau 5-4 Analyse de l'observabilité indicielle pour le mode II2

Capteur\état	X	G	C _o	A
X	1	0	0	1
G	1	1	0	1
C _o	1	1	1	1
A	1	0	0	1

Tableau 5-5 Analyse de l'observabilité indicielle pour le mode II3

Capteur\état	X	G	C _o	A
X	1	1	0	0
G	1	1	0	0
C _o	1	1	1	0
A	0	0	0	1

Tableau 5-6 Analyse de l'observabilité indicielle pour le modeII1, modeII4 et mode I

Sur le tableau 5-4, le tableau 5-5 et le tableau 5-6 "1" veut dire que l'état est observable par le capteur et "0" veut dire que l'état n'est pas observable par le capteur.

5.8 RESULTATS OBTENUS SUR L'ACCESSIBILITE

Le processus de fermentation sur lequel on a travaillé étant non linéaire, on doit le mettre sous forme affine afin d'étudier son accessibilité comme il a déjà été dit au chapitre 3. Les entrées étant G_{in} , F et N. Puisque G_{in} est une constante, on peut considérer que le vecteur entré est $u=[F,N]$ en d'autres termes on a 2 actionneurs F et N

L'équation 5-6 peut être écrite sous la forme affine:

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = \mu(G, A)X - \frac{F}{V}X \\ \frac{dG}{dt} = -q_g(G)X + F\left(\frac{G_{in}}{V} - \frac{G}{V}\right) \\ \frac{dC_o}{dt} = -q_o(G, A)X - \alpha N_0(C_o^* - C_o) + \frac{F}{V}C_o + \alpha N(C_o^* - C_o) \\ \frac{dA}{dt} = q_a(G, A)X - \frac{F}{V}A \end{cases} \quad (5.18)$$

Dans ce cas la matrice f et g seront données par les expressions suivantes:

$$f(x) = \begin{bmatrix} \mu X \\ -q_g X \\ -q_o X - \alpha N_0(C_o^* - C_o) \\ q_a X \end{bmatrix} \quad (5.19)$$

$$g(x) = \begin{bmatrix} -\frac{X}{V} & 0 \\ \frac{G - G_{in}}{V} & 0 \\ \frac{C_o}{V} & \alpha(C_o^* - C_o) \\ -\frac{A}{V} & 0 \end{bmatrix} \quad (5.20)$$

L'algorithme utilisé pour l'étude de l'accessibilité globale est:

1) pour i allant de 1 à 2 on calcule

$$f_g_i = \text{jacobian}(g_i, x) * f - \text{jacobian}(f, x) * g_i;$$

$$f_f_g_i = \text{jacobian}(f_g_i, x) * f - \text{jacobian}(f, x) * f_g_i;$$

$$f_f_f_g_i = \text{jacobian}(f_f_g_i, x) * f - \text{jacobian}(f, x) * f_f_g_i;$$

Où i est la i^{ème} colonne de la matrice g, f_g, f_f_g et f_f_f_g

$$2) \text{ Claculer la matrice de commandabilité } com = \begin{bmatrix} g_1 & f_g_1 & f_f_g_1 & f_f_f_g_1 \\ g_2 & f_g_2 & f_f_g_2 & f_f_f_g_2 \end{bmatrix}$$

3) Si rang(com)=4 alors le système est commandable

Sinon le système n'est pas commandable

Le résultat obtenu du programme écrit sous Matlab montre que l'ordre de la matrice d'accessibilité est 4 quelque soit le mode dans lequel on se trouve. Ce qui signifie que le système est accessible dans toutes les situations.

Pour l'accessibilité indicielle, on est obligé aussi de passer par l'approche multi modèles

L'algorithme utilisé pour voir combien de variable d'état peuvent être commander par la commande F est le suivant:

1) On calcule la matrice $com_1 = [g_1 \quad f_g_1 \quad f_f_g_1 \quad f_f_f_g_1]$

2) L'indice d'accessibilité de $F=rang(com_1)$

Un algorithme similaire est utilisé pour calculer l'indice de commandabilité de la commande N

1) On calcule la matrice $com_2 = [g_2 \quad f_g_2 \quad f_f_g_2 \quad f_f_f_g_2]$

2) L'indice d'accessibilité de $N=rang(com_2)$

On a obtenu le résultat suivant:

Actionneurs\indice d'accésibilité	Pour tous les modes et tous les cas
Débit d'alimentation F	4
Vitesse de l'agitateur N	1

Tableau 5-7 Tableau donnant les indices d'accessibilité.

Le tableau 5-7 montre que si on veut faire du control sur ce processus de fermentation il faut agir sur F. C'est la commande F qui peut agir sur toutes les variables d'état. N agit sur C_o car l'agitation permet d'éviter la formation des bulles de gaz.

Pour mettre en évidence les variables d'état accessibles par F ensuite par N, il est toujours nécessaire d'utiliser l'approche multi modèles. On définit:

$X=var_1, G=var_2, C_o=var_3$ er $A= var_4$

on utilise l'algorithme suivant:

si $rang(com_1)=rang([var_i,com_1])$

alors var_i est accessible par la commande F

sinon var_i n'est pas accessible par la commande F

si $rang(com_2)=rang([var_i,com_2])$

alors var_i est accessible par la commande N

sinon var_i n'est pas accessible par la commande N

Mode I

actionneur F

X est accessible par F

G est accessible par F

C_o est accessible par F

A est accessible par F
actionneur N
X est non accessible par N
G est non accessible par N
Co est accessible par N
A est non accessible par N
Mode III
actionneur F
X est accessible par F
G est accessible par F
Co est accessible par F
A est accessible par F
actionneur N
X est non accessible par N
G est non accessible par N
Co est accessible par N
A est non accessible par N
Mode II2
actionneur F
X est accessible par F
G est accessible par F
Co est accessible par F
A est accessible par F
actionneur N
X est non accessible par N
G est non accessible par N
Co est accessible par N
A est non accessible par N
Mode II3
actionneur F
X est accessible par F
G est accessible par F
Co est accessible par F
A est accessible par F

actionneur N

X est non accessible par N

G est non accessible par N

Co est accessible par N

A est non accessible par N

Mode II4

actionneur F

X est accessible par F

G est accessible par F

Co est accessible par F

A est accessible par F

actionneur N

X est non accessible par N

G est non accessible par N

Co est accessible par N

A est non accessible par N

L'accessibilité ne dépend pas de l'approche multi modèles, Pour tous les cas on trouve le même résultat qu'on peut résumer sur le tableau suivant:

Actionneur\état	X	G	A	C ₀
Débit d'alimentation F	1	1	1	1
Vitesse de l'agitateur N	0	0	0	1

Tableau 5-8 Analyse de l'accessibilité non linéaire

Sur le tableau 5-8, on remarque que la commande N ne peut agir que sur la concentration de l'oxygène. Donc c'est une commande qui est peu intéressante. Par contre F est une commande très intéressante, on peut l'utiliser pour commander notre processus.

5.9 SIMULATION DU MODELE

Avant d'appliquer une technique d'automatique à un procédé, il est nécessaire de comprendre le comportement de celui-ci. La simulation est un moyen très efficace pour de telles applications et Simulink est un logiciel de simulation destiné à traiter les systèmes dynamiques. La simulation d'un fermenteur et de son micro-organisme permet d'évaluer, précisément, rapidement, et, à moindre coup, l'ensemble des systèmes de contrôle. L'utilisation d'un tel outil peut se révéler donc essentielle pour dresser une vue d'ensemble des différents contrôleurs et de leurs résultats du point de vue de l'optimisation de production de biomasse par exemple dans les travaux qui sont proposés en perspective. Afin d'illustrer cet outil, une modélisation de la croissance de *E. coli* au cours d'une culture en fed-batch a été réalisée à partir des paramètres issues des travaux [AKES, 2001]. Cette simulation a été réalisée à l'aide du logiciel Simulink (Matlab) et a permis d'étudier la croissance du micro-organisme et sa consommation en substrat. Auparavant, l'identification des paramètres mis en jeu et les relations qui s'établissent entre eux ont été extraites de la publication

Une simulation de modèle dynamique dans une culture fed-batch d'Escherichia coli dans des conditions entièrement aérobies est présentée. Le modèle a été arrangé suivant la figure 5-6.

