



FACULTÉ DES SCIENCES  
DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES

MEMOIRE DE MASTER  
EN MATHÉMATIQUES

Option : Perturbations, Moyennisation et Applications  
aux Biomathématiques (PeMAB)

Sujet :

**Sur les phages et les bactéries dans un Chemostat :  
modèle avec retard.**

Candidate : **Zineb KAID**

Date : 02/07/2017

**Membres du Jury :**

<b>Président :</b>	Mustapha YEBDRI,	Professeur, Université de Tlemcen
<b>Examineurs :</b>	Karim YADI,	Professeur, Université de Tlemcen
	Nadira BOUKLI-HACENE,	MCA, Université de Tlemcen.
<b>Encadreur :</b>	Mustapha LAKRIB,	Professeur, Université de Sidi Bel Abbès.

Année Universitaire 2016/2017

# DÉDICACES

A ma très chère maman  
A mes frères et ma sœur  
A toute ma famille et mes amis  
A tous mes enseignants

# REMERCIEMENTS

**J**E tiens à remercier toutes les personnes ayant permis l'accomplissement de ce mémoire. Cette liste, n'est pas exhaustive, je tiens par avance à m'excuser auprès de ceux que j'aurai oublié.

Je voudrais tout d'abord exprimer mes plus profonds remerciements à mon encadreur le Professeur **Mustapha Lakrib**. Par ses conseils multiformes et la richesse de ses connaissances, cela m'a permis de mener à terme ce travail. J'ai eu un grand plaisir à travailler avec lui. Je lui exprime toute ma reconnaissance pour ses encouragements constants dans le processus de production de mon mémoire de Master.

Je remercie les membres du jury de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail de mémoire. Je tiens à exprimer ma reconnaissance au Professeur **Mustapha Yebdri** qui a accepté de présider le jury. Je remercie le Professeur **Karim Yadi** et le Docteur **Nadira Boukli-Hacène** pour le temps consacré à examiner ce mémoire et, aussi, d'avoir bien voulu faire partie du jury.

Je sais gré à mes enseignants du Département de Mathématiques, qui m'ont accompagnée et aidée à m'améliorer durant toute ma formation. Mes remerciements vont également à Mesdames **Djamila Hadj Slimane**, **Leila Khitri**, et Messieurs **Sidi Mohamed Bouguima**, **Abdellatif Benchaib**, **Abdennasser Chekroun** pour l'accueil positif de mes questions les plus simples et leurs réponses toujours avisées.

Ce mémoire est l'occasion pour moi d'exprimer ma gratitude infinie à ma mère, pour sa sollicitude et son amour tout au long de mes études. Je suis consciente des sacrifices qu'elle a consentie pour mon éducation et ma scolarité. J'adresse un immense merci à ma tante pour sa disponibilité et sa patience pour le suivi permanent de mes études, pour l'orientation dans mes choix d'études et pour son accompagnement dans mon cursus universitaire.

Tlemcen, juillet 2017.

# TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	i
REMERCIEMENTS	ii
TABLE DES FIGURES	iv
Liste des tableaux	iv
NOTATIONS ET ACRONYMES	v
INTRODUCTION	1
<b>1 NOTIONS PRÉLIMINAIRES</b>	<b>3</b>
1.1 NOTIONS BIOLOGIQUES . . . . .	3
1.1.1 Bactérie . . . . .	3
1.1.2 Les bactériophages . . . . .	5
1.1.3 Le chémostat . . . . .	9
1.2 OUTILS MATHÉMATIQUES . . . . .	10
1.2.1 Existence et unicité des solutions . . . . .	10
1.2.2 Notion de dissipativité . . . . .	11
1.2.3 Notion de persistance . . . . .	11
1.2.4 Notion de permanence . . . . .	12
1.2.5 Notions d'équilibre et stabilité . . . . .	12
1.2.6 Notions de bifurcations . . . . .	17
1.2.7 Théorème des fonctions implicites . . . . .	19
<b>2 PHAGES ET BACTÉRIES DANS UN CHÉMOSTAT</b>	<b>20</b>
2.1 PRÉSENTATION DU MODÈLE . . . . .	20
2.2 ÉTUDE MATHÉMATIQUE DU MODÈLE . . . . .	22
2.2.1 Positivité et bornitude des solutions . . . . .	23
2.2.2 Équilibres au bord . . . . .	25
2.2.3 Taux de reproduction de base phagique : Interprétation biologique	25
2.2.4 Persistance des solutions . . . . .	26
2.2.5 Stabilité des équilibres au bord . . . . .	31
2.2.6 Équilibre intérieur . . . . .	36
2.2.7 Simulation numérique . . . . .	43
2.2.8 Discussion sur d'autres modèles . . . . .	45

CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE	51

## TABLE DES FIGURES

1.1	Structure générale d'une bactérie [23]. . . . .	4
1.2	Multiplication d'une bactérie [4]. . . . .	4
1.3	Structure générale d'un bactériophage [4]. . . . .	5
1.4	Infection d'une bactérie par un phage [4]. . . . .	8
1.5	Schéma d'un chémostat [7]. . . . .	10
2.1	Bifurcation transcritique en $E_S$ [20, Chapitre 8, pp. 131-147]. La lettre "u" indique la région instable, tandis que la lettre "s" représente la région stable de l'équilibre $E_S$ . . . . .	38
2.2	Simulations numériques de quelques trajectoires : cas d'extinction des phages. . . . .	44
2.3	Apparition des solutions périodiques. . . . .	45
2.4	Simulations numériques de quelques trajectoires : cas de la coexistence. . . . .	45

## Liste des Tableaux

2.1	Équilibres au bord . . . . .	33
2.2	Tableau des paramètres. . . . .	43
2.3	Tableau des paramètres. . . . .	44

# NOTATIONS ET ACRONYMES

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique.  
**ARN** : Acide Ribonucléique.  
**ICTV** : International Committee on Taxonomy of Viruses.  
**EDFR** : Équation Différentielle Fonctionnelle à Retard.  
**EDR** : Équation Différentielle à Retard.  
**EDO** : Équation Différentielle Ordinaire.  
**GAS** : Globalement Asymptotiquement Stable.  
**LAS** : Localement Asymptotiquement Stable.  
 $\tau$  : Retard qui est une constante positive.  
 $\mathcal{C}$  : Espace de Banach des fonctions continues de l'intervalle  $[-\tau, 0]$  vers  $\mathbb{R}^n, n \in \mathbb{N}^*$ , muni de la topologie de la convergence uniforme.  
 $x_t \in \mathcal{C}$  : Fonction définie par :  $x_t(\theta) = x(t + \theta)$ .  
 $f^\infty$  :  $\limsup_{t \rightarrow +\infty} f(t)$ , la limite supérieure de la fonction  $f$ .  
 $f_\infty$  :  $\liminf_{t \rightarrow +\infty} f(t)$ , la limite inférieure de la fonction  $f$ .  
 $\|\phi\|_{\mathcal{C}}$  : Norme fonctionnelle sur  $\mathcal{C}$  de  $\phi$  et se définit par  
$$\forall \phi \in \mathcal{C} : 0 \leq \|\phi\|_{\mathcal{C}} = \sup_{\theta \in [-\tau, 0]} |\phi(\theta)|.$$

# INTRODUCTION

**P**ARASITES obligatoires des bactéries, les bactériophages influent directement sur la diversité et le développement de leurs hôtes. Comprendre l'interaction bactérie-bactériophage, pour prévoir et contrôler leur évolution, possède de nombreux intérêts en écologie, en santé publique, et pour l'industrie.

Ce mémoire s'inscrit dans le cadre de la modélisation mathématique des interactions entre espèces microbiennes dans une culture continue (chémostat).

Comme le suggère le titre de ce mémoire l'enjeu de ce travail consiste à présenter l'analyse mathématique d'un modèle de prédation bactériophage dans un chémostat.

L'interaction bactérie-bactériophage dans un chémostat est un sujet qui fait l'objet de nombreux travaux dans les domaines biologique et mathématique depuis des décennies. Les recherches montrent que, le premier modèle mathématique qui décrit ces interactions est dû à Levin, Stewart et Chao en 1977 [16]. Ces auteurs ont, non seulement formulé le modèle mathématique, mais aussi ont réalisé une série d'expériences en 1985 décrites en détails dans un article d'*American Naturalist* en 1985 [17]. Ce modèle a été repris dans ses généralités par Beretta, Solimano [1] et récemment par Smith [20].