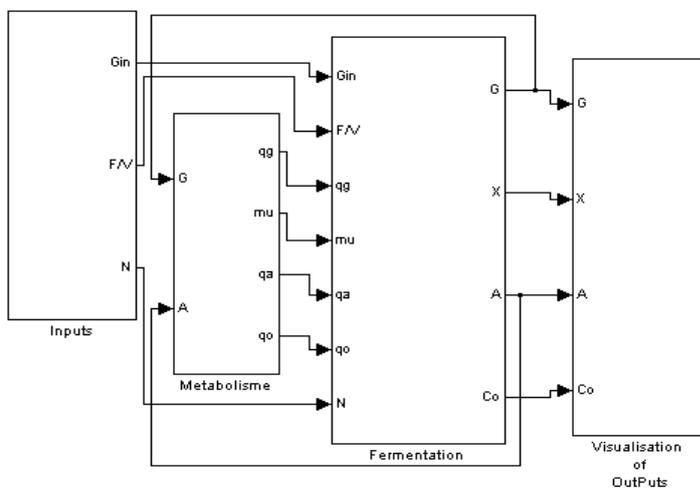


Figure 5-6 Schéma bloc du modèle

Il a été subdivisé à quatre blocs : bloc des entrées qui produisent des variables de commande, d'un bloc pour décrire les relations métaboliques et d'un troisième bloc qui décrit le bilan de matière du modèle. Les paramètres utilisés dans cette simulation sont énumérés dans le tableau donnée en annexe et les valeurs initiales sont : $V(0) = 2,5l$, $G(0) = 10g/l$, $X(0) = 10g/l$, $A(0) = 0g/l$ et $O(0) = 30\%$. Les résultats de la simulation sont donnés par les différentes figures: figure 5-7, figure 5-8 et figure 5-9.

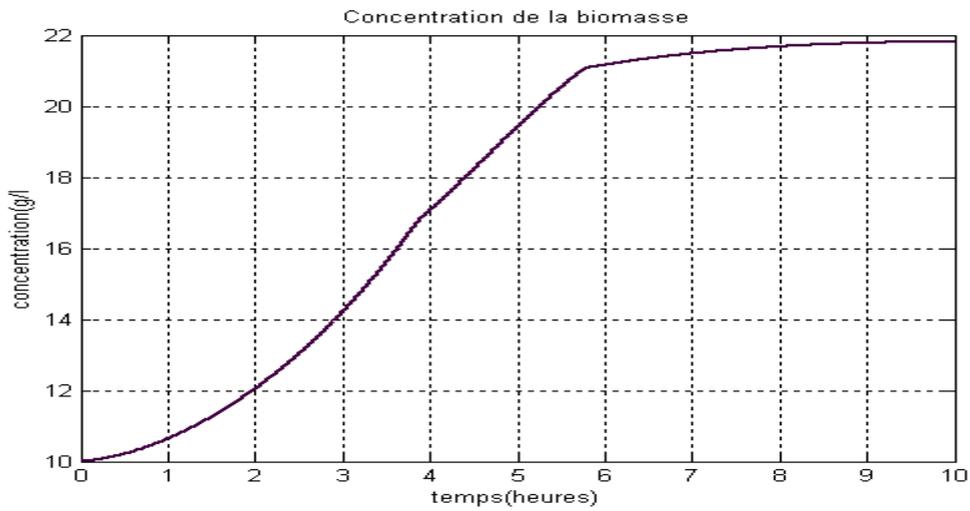


Figure 5-7 Concentration de la biomasse

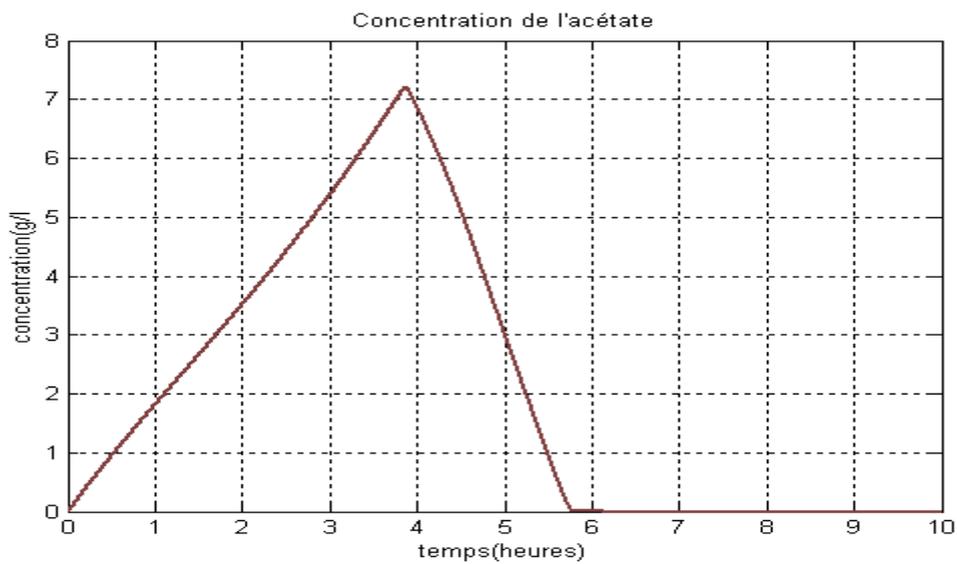


Figure 5-8 Concentration de l'acétate

La figure 5-8 montre qu'il y a une phase de production d'acétate et une autre pour la consommation de celui-ci. La première est obtenue quand le q_g dépasse une valeur critique et la seconde est obtenue quand q_g est inférieur à cette valeur. Comme nous pouvons le noter selon les équations 5.13 et 5.14.

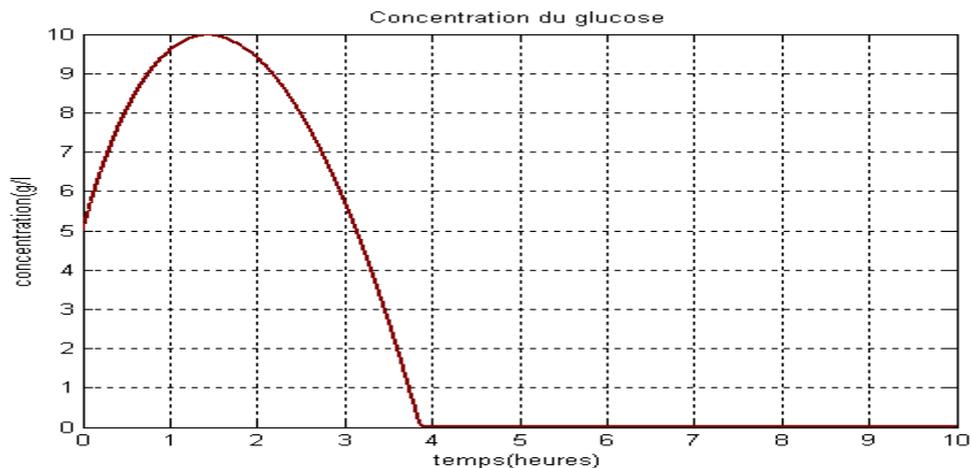


Figure 5-9 Concentration du glucose

A l'instant de l'épuisement du glucose sur la figure 5-9, l'acétate sur la figure 5-8 atteint une valeur maximale avec une légère augmentation de la biomasse (la figure 5-7). La cellule ne trouvant plus de glucose pour s'alimenter, elle s'alimente d'acétate et donc elle ne se reproduit plus d'une manière exponentielle comme elle devrait le faire mais plutôt d'une manière linéaire. Durant cette période l'acétate est donc consommé par la bactérie E.coli. Quand il est complètement consommé, la biomasse ne pouvant plus se reproduire se contente de se maintenir en vie et sa concentration devient alors constante.

Les figures: figure 5-7, figure 5-8 et figure 5-9 montrent que le processus passe par 3 états: un premier état où la biomasse et l'acétate se nourrissent de glucose ce qui conduit à une production d'acétate et un bon développement de la cellule (accroissement en exponentiel), la deuxième phase qui démarre quand le glucose est complètement consommé et la biomasse pour se maintenir en vie consomme l'acétate ce qui conduit à un mauvais développement de la cellule (accroissement linéaire) puis la troisième phase qui démarre quand l'acétate est complètement consommé et dans ce cas la biomasse ne se développe plus. Alors la question qu'on pourrait se poser est pourquoi le processus ne passe pas par 5 états comme on l'a constaté lors de la description du système dynamique hybride. La réponse viendra quand on arrivera à la partie description de la détection des modes.

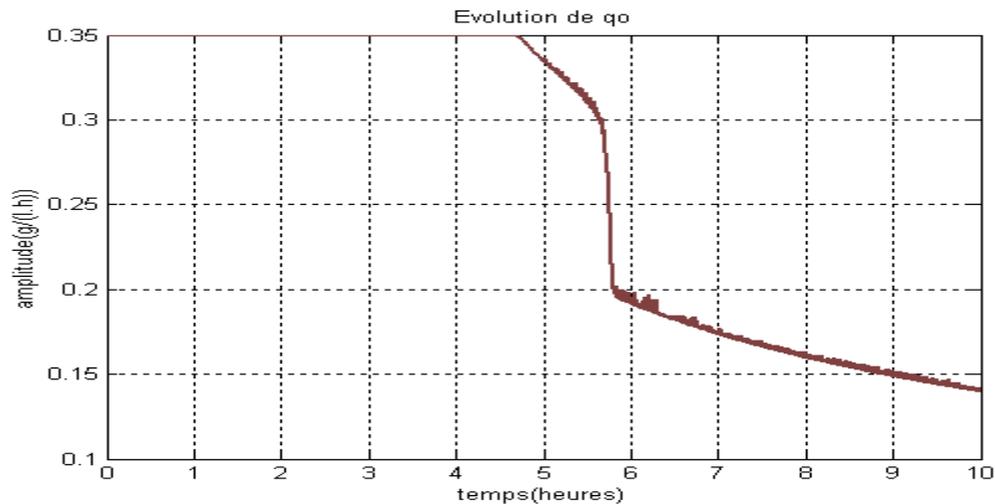


Figure 5-10 Concentration de l'oxygène dissout

E.coli extrait l'acétate seulement quand la consommation d'oxygène spécifique a excédé un taux critique correspondant à un taux respiratoire maximum. Le taux spécifique de consommation d'oxygène q_o était au commencement plutôt constant mais diminuait graduellement car l'acétate s'est accumulé.

Les paramètres vitesse d'agitation N et le flux d'alimentation F ou F/V sont des paramètres d'entrées qu'on est libre de choisir à condition de rester dans les limites raisonnables.

5.10 DETECTION DE LA PHASE DE PRODUCTION D'ACETATE PAR LA TECHNIQUE DE GENERATION DES RESIDUS

La méthode de surveillance de génération des résidus est souvent employée pour détecter un défaut dans un système automatisé. A partir d'un modèle, il est possible de produire des signaux, appelés résidus, qui sont théoriquement nuls dans des conditions de fonctionnement normales et différents de zéro quand un défaut se produit. Le concept des résidus peut être également employé pour la détection de modes dans le cadre du processus dynamique non stationnaire c'est-à-dire où le processus passe par plusieurs modes tel qu'il est le cas dans le cadre de culture de la bactérie E.coli en mode fed-batch. Le modèle du processus comme il a déjà été présenté, passe par 2 modes : Un mode relatif à la production d'acétate correspondant à $q_g > q_g^{crit}$ est dit mode I et un second relatif à la consommation d'acétate correspond à $q_g \leq q_g^{crit}$ est dit mode II. Nous souhaitons seulement détecter la production de l'acétate dans une culture d'E.coli fed-batch. Le procédé de l'évaluation de la redondance donnée par le modèle du système est basé sur la génération de résidus.

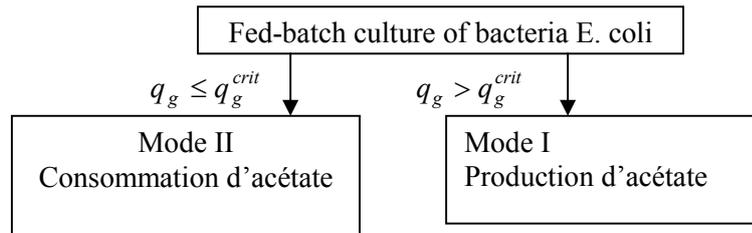


Figure 5-11 Les principaux modes du processus

La production de l'acétate correspond au premier mode quand $q_g > q_g^{crit}$ et $q_o = q_o^{max}$. La technique de génération de résidus consiste alors à utiliser 2 capteurs pour la mesure de la concentration en biomasse X et la concentration en dioxyde de carbone C_o ensuite q_o est calculé par le PC en utilisant la dernière équation du modèle mathématique du

$$\text{processus } q_o(G, A) = \frac{K_{La}(C_o^* - C_o) - \frac{F}{V}C_o - \frac{dC_o}{dt}}{X}. \text{ Le résidu généré est donné par la relation}$$

suivante $r = q_o^{max} - q_o(G, A)$. Le principe de cette technique se résume sur la figure 5-12.

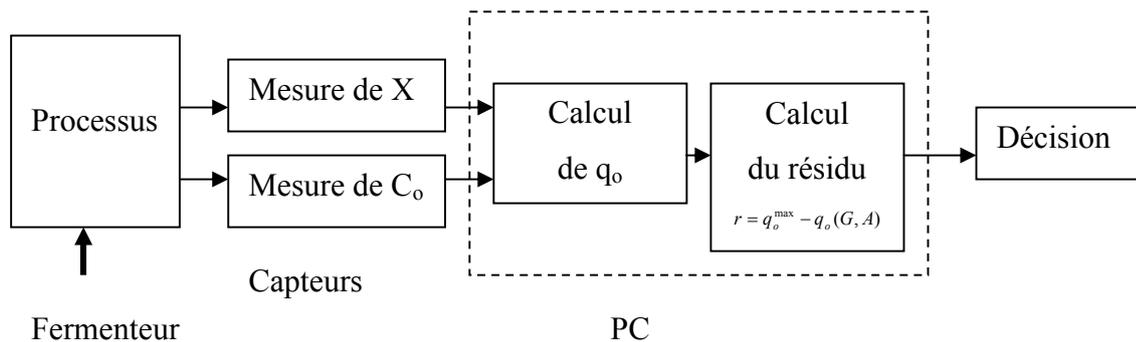


Figure 5-12 Principe de détection d'acétate par la méthode de génération des résidus

Les paramètres utilisés dans la simulation sont $G_{in}=60g/l$, $V(0)=2.5l$, $G(0)=0g/l$, $X(0)=10g/l$, $A(0)=0g/l$ and $O(0)=30\%$.

La simulation du résidu comme on le constate sur la figure 5-13 passe par zéro entre 8h et 14h. Cette courbe nous renseigne donc que la production d'acétate démarre à 8h et se termine à 14h.

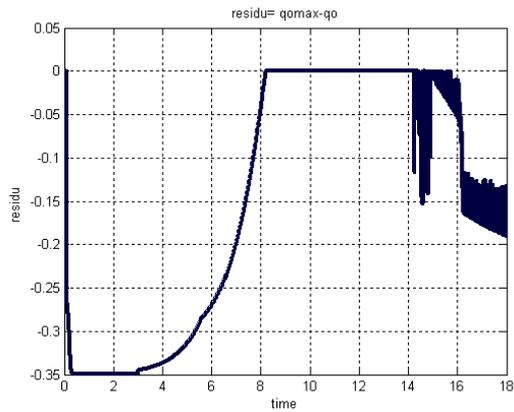


Figure 5-13 Représentation du résidu

Pour vérifier l'efficacité de l'application de la technique de génération de résidus sur le procédé de fermentation de la bactérie E.coli en mode fed-batch, on se propose de faire la simulation qui exprime l'évolution de la concentration d'acétate dans le fermenteur en utilisant les mêmes paramètres que précédemment. Le résultat obtenu sur la figure 5-14 montre bien que la production d'acétate se situe entre 8h et 14h. Ce qui confirme l'efficacité et la précision de la technique utilisée.

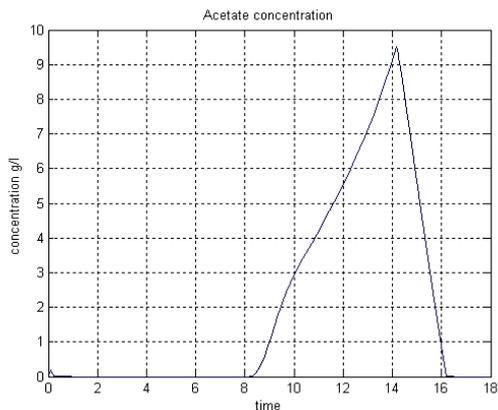


Figure 5-14 Production d'acétate

Une autre manière de vérifier l'efficacité de l'application de la technique de génération des résidus sur la détection de l'acétate est de faire une simulation montrant l'évolution de q_o donné par la figure et qui montre bien que la respiration est maximale entre 8h et 14h ce qui implique bien que le résidu devrait être nul durant cet intervalle de temps

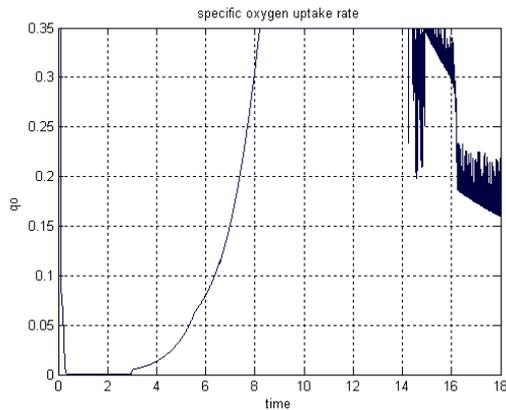


Figure 5-15 Représentation de q_o

Une dernière manière de vérifier l'efficacité de la technique présentée est sur la figure où on constate facilement que q_g dépasse sa valeur critique q_g^{crit} entre 8h et 14h.