De nombreux mathématiciens et biologistes ont consacré leurs travaux à des études connexes sur la base de différentes hypothèses et méthodologies, parmi lesquels, on peut citer les travaux de Kuang [18], Smith et Jones [21], Ellis et Delbruck [6], Han [10], Campbell [2] et Wolkowicz [26].

Le modèle considéré dans ce mémoire est non structuré, gouverné par un système d'équations différentielles à retard. Le retard apparaît en raison de l'hypothèse d'une période latente fixe pour le virus à l'intérieur de la cellule infectée. Rappelons que les équations à retard ont été conçues pour modéliser des phénomènes dans lesquels il y a un décalage temporel entre l'action sur le système et la réponse du système à cette action.

Le présent mémoire est organisé de la façon suivante :

**Chapitre 1** : Ce chapitre est consacré aux notions, termes et outils utilisés tout au long du mémoire. On y retrouve, dans le premier paragraphe, les définitions de la biologie des espèces considérés. Nous y présentons ensuite le dispositif expérimental : chémostat. Enfin, nous y rappelons quelques définitions, théorèmes et résultats mathématiques nécessaires à la compréhension de ce travail.

**Chapitre 2** : Dans ce chapitre nous nous intéressons à l'analyse mathématique du modèle considéré. Nous commençons par la détermination des points d'équilibre ainsi que leur stabilité. Les principaux problèmes biologiques abordés dans ce chapitre sont la persistance et l'extinction des bactéries et des phages. La bifurcation des équilibres et la bifurcation de Hopf à partir de l'équilibre de coexistence sont étudiées. Nous illustrons les résultats obtenus par quelques simulations numériques.

En dernier lieu, nous donnerons brièvement d'autres formulations du modèle traité qui prennent en compte l'aspect biologique.

Ce travail est inspiré de l'ouvrage de Hal Smith "An Introduction to Delay Differential Equations with Applications to Life Sciences" voir [20].



# NOTIONS PRÉLIMINAIRES

# 1

## 1.1 Notions biologiques

Dans cette partie, nous donnons la terminologie de quelques notions biologiques rencontrées dans ce mémoire, ce qui permettra de comprendre la formulation du modèle mathématique traité dans le chapitre 2.

Nous référons le lecteur aux articles [4, 5, 19].

### 1.1.1 Bactérie

#### a) Définition

Une bactérie est un micro-organisme ubiquiste, unicellulaire et sans noyau (procaryote) dont le génome est constitué d'ADN. Celui-ci consiste en un seul chromosome et, on note éventuellement la présence de plasmides (petit morceau d'ADN circulaire). L'ensemble des bactéries forme le règne des eubactéries.

#### b) Structure d'une bactérie

La morphologie détaillée des procaryotes ne fut révélée que grâce au microscope électronique car, vu leur petite taille (ordre de grandeur du  $\mu\text{m}$ ), le pouvoir de résolution du microscope optique s'est révélé bien trop faible. Les cellules bactériennes sont, en fait, composées, comme les cellules eucaryotes, d'un contenu : le cytoplasme et les organelles, d'un contenant : la membrane cytoplasmique et la paroi bactérienne. Cette dernière est, cependant, un constituant unique des bactéries. Des structures extérieures aux membranes existent aussi tels la capsule, les cils, les flagelles, les fimbriae (Voir Figure 1.1).

#### c) Croissance d'une bactérie

La bactérie se multiplie par fission binaire : la bactérie grandit puis se divise en deux cellules filles séparées par un septum de division formé par la paroi cellulaire. Durant la division, l'ADN se duplique ainsi que les autres constituants. Divers systèmes enzymatiques de synthèse et de dégradation participent à la division cellulaire.

La croissance bactérienne est l'accroissement ordonné de toutes les composantes de la bactérie. Elle aboutit à l'augmentation du nombre de bactéries.