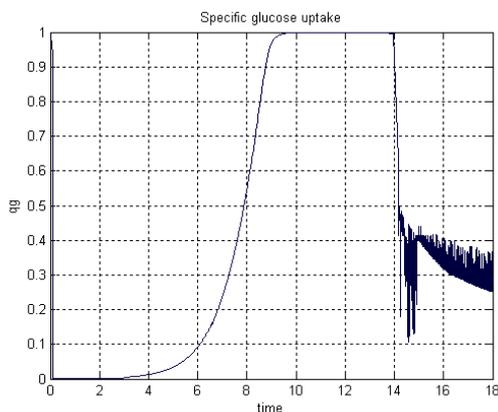


Figure 5-16 Représentation de q_g

Les figures ci-dessus obtenues par simulation montrent qu'il y a un accord entre la production d'acétate la valeur de q_g qui dépasse une valeur critique q_g^{crit} et la respiration maximale exprimée par q_o^{max} . Cette partie montre à travers des résultats de simulation obtenus comment on peut détecter la production d'acétate durant la fermentation d'une bactérie qui représente un processus dynamique non stationnaires en utilisant la méthode de la génération des résidus.

5.11 DETECTION DES DIFFERENTS MODES PAR LA TECHNIQUE DE GENERATION DES RESIDUS DANS UN PROCESSUS DE FERMENTATION

Le procédé de l'évaluation de la redondance donnée par le modèle du système est basé sur la génération des résidus. Selon les relations métaboliques déjà citées, il y a deux modes. La

figure 5-5 montre les différentes situations et présente quatre cas dans le mode II suivant les conditions de consommations d'acétate et de maintenance et un seul cas dans le mode I. Chaque cas produit 2 résidus. Les expressions des résidus sont différentes d'un cas à un autre. Deux capteurs sont utilisés pour la mesure de G et A. Ensuite X est calculée en utilisant la première équation du modèle mathématique du système et on obtient :

$$X = \frac{(k_s + G)}{q_g^{\max} G} \left(\frac{FG_{in}}{V} - \frac{FG}{V} - \frac{dG}{dt} \right)$$

Le mode I génère 2 résidus donnés par l'expression donnée ci-dessous

$$\left\{ \begin{array}{l} r_{IX} = \frac{dX}{dt} - (q_g^{\text{crit}} - q_{mc}) Y_{xg}^{\text{ox}} X + \frac{F}{V} X \\ \quad - \left[(q_g^{\max} \frac{G}{k_s + G} - q_g^{\text{crit}}) Y_{xg}^{\text{fc}} \right] X \\ r_{IA} = \frac{dA}{dt} - \left[(q_g^{\max} \frac{G}{k_s + G} - q_g^{\text{crit}}) Y_{ag} \right] X + \frac{F}{V} A \end{array} \right.$$

Au modeII1, de la même manière deux résidus sont obtenus à partir de la première et la quatrième équation du système donné au chapitre 3

$$\left\{ \begin{array}{l} r_{II1X} = \frac{dX}{dt} + \frac{F}{V} X - \left(q_g^{\max} \frac{G}{k_s + G} - q_{mc} \right) Y_{xg}^{\text{ox}} X - \left(q_o^{\max} - \left(q_g^{\max} \frac{G}{k_s + G} - q_{mc} \right) Y_{og} - q_{mc} Y_{om} \right) \frac{Y_{xa}}{Y_{oa}} X \\ r_{II1A} = \frac{dA}{dt} + \frac{F}{V} A - \left[(q_o^{\max} - (q_g^{\max} \frac{G}{k_s + G} - q_{mc}) Y_{og} - q_{mc} Y_{om}) / Y_{oa} \right] X \end{array} \right.$$

Au modeII2, deux résidus sont obtenus à partir de la première et la quatrième équation du système

$$\left\{ \begin{array}{l} r_{II2X} = \frac{dX}{dt} - \left(q_g^{\max} \frac{G}{k_s + G} - q_{mc} \right) Y_{xg}^{\text{ox}} X - \frac{q_a^{\text{c,max}} A}{k_a + A} Y_{xa} X + \frac{F}{V} X \\ r_{II2A} = \frac{dA}{dt} + \frac{q_a^{\text{c,max}} A}{k_a + A} X + \frac{F}{V} A \end{array} \right.$$

Au modeII3, deux résidus sont obtenus à partir de la première et la quatrième équation du système donné au chapitre

$$\left\{ \begin{array}{l} r_{II3X} = \frac{dX}{dt} - \left[q_a^{\text{c,max}} \frac{A}{k_a + A} y_{xa} - \frac{F}{V} \right] X \\ r_{II3A} = \frac{dA}{dt} + q_a^{\text{c,max}} \frac{A}{k_a + A} X + \frac{F}{V} A \end{array} \right.$$

Au modeII4, deux résidus sont encore obtenus à partir toujours de la première et la quatrième équation du système donné au chapitre 3

$$\begin{cases} r_{II4X} &= \frac{dX}{dt} + \frac{F}{V} X - \left[(q_o^{\max} - q_g^{\max} \frac{G}{k_s + G} Y_{om}) Y_{xa} / Y_{oa} \right] X \\ r_{II4A} &= \frac{dA}{dt} + \frac{F}{V} A + \left[(q_o^{\max} - q_g^{\max} \frac{G}{k_s + G} Y_{om}) / Y_{oa} \right] X \end{cases}$$

Pour résumer la situation, on donne le schéma bloc explicatif suivant :

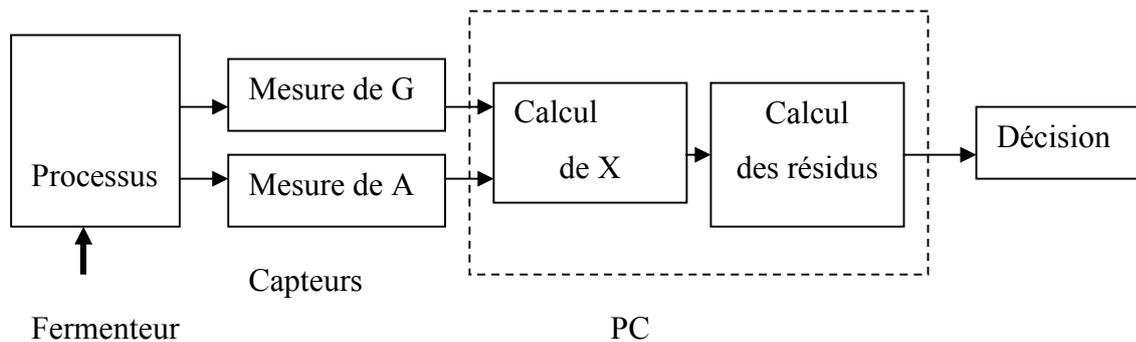


Figure 5-17 Principe de détection de modes par la méthode de génération des résidus

Le modèle a été simulé en utilisant les paramètres proposés par [AKES, 2001]. Des valeurs initiales dans la simulation ont été fixées à $V(0) = 2.5l$, à $G(0) = 10g/L$, à $X(0) = 10g/L$, à $A(0) = 0g/L$ et à $O(0) = 30\%$. G_{in} était choisi égal à $60 g/l$ et le taux d'entrée était constant et égal à $0.82 l.h^{-1}$.

La simulation des résidus est représentée par les courbes suivantes: La figure gauche exprime l'évolution du résidu liée à la variable biomasse et la figure de droite représente l'évolution du résidu liée à la variable d'acétate. Leurs commentaires expliqueront comment l'information sur le mode fournit l'ajustement du mode prévu d'après la valeur de q_g .

La figure suivante prouve qu'au démarrage du processus les 2 résidus relatifs au mode I sont nuls jusqu'à 4.15h. En effet, les courbes obtenues par simulation pour l'étude des différents produits contenus dans le fermenteur ont bien montées qu'au démarrage du processus, une production d'acétate est active.

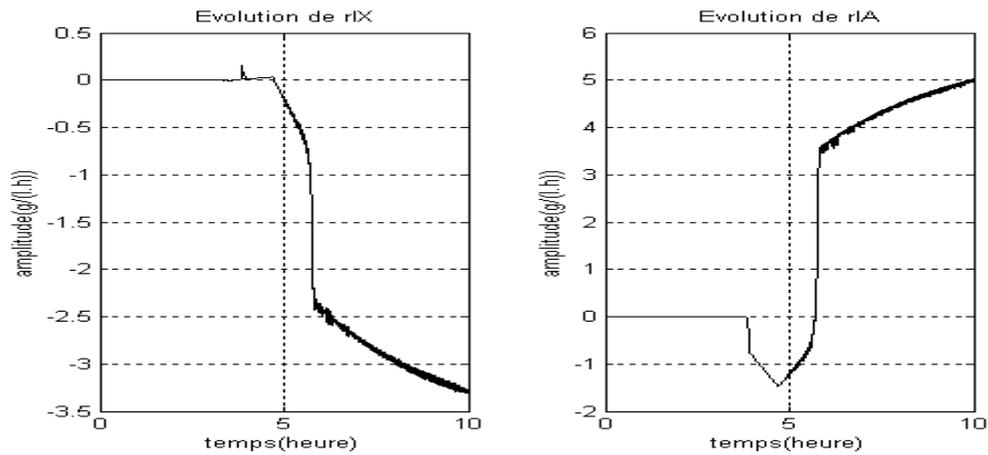


Figure 5-18 Courbe obtenue par simulation du résidu relatif au mode I

Après le mode de production qui se termine à 4.15h, la figure 5-19 prouve que les 2 résidus se rapportant au mode III sont tous les deux nuls pendant une période assez courte. Cette période correspond à la consommation d'acétate qui peut être corrélée avec la diminution de la concentration en acétate. Dans cette phase, la consommation d'acétate est reliée aux débuts de sa valeur maximale pour être mise à zéro due au manque d'acétate.

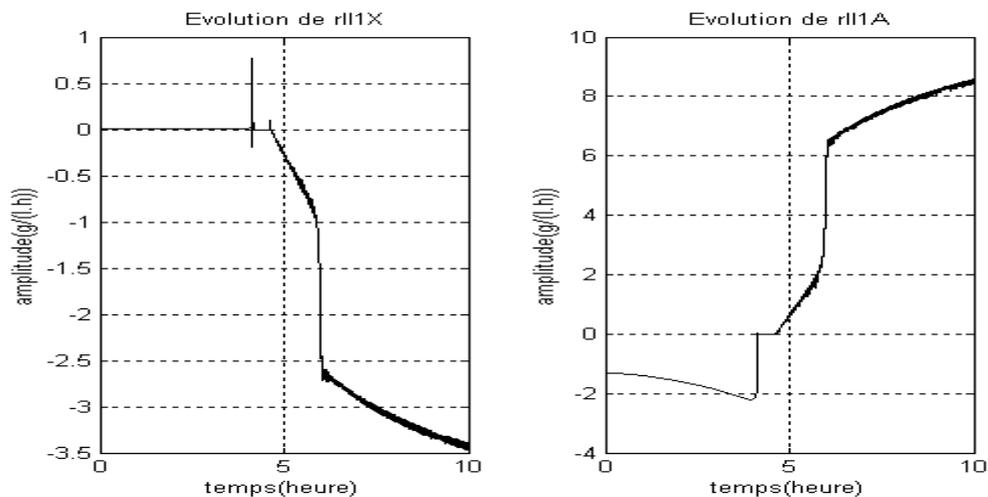


Figure 5-19 Courbe obtenue par simulation du résidu relatif au mode III

La culture se termine par le mode II2 puisque les 2 résidus relatifs à ce mode sont nuls à partir de 4.75 h et le restent jusqu'à la fin de la culture. En ce mode le glucose est limité et l'acétate n'est plus disponible. Cependant la concentration est supérieure que le niveau requis pour l'entretien de la biomasse

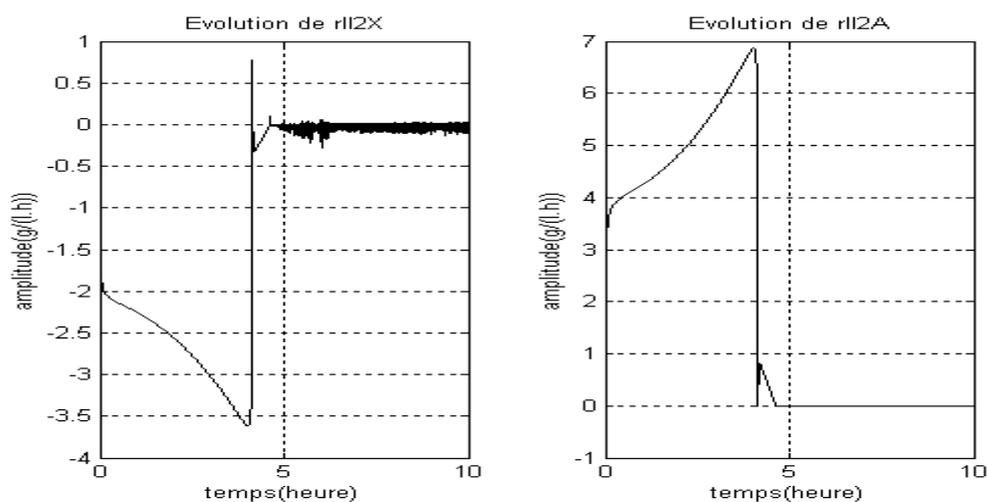


Figure 5-20 Courbe obtenue par simulation du résidu relatif au mode II2

Les résidus relatifs au modeII4 se sont avérés pour ne jamais être nuls comme on peut le vérifier sur les figures suivantes :

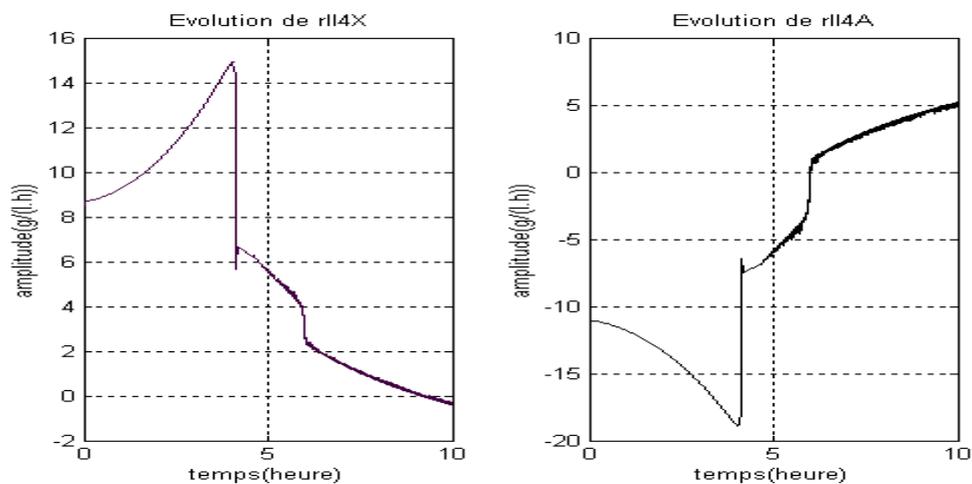


Figure 5-21 Courbe obtenue par simulation du résidu relatif au mode II4

De la même manière que le cas précédent, Le résidu relatif au mode II3 lié à la biomasse n'est jamais nul

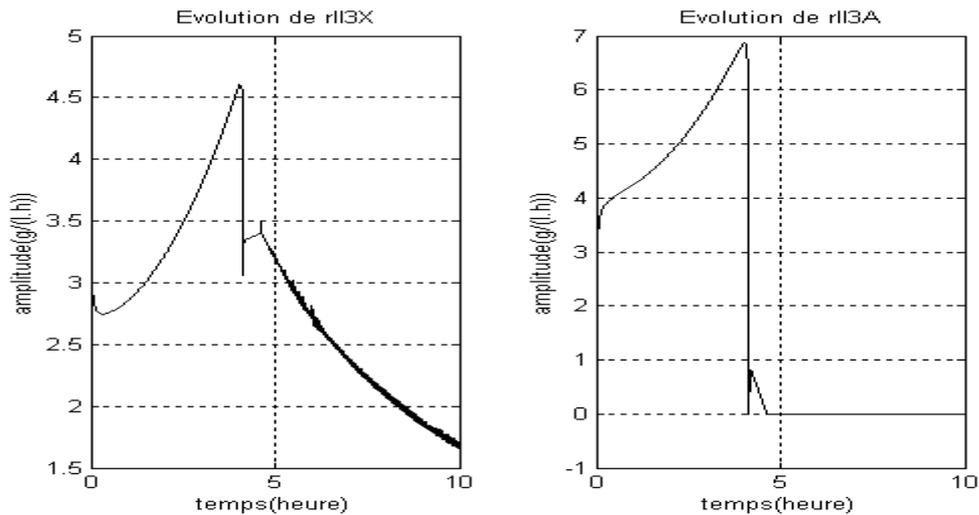


Figure 5-22 Courbe obtenue par simulation du résidu relatif au mode II3

Alors afin de permettre une meilleure interprétation des résidus, la figure 5-23 donne l'évolution de q_g en fonction du temps et les valeurs limites de cette variable qui régissent la commutation entre les modes. Cependant, avec l'instrumentation restreinte, cette information n'est pas disponible et la commutation ne peut pas être directement vérifiée.