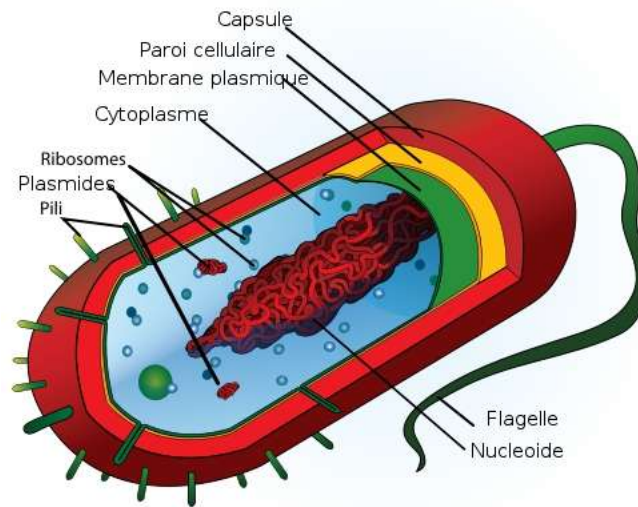


FIGURE 1.1 – Structure générale d'une bactérie [23].

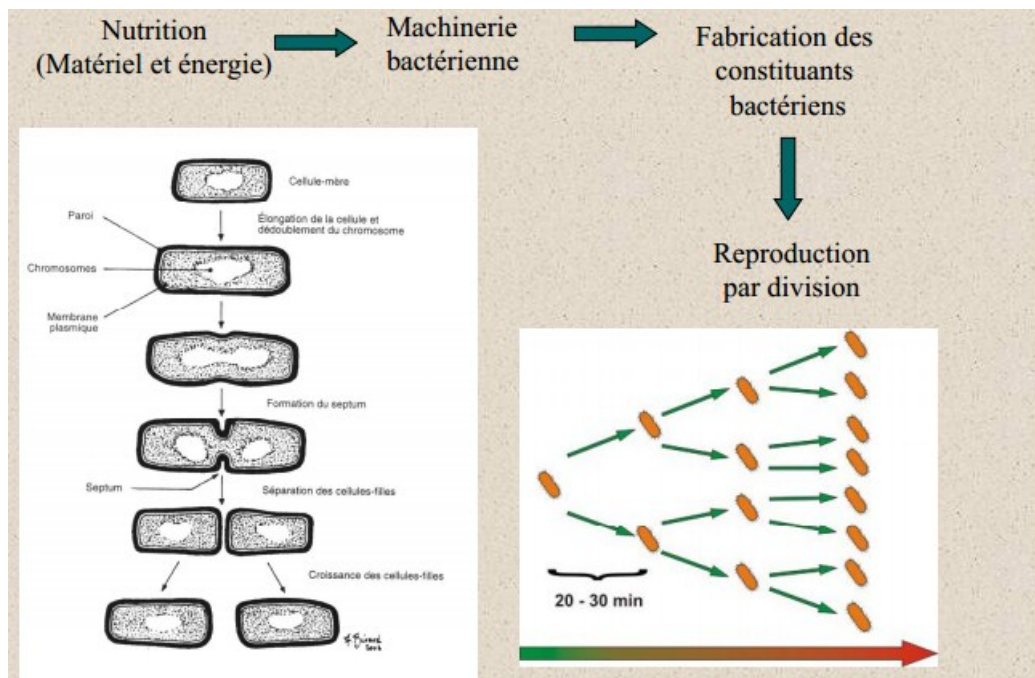


FIGURE 1.2 – Multiplication d'une bactérie [4].

Au cours de la croissance, il se produit, d'une part, un appauvrissement du milieu de culture en nutriments et d'autre part, un enrichissement en sous-produits du métabolisme, éventuellement toxiques. La croissance peut être étudiée en milieu liquide ou solide (Figure 1.2).

## 1.1.2 Les bactériophages

### a) Définition

Un virus qui a pour hôte une bactérie est nommé bactériophage ou phage. Un phage est généralement spécifique d'une espèce bactérienne, voire uniquement de quelques souches d'une espèce. Dans la nature, les phages sont présents partout où il y a des bactéries. Ils ont été découverts indépendamment par Frederick Twort en 1915 et Felix D'Herelle en 1917.

### b) Structure d'un bactériophage

Les bactériophages peuvent avoir différentes tailles et différentes formes. Les structures de base des bactériophages sont illustrés dans la Figure 1.3 :

**Tête et capsid** : Tous les phages contiennent une structure appelée tête qui varie en taille et en forme. Certaines sont icosaédrales (20 faces) et d'autres sont filamenteuses. La tête ou capsid est composée de différentes copies d'une ou plusieurs protéines. A l'intérieur de la tête on trouve l'acide nucléique. La tête agit comme une couverture protectrice de l'acide nucléique.