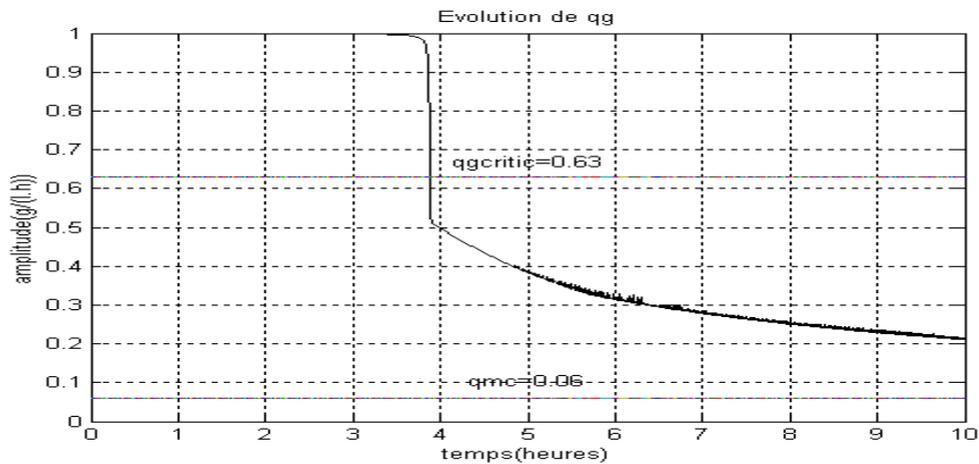


Figure 5-23 Evolution de q_g , de q_{mc} et q_g^{crit} en fonction du temps

Sur cette figure, on observe un changement brusque de la valeur de q_g au moment 4.15h. Avant cet instant, la valeur de q_g est supérieure à q_g^{crit} et l'acétate est produit. Une fois de plus cette courbe prouve qu'il y a une cohérence avec le résultat obtenu par la technique des résidus pour la détection du mode II. Ensuite la valeur de q_g diminue en dessous de q_g^{crit} ce qui correspond au mode de consommation de l'acétate mais reste toujours supérieure à la valeur

de q_{mc} . La valeur de q_g^{crit} étant toujours supérieur à q_{mc} , alors q_m , qui est égal à la valeur minimale de q_{mc} et q_g , ne peut être égal à q_g . On déduit que réellement le processus ne passe pas par le mode II3 et mode II4. Et on peut conclure que la technique de génération des résidus utilisée a détecté tous les modes de fonctionnement du processus. Les modes par lesquels passe réellement le processus sont présentés par la figure

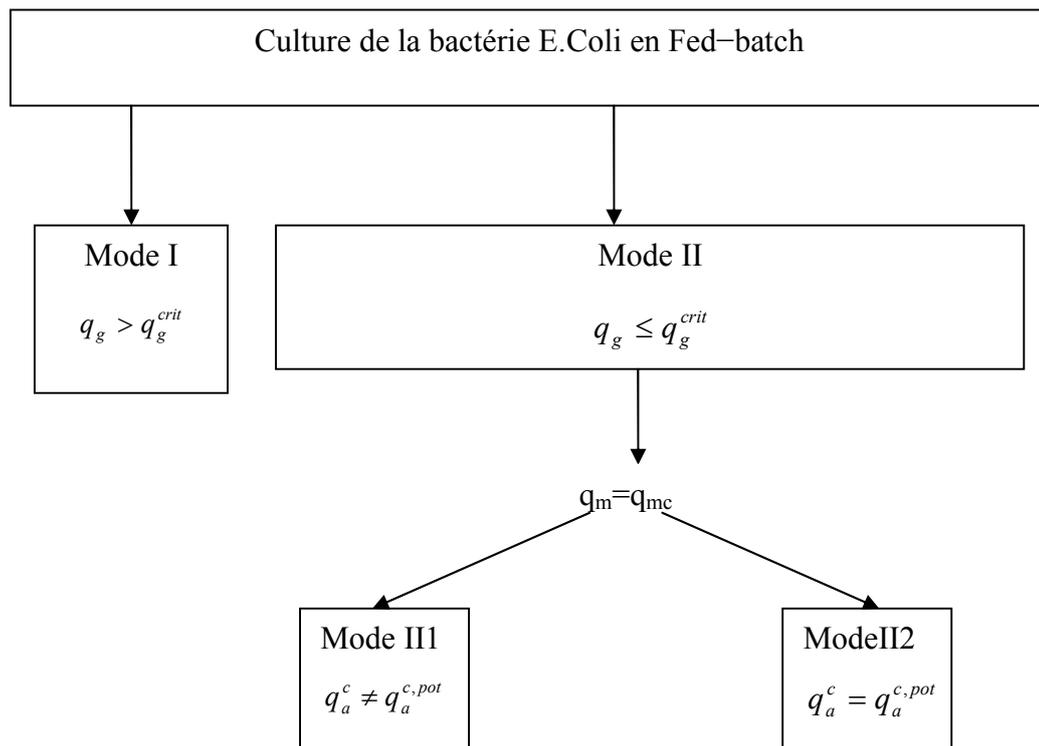


Figure 5-24 Les cas réels présents dans la culture d'E.coli

Si on reprend le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** avec les états réels qui se déroulent lors de ce processus on obtient:

Mode I	$K = \begin{pmatrix} 0,15 & 0 & 0,1962 \\ -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0,35 \\ 0,50 & 0 & -0,3465 \end{pmatrix}$	
Mode II	Mode III	$K = \begin{pmatrix} 0,15 & 0 & 0,2656 \\ -1 & 0 & 0 \\ -0,50 & -0,55 & -0,0342 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$
	Mode II2	$K = \begin{pmatrix} 0,51 & 0,50 & -0,0306 \\ -1 & 0 & 0 \\ -0,50 & -0,55 & -0,0342 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$

Tableau 5-9 Valeurs numériques des coefficients de la matrice K suivant les états réels du processus

Le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**5-9 montre que le modeIII1 diffère très peu du modeII2 du même mode II qui correspond à la consommation d'acétate puisqu'il n'y a que la deuxième ligne de la matrice K qui est différente et ceci veut dire qu'il n'y a que la variation de la concentration de la biomasse qui est différente entre les 2 cas. Par contre la matrice K est presque totalement différente entre les 2 modes 1 et 2 qui correspondent à la production et la consommation d'acétate.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les méthodes et les propriétés de commandabilité, d'observabilité, de détection et de localisation de défauts par redondance analytique sont reconnues et fortement utilisées de nos jours pour l'étude des systèmes linéaires ou non linéaires linéarisés autour d'un point de fonctionnement. Les travaux développés dans ce mémoire de thèse représentent une contribution à étendre les notions déjà existantes au cas des systèmes non linéaires. En effet, ceux-ci sont les plus répandus au niveau industriel, car ils permettent de tenir compte de manière plus réaliste du comportement du système réel.

Nous avons testé ces méthodes sur des exemples de simulation issus d'un modèle de fermentation en mode fed-batch en précisant particulièrement l'apport de l'automatique à la biotechnologie en définissant le procédé utilisé comme étant un SDH multi modèles sur lequel beaucoup de techniques automatiques peuvent être appliquées.

On a choisi comme application une bactérie très utilisée dans l'industrie bio pharmaceutique *Escherichia coli*. Une simulation décrivant la fermentation de cette bactérie nous a permis de comprendre le comportement de cette biomasse lors d'une fermentation fed-batch. Les résultats obtenus par simulation nous ont montré comment l'acétate apparaît comme produit indésirable puisque il inhibe la croissance de la biomasse *Echerichia coli* et par conséquent il diminue la production de la bactérie d'utilité. D'où on a déduit l'objectif de notre thèse qui était de trouver une méthode en automatique pour détecter la phase de production de ce produit indésirable. Avant cette étape de détection, on est obligé de passer par une analyse du processus. Cette analyse a servi pour faire l'étude de l'accessibilité et l'observabilité du processus de fermentation qui est un système dynamique hybride à commutation multi modèles. La méthode de détection pour laquelle on a opté est la génération des relations de redondance analytique qui a prouvé son efficacité et sa robustesse en 2 reprises. Une première fois lorsqu'on a voulu détecter la phase de production d'acétate et une deuxième fois lorsqu'on a voulu détecter les différents modes par lesquelles passe le SDH. Afin de discerner les différents modes du SDH. Le diagnostic identifie le mode i comme le mode courant (ou mode actif), si les données réelles sont consistantes sans ambiguïté avec le modèle du mode i en générant des signaux appelés résidus pour chaque mode.

Les perspectives qui résultent de cette thèse peuvent être résumé aux points suivants:

➤ Pour la détection de la phase de production d'acétate, on a utilisé 2 capteurs: l'un pour la mesure de la concentration de l'oxygène et l'autre pour la mesure de la biomasse. Pour la détection des différents modes, on a utilisé aussi 2 capteurs; l'un sert à mesurer la concentration du glucose et l'autre mesure celle de l'acétate. Dans les procédés biologiques de fermentation, certaines grandeurs sont difficilement mesurables, soit pour des raisons de difficultés de prélèvement, soit pour des raisons de contamination sans oublier le prix extravagant des capteurs sur le marché. Comme première perspective, on propose de faire encore des calculs afin de sortir des résidus tout en réduisant le nombre de capteur. On propose d'utiliser le capteur d'oxygène car il évite les problèmes de contaminations et son prix est raisonnable.

➤ Si on est arrivé à détecter la phase de production d'acétate, la continuité évidente serait de faire une commande afin de réduire cette production et permettre à la biomasse de mieux se développer et par conséquent une optimisation au niveau de la bactérie d'utilité. L'étude de l'accessibilité de ce procédé a montré que la commande devrait se faire sur le débit d'alimentation F.