**La queue** : Une grande partie mais pas tous les phages possèdent une queue attachée à la tête du phage. La queue est un tube creux à travers lequel passe l'acide nucléique lors de l'infection. La taille de la queue peut varier et certains phages n'ont même pas de structure en queue.

**Plaque basale et fibres caudales** : A la fin de la queue, les phages plus complexes possèdent une lame basale et une ou plusieurs fibres caudales attachées à cette structure. La plaque basale et les fibres caudales sont impliquées dans l'attachement du phage à la cellule bactérienne. Tous les phages n'ont pas de plaque basale et de fibres caudales. Dans ces cas là d'autres structures sont impliquées dans l'attachement de la particule de phage à la bactérie.

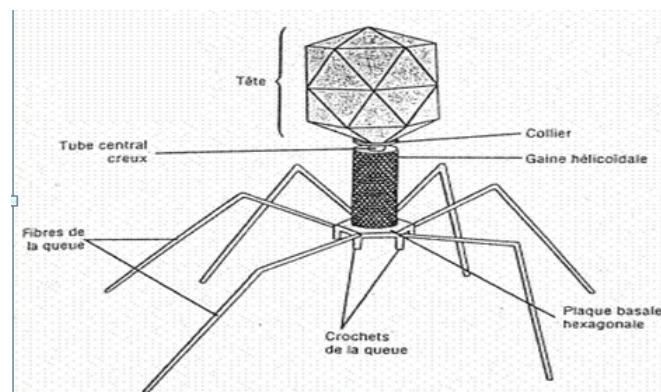


FIGURE 1.3 – Structure générale d'un bactériophage [4].

On dénombre 21 morphologies différentes chez les virus bactériens actuellement reconnus par l'ICTV. En 2000, plus de 5000 bactériophages différents avaient été observés et décrits. Plus de 95% d'entre eux possédaient une queue impliquée

dans l'entrée de l'ADN du phage dans la cellule bactérienne (famille des Caudo-virales). La morphologie de la queue permet de subdiviser cette large famille en 3 groupes :

- Les Siphoviridae, caractérisés par une longue queue non-contractile, forment la plus grande famille (60% des virus caudés). Exemple : *T5*.
- Les Myoviridae : ont de longues queues contractiles, composées d'un tube extérieur qui se contracte autour du tube central rigide lorsque le virus se trouve à la surface de sa bactérie hôte. Le tube rigide perce alors la paroi bactérienne et crée un passage pour l'ADN phagique. Exemple : *T4*.
- Les Podoviridae : ont de petites queues non-contractiles, ils intègrent dans leur capsid des protéines qui servent à emballer l'ADN dans la capsid lors de la formation du virion et qui sont éjectées dans la paroi de l'hôte avant l'éjection de l'ADN. Exemples : *T7*, *P22*.

### c) Type de bactériophages

Selon leur cycle biologique, on distingue 2 types de bactériophages : les phages lytiques ou virulents et les phages tempérés.

Les phages lytiques, comme leur nom l'indique, détruisent la bactérie. Ils détournent la machinerie bactérienne à leur profit pour se reproduire et se multiplier. Au terme du processus appelé cycle lytique, la bactérie éclate et plusieurs dizaines de nouveaux phages identiques à l'original sont libérés dans le milieu et donc disponibles pour s'attaquer à d'autres bactéries de la même espèce. Véritables tueurs, les phages lytiques sont les prédateurs naturels des bactéries. Ce sont précisément ces phages lytiques et eux seuls qui sont utilisés à des fins thérapeutiques (depuis D'Hérelle) pour lutter contre les infections bactériennes (phagothérapie).

En culture bactériologique, l'action de ces phages se traduit par des zones dépourvues de bactéries, appelées plages de lyse et visibles à l'œil nu. Du fait de leur spécificité, ils sont utilisés en bactériologie et en épidémiologie pour typer les bactéries (lysotypie).