ANNEXE

Symbole	Description	Unité	Valeur
O	Pression partielle en oxygène dissous	%	
C _o	Concentration d'oxygène dans le fermenteur	g.l ⁻¹	
A	Concentration d'acétate dans le fermenteur	g.l ⁻¹	
F	Débit d'alimentation en substrat	l.h ⁻¹	
G	Concentration de glucose dans le fermenteur	g.l ⁻¹	
G _{in}	Concentration de glucose de l'alimentation	g.l ⁻¹	
H	Constante d'Henry	(l ³)/g	14x10 ³
K _{La}	Coefficient de transfert de l'oxygène dans le milieu		
N	Vitesse de rotation du mobile d'agitation		
N ₀	Vitesse de rotation du mobile d'agitation initiale	rpm	323
V	Volume de milieu	l	V(0) = 2,5
X	Concentration de micro-organismes dans le fermenteur	g.l ⁻¹	
k _s	Constante de saturation pour l'assimilation de glucose	g.l ⁻¹	0,01
k _a	Constante de saturation pour l'assimilation d'acétate	g.l ⁻¹	0,05
q _g	Assimilation spécifique du glucose	g(g.h) ⁻¹	
q _g ^{crit}	Assimilation spécifique critique du glucose	g(g.h) ⁻¹	0,63
q _g ^{max}	Assimilation spécifique maximale du glucose	g(g.h) ⁻¹	1,0
q _{mc}	Coefficient de maintenance	g(g.h) ⁻¹	0,06
q _a ^{c,pot}	Assimilation potentielle d'acétate	g(g.h) ⁻¹	
q _a ^p	Taux spécifique de production d'acétate	g(g.h) ⁻¹	
q _a ^c	Taux spécifique d'assimilation d'acétate	g(g.h) ⁻¹	
q _a ^{c,max}	Taux spécifique maximal d'assimilation d'acétate	g(g.h) ⁻¹	0,20
q _o ^{max}	Taux spécifique maximal d'assimilation d'oxygène	g.g ⁻¹	0,35
Y _{ag}	Taux de bioconversion de glucose en acétate	g.g ⁻¹	0,55
Y _{oa}	Taux de bioconversion d'oxygène en acétate	g.g ⁻¹	0,55
Y _{og}	Taux de bioconversion d'oxygène en glucose	g.g ⁻¹	0,50
Y _{om}	Taux de bioconversion de glucose pour la maintenance cellulaire	g.g ⁻¹	1,07
Y _{xa}	Taux de bioconversion d'acétate en biomasse	g.g ⁻¹	0,40
Y _{xg} ^{ox}	Taux de bioconversion de glucose en biomasse par la voie oxydative	g.g ⁻¹	0,51
Y _{xg} ^{fe}	Taux de bioconversion de glucose en biomasse par la voie fermentative	g.g ⁻¹	0,15

Tableau des paramètres utilisés

BIBLIOGRAPHIE

- M.Akesson, Probing control of glucose feeding in Escherichia coli cultivations, Lund 1999
- [AKES,1999] M. Akesson, P. Hagander, A gain-scheduling for control of dissolved oxygen in stirred bioreactors, 14th world congress of IFAC 1999, pp. 505-510.
- [AKES,2001] M. Akesson, P. Hagander, J.P. Axelsson Probing control of fed-batch cultivations: analysis and tuning, Control Engineering Practice, Vol.9, 2001, pp. 709-723.
- [AKHE, 2004] A.Akhenak, «Conception d'observateurs non linéaires par approche multi modèle:application au diagnostic » 16 déc 2004 Doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorraine
- [AKPO, 2004] O. Akpolat, The collection of data and computational programming for modeling and simulation in a model-supported way for batch and fed-batch fermentation units, Turkish Electronic journal of biotechnology, Vol. 2, 2004, pp. 1-10.
- [BASS, 1997] M.Bassville, Information criteria for residual generation and fault detection and isolation, Automatica. Vol.33, N°5, pp 783-803, 1997.
- [BAST,1986] G.Bastin, D.Dochain, On-line estimation of microbial specific growth rates, Automatica, vol 22, N° 6, pp 705-709, 1986
- [BAST,1990] G.Bastin, D.Dochain, On-line estimation and adaptive control of bioreactors, Elsevier 1990
- [BESN, 2003] E.Besnard, E.Cauche, J.Duclos, L.Labussiere, Méthode avancée de contrôle de l'alimentation en substrat pour les cultures de micro-organisme gérées en Fed-Bath, projet tuteur n°4, LAIL Lille, 2003-2004
- [BRAN, 1995] M.S.Brancky, Studies in hybrid systems: Modeling, Analysis and control, Phd thesis, Massachusetts Institute of tech, 1995
- [CASS, 2003] J.P.Cassar, J.S.Guez, P.Jacques, A hybrid approach for the monitoring of physiological state changes, St Malo, June 16-18 2003
- [CASS, 2004] J.P.Cassar, V.Guillou, Hierarchical data analysis based biological states recognition, ICEP9, 2004.
- [CASS, 2005] J.P.Cassar, V.Guillou, Determination of physiological modes in saccharomyces-cerevisae culture using sequential data analysis, IFAC world congress praha, jully 2005.
- [COCQ, 2004] V.Cocquempot, Contribution à la surveillance des systèmes industriels complexes, Thèse d'Habilitation à diriger des recherches, LAGis UMR 8146, 10 nov 2004
- [COON,1977] C.L.Cooney, H.Y.Wang, D.I.C.Wang, Computer-Aided material balancing for prediction of fermentation parameters, Biotechnology and bioengineering, vol. XIX, Pp 55-67, 1977
- [CYRI, 2001] C.Cyrille, « Surveillance des systèmes non linéaires application aux machines électriques», 19 nove 2001 Doctorat de l'Université des Sciences et Technologies de Lille
- [CORR, 2001] J-P.Corriou (sous la direction de) «automatique et procédés chimiques: modélisation, estimation, cristallisoirs», Hermes Science, Février 2001.
- [CORR, 2003] J-P.Corriou, « Commande des procédés», Edition; TEC ET DOC, Lavoisier 2003.

- [DESM, 2003] DESMARTEAU, Robert H. et Anne-Laure SAIVES. 2003, « Modéliser une grappe industrielle de compétences : le cas des entreprises de biotechnologies de la région de Montréal », *Gestion*, vol. 28, no 1, pp. 75-87.
- [DOCH, 2001] D.Dochain (sous la direction de) « Automatique des bioprocédés » Hermès Sciences Publication, 2001.
- [FENG, 1999] M.Feng, A.J.Austin, A.C.Ward, J.Glassey, Physiological state estimation in Recombinant Escherichia coli fermentation, 14th World congress of IFAC, 1999
- [FRAN, 1997] P.M. Frank, X. Ding, Survey of robust residual generation and evaluation methods in observer-based fault detection systems, *Journal of Process Control*, Vol.7,1997, pp. 403-424.
- [GRAE, 2001] G.C.Goodwin and S.F.Graebe et M.E.Salgado. *Control System Design*. Prentice Hall, 2001
- [GRAN, 2005] Y.Grangon, *Automatique : Systèmes linéaires, non linéaires, à temps continu, à temps continu, à temps discret, représentation d'état*, Dunod mai 2005.
- [HEIJ,1994] R.T.J.M.V.D.Heijden, J.J.Heijnen, C.Hellings, B.Romein, K.Ch.A.M.Luyben, Linear constraint relations in biochemical reaction systems : 1. Calculability and the balanceability of conversion rates, *Biotechnology and bioengineering*, vol 43, Pp 3-7, 1994, John wiley & Sons
- [HERM, 1996] F.J.J.Hermans, M.B.Zarrop, Model based statistical change detection for automotive applications, *Proceedings on the 1996 IEEE international symposium on Computer-Aided control system design*, sep 1996
- [HONO, 1999] F.L.Honorato da Silva, M.Rodrigues, F.Maugeri, Dynamic modelling, simulation and optimization of an extractive continuous alcoholic fermentation process, *Journal of Chemical technology and biotechnology*, 1999
- [HULS,2004] J.H.Hulse «Biotechnologies: past history, present state and future prospects» Elsevier Science Direct, Jan 2004
- [ISER, 2005] R.Isermann, Model-based fault-detection and diagnosis — status and applications, *Annual review in control*, 2005, vol. 29, pp. 71–85
- [ISHI, 1996] K. Ishida, K. Shimizu, Novel repeated batch operation for flash fermentation system: Experimental data and mathematical modeling, *J. Chem. Tech. Biotechnol*, 1996, Vol. 66, pp. 340-346.
- [LECL,1976] H. Leclerc, R.Butraux, J.Cuillaume, P.Wattre, *Microbiologie appliquée*, Doin Editeurs Paris, 1976
- [LEME, 2004] V.Lemesle, *Modélisation mathématique structurée de la croissance cellulaire en chemostat : analyse et estimation*, Doctorat en sciences, 2004
- [LIEN, 2003] A-M. Lienhardt, N° de TER : 2003306, Ingénieur H.E.I. 18 juin 2003
- [MAQU, 2000] D. Maquin, J.Ragot *Diagnostic des systèmes linéaires*, HERMES Paris 2000
- [MAQU, 2003] D. Maquin, *Diagnostic à base de modèles des systèmes technologiques*, Thèse d'Habilitation à diriger des recherches, Institut National Polytechnique de Lorraine, 2003
- [MEZY, 2005] T.E Mezyani, *Méthodologie de surveillance des systèmes dynamiques hybrides*, Thèse de doctorat, LAGIS, 2005
- [NIOS,1995] NIOSI, Jorge. 1995. *L'innovation flexible*. Montréal et Kingston: McGill-Queen's University Press.
- [PAN, 1999] F.Pan, W.Xu, L.Xu, J.Chen, S.Lun, Intelligent control of the fed-batch fermentation process, 14th World Congress of IFAC, 1999