Les phages tempérés sont dotés de la propriété d'intégrer leur génome au chromosome bactérien. Ce phénomène est appelé transduction et le cycle phagique est dénommé cycle lysogénique. Les phages peuvent ainsi conférer de nouvelles propriétés à la bactérie, bénéfiques ou non. Ils peuvent rester inactifs pendant très longtemps tels des agents dormants, tapis dans le génome bactérien (on parle alors de prophages) avant d'entamer leur reproduction et d'entrer dans un cycle lytique. Ces phages tempérés ne sont pas utilisés en thérapeutique. Lors de la production de bactériophages à usage thérapeutique, il convient de s'assurer de l'absence de phages tempérés dans la préparation, car ils sont de potentiels vecteurs de gènes dangereux pour le malade. En revanche, les phages tempérés sont les auxiliaires précieux des laboratoires de biologie moléculaire, qui les utilisent comme outils pour implanter des gènes à l'intérieur de bactéries afin d'en modifier le génome et permettre (par exemple) la fabrication de molécules par la bactérie, utilisée comme une sorte d'usine.

#### d) Mécanismes de l'infection bactériophage

La reproduction d'un phage est assurée par la bactérie-hôte selon deux principaux modes : soit par un cycle lytique, soit par un cycle lysogénique. Dans un cycle lytique, on reconnaît un certain nombre d'étapes comme le montre la Figure 1.4.

**Reconnaissance** : La première étape de l'infection est la reconnaissance d'un récepteur à la surface de la bactérie hôte par la machinerie d'adsorption du phage. La rencontre d'un phage et d'une bactérie se fait au hasard et la probabilité de contact dépend du nombre des bactéries et de phages présents.

**Adsorption et fixation** : fixation du phage sur une protéine spécifique de la surface bactérienne, pour que l'adsorption soit possible, il faut que les récepteurs phagiques et bactériens présentent une étroite spécificité l'un envers l'autre. Une bactérie n'est en effet sensible qu'à un nombre limité de phages et un phage n'est généralement capable d'infecter qu'un nombre restreint de bactéries.

**Injection** : L'injection de l'ADN viral dans le cytoplasme bactérien. L'enveloppe protéique du phage qui reste à l'extérieur de la bactérie agit comme une microseringue en injectant dans la bactérie le matériel nucléaire porteur de l'information génétique. L'ADN déclenche la multiplication intracellulaire du bactériophage et commande l'enchaînement de 3 étapes successives :

1 Période latente ou d'éclipse avec arrêt de la multiplication bactérienne et de la synthèse des enzymes bactériennes normales.

2 Période de production, le métabolisme bactérien est entièrement dévié vers l'élaboration des constituants du phage et assure la synthèse de l'ADN viral (l'ADN viral diffère de l'ADN bactérien par la présence dans sa molécule de hydroxyméthylcytosine, sa forme répliquative est circulaire), sa réplication (l'ADN viral vient s'accrocher au bout de l'ADN de la bactérie et se réplique normalement), la synthèse des protéines spécifiques du bactériophage.

3 Période de lyse : la lyse de la bactérie (la lyse est la désintégration de la membrane d'une cellule biologique par un agent physique, chimique ou biologique, provoquant la mort de la cellule) permet de libérer les particules virales nouvellement formées. Une vingtaine de minutes après l'infection, les bactéries commencent à être détériorées à cause de l'accumulation de certaines protéines du phage dans le milieu intracellulaire. La lyse des bactéries par les bactériophages impacte fortement les populations bactériennes et ce, d'autant plus, quand les bactériophages sont nombreux.

Les nouveaux phages, jusqu'à 200 particules virales par bactérie infectée sont relâchés et peuvent alors s'attaquer à d'autres bactéries suivant une progression quasi-géométrique.

Pour la majorité des bactéries, un cycle lytique est effectué en moins d'une heure. La quantité moyenne de phages produits à l'identique est de l'ordre de la centaine.

Les nouveaux phages rencontrent les bactéries voisines et provoquent d'autres cycles lytiques. Ainsi, le nombre de phages augmente de façon exponentielle tandis que le nombre des bactéries diminue rapidement. En l'absence de bactérie, le processus s'arrête et le phage est éliminé.

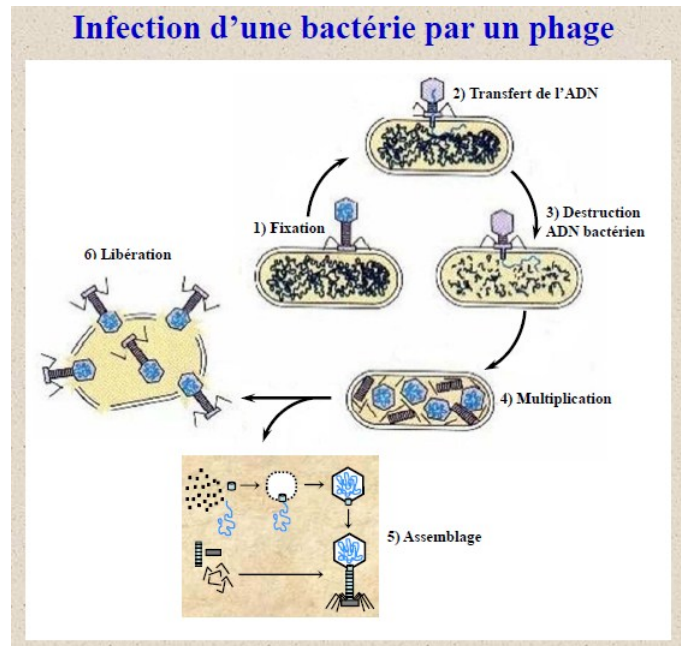


FIGURE 1.4 – Infection d'une bactérie par un phage [4].

La Figure 1.4 représente les étapes de l'infection d'une bactérie par un phage selon un cycle lytique.

### e) Importance des bactériophages

Depuis leur découverte, les phages ont contribué à l'évolution de nombreux autres domaines dont la biologie moléculaire et la génétique bactérienne.

La phagothérapie fait l'objet d'un regain d'intérêt car elle présente une solution pour traiter les infections par des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques. Si leur utilisation est bien encadrée, les bactériophages constituent une piste sérieuse dans la découverte de traitements durables contre les infections bactériennes.

De nombreuses maladies bactériennes, cutanées, oculaires, ORL, digestives, osseuses, urinaires, pulmonaires, ont été traitées avec plus ou moins de succès par des phages préparés de manière artisanale et pour certains commercialisés. Les phages offrent donc une intéressante solution de contrôle et de prévention des infections. Mais en raison du manque de connaissance de la biologie des phages et l'avènement des antibiotiques dans les années 1940, l'utilisation de la phagothérapie a été abandonnée.

Ils sont aussi utilisés comme vecteur de clonage pour insérer de l'ADN dans les bactéries. La méthode du phage display est une méthode qui permet la sélection d'un peptide grâce à sa présentation sur la surface de phages. Le phage display est une technique permettant la construction de banques d'ADN ou d'ADN complémentaire. Les deux principaux phages utilisés dans cette technique sont les phages M13 (phage filamenteux) et lambda qui infectent tous les deux *E. Coli*.

Les phages ont permis différentes découvertes : en 1961, Francis Crick, Sydney

Brenner, Leslie Barnett et R.J. Watts-Tobin utilisent différentes souches d'E. coli et du phage T4 pour démontrer que l'ADN porte l'information génétique sous forme de codons de 3 nucléotides non-chevauchant (expérience de Crick, Brenner et Co. auteurs).

En 2006, aux États-Unis, une préparation à base de six virus bactériophages a été autorisée comme conservateur alimentaire, notamment pour lutter contre la listériose. La listériose est une maladie bactérienne qui affecte de nombreuses espèces animales et qui est causée par la *listeria monocytogenes*. La transmission de cette maladie se fait essentiellement par l'alimentation.

### 1.1.3 Le chémostat

Les définitions suivantes se réfèrent aux travaux de R. Fekih-Salem (voir [7]).

Un chémostat est un type particulier de bioréacteur. Un bioréacteur peut être défini, au sens large, comme une enceinte confinée où ont lieu des interactions biologiques. De façon plus formelle, un chémostat est un dispositif dans lequel des micro-organismes (phytoplancton, zooplancton, bactéries, etc.) sont mis en présence d'un élément limitant et d'autres éléments en quantités non limitantes. La première introduction du chémostat date de 1950 par leurs inventeurs Novick, Szilard et Monod. A l'origine, le dispositif est décrit pour la culture de bactéries.

On peut alors d'après les variations de l'élément limitant, toutes choses étant