- [PATT, 2001] R.J.Patton, C.J.L.Toribio, S.Simani, Robust fault diagnostic in a chemical process using Multiple-Model approach, proceedings of the 40th IEEE conference on decision and control Orlando, Florida,U.S.A., dec2001
- [PENG, 1997] Y.Peng, A.Youssouf, P.Arte, M.Kinaert, A complete procedure for residual generation and evaluation with application to a heat exchanger, IEEE transactions on control systems technology, vol 5, N°6, nov 1997.
- [RENS, 1991] E.Renshaw, Modelling Biological Population in Space and Time, Cambridge Studies in *Mathematical Biology*. Cambridge University Press, 1991
- [ROUB, 2000]J.A.Roubos Hans , R. Babuska, P. Krabben , J. J. Heijnen, Hybrid Modeling of Fed-Batch Bioprocesses : Combination of Physical Equations with Metabolic Networks and Black-Box Kinetics. Journal a, vol 41 n°3, 2000, p 17-23.
- [SAAR, 2003]U.Saarela, K.Leiviskä, E.Juuso, Modelling of a fed_batch fermentation process, University of Oulu, Juin 2003
- [SCHN, 2003]T. Schné, Control of nonlinear process systems based on model analysis, University of Veszprém, 2003
- [SCRIB, 1999] R.Scriban(coordinateur), Biotechnologie, Edition TEC&Doc, 1999.
- [SEMC, 2006] S.Semcheddine, J.P.Cassar, A.Aitouche, Simulation and model analysis of a fed-batch fermentation process, AMSE Best of book 2005, p85–99
- [SEMC, 2005] S.Semcheddine, J.P.Cassar, A.Aitouche, Model simulation and model analysis of a fed-batch fermented process, MS'05 –Rouen France 6-8 jul 2005
- [SEMC, 2006] S. Semcheddine, A.Aitouche, J.P.Cassar, Detecting modes in fed-batch fermented process. Application to Escherichia Coli cultivation, Cesa 06 Beijing, China, 4-6 oct 2006
- [SHIL,2005] J.Shiloach, R.Fass, Growing E.coli to high cell density—A historical perspective on method development, Biotechnology advances, vol 23, ISSUES, july 2005, p345-357
- [SHIM,1989] H.Shimizu, T.Takamatsu, S.Shioya, K-I.Suga, An Algorithm approach to constructing the on-line estimation system for the specific growth rate, Biotechnology and bioengineering, vol 33, Pp 354-364, 1989, John wiley & Sons, Inc
- [SHIM,1995] H.Shimizu, K.Miura, S.Shioya, K.Suga, On-line state recongnition in a yeast fed-batch culture using error vectors, Biotechnology and bioengineering, vol 47, Pp 165–173, 1995, John wiley & Sons, Inc
- [STEP,1997] G.Stephanopoulos, G.Locher, M.J.Duff, R.Kamimura, G.Stephanopoulos, Fermentation database mining by pattern recognition, Biotechnology process engineering center, 1997, John wiley & Sons, Inc
- [SZED, 2002] G.Szederkényi, M.Kovács, K.M.Hangos, Reachability of nonlinear fed-batch fermentation processes, 2002
- [SZED, 2002] G.Szederkényi, N.R.Kristensen, K.M.Hangos, S.B. Jorgensen, Nonlinear analysis and control of a continuous fermentation process, Computer & Chemical Engineering, 2002
- [TEBT, 2006] S.Tebtoub, A.Khellaf, Detecting the production of acetate in fed-batch fermentation process. Application to Escherichia coli cultivations, Wseas transactions on systems Issue 8, Vol 5, August 2006, p1907–1911
- [VENK, 2003] V. Venkatasubramanian, R. Rengaswamy, K.Yin, S.N. Kavuri, A review of process fault detection and diagnosis, Computers and Chemical Engineering, 2003, Vol. 27, pp. 293-311.
- [WANG, 1977] H.Y.Wang, C.L.Cooney, D.I.C.Wang, Computer-Aided Baker's yeast fermentation, Biotechnology and bioengineering, vol XIX, Pp 69–86, 1977

- [XU, 1999] B. Xu, M. Jahic, S.O. Enfors, Modeling of overflow metabolism in batch and fed-batch cultures of Escherichia coli, Biotechnol. Prog. 1999, Vol 15, pp. 81-90.
- [YOON, 2000] S.Yoon, J.F.Gregor, Statistical and causal Model-Based approaches to fault detection and isolation, AIChE journal, vol. 46. N°9, sep 2000
- [YVES,2005] G.Yves, Automatique:système linéaire non linéaire à temps continu et temps discret, présentation d'état, Edition Dunod, Avril 2005.
- [ZWIN, 1995] G.ZWINGELSTEIN, Diagnostic des défaillances, théorie et pratique pour les systèmes industriels, Hermes Paris 1995

Sites

- [COUT] G.Coutouly (une approche par), Les biotechnologies: la part industrielle, <http://www.crdp-strasbourg.fr/sciences/biotech/pdf/c.pdf>
- [DOLI] G.Dolisi, Bio Top, Escherichia coli et le génie génétique. La transgénèse - la thérapie génique <http://georges.dolisi.free.fr/index.htm>

ABSTRACT

The objective of this paper is registered under the general framework of the fermentation systems modelling and monitoring. This work is interested particularly in fermentation of the bacterium *Escherichia Coli* frequently used host organism for production of recombinant production proteins in pharmaceutical industry. In fed-batch processes, where additional glucose is fed during the cultivation, can be manipulated to control the process. Initially, we studied the behaviour of the process where it was noted that it is a hybrid dynamic system with commutation (since it can be represented by 5 nonlinear models) and how the production of acetate inhibits the growth of this biomass. Then we passed to the analysis of the process where it was obtained that the model presented is overall observable and reachable. Then we continued with the analysis by studying indicial observability and reachability for each sensor and each actuator. We finished this section of the analysis by studying the covering of each sensor (or each actuator) i.e. which are the variables of states which can be observed (or ordered) by this sensor (this actuator). The essential interest of this paper appears on the level of detection where techniques of diagnosis are used. Detection was used by generating residues by analytical relations of redundancy (R.R.A.) in order to detect the various modes by which the fermentation process passes then the phase of production of acetate. The agreement of the various results obtained by simulation proves the effectiveness and the robustness of the techniques of diagnosis presented.

Keywords: Biotechnology, Fed-batch fermented process, *Escherichia coli* cultivations, residual generation, Analysis

خلاصة

الهدف من هذه الفرضية يندرج في الإطار العام للنمذجة ورصد أجهزة التخمير. هذا العمل يهتم خصوصا بتخمير بكتيريا اسكيرييتشيا 718 المستخدمة في صناعة الأدوية البيولوجية. بدأنا بدراسة سلوك هذه العملية حيث لوحظ أنها نظام حيوي (إذ يمكن أن يمثلها 5 نماذج لا خطية) وينتج استئات يمنع نمو هذه الكتلة الحيوية. ومن ثم انتقلنا إلى تحليل العملية التي حصل وأن النموذج هو ملاحظه عامة وميسرة. ومن ثم استمرينا مع التحليل من خلال دراسة إمكانية الوصول و سيرفابيليتي ومدى استفادة كل أجهزة الاستشعار ولكل المشغلات. انتهى هذا الجزء من التحليل من خلال دراسة تغطية كل المشغلات أي ما هي المتغيرات التي يمكن ملاحظتها هذا الصمام. المصلحة الأساسية لهذه الفرضية تبدو على مستوى الكشف فيها تقنيات التشخيص تستخدم فيها. كشف استخدمها توليد المخلفات تحليليه علاقات التكرار من اجل اكتشاف مرحلة إنتاج استئات ثم مختلف المراحل التي تمر بها عملية التخمير. الاتفاق بين مختلف النتائج التي تم الحصول عليها عن طريق المحاكاة يثبت فعالية وقوة لعرض تقنيات التشخيص.

الكلمات الرئيسية: عملية التخمير- تقنيات التشخيص- بكتيريا اسكيرييتشيا 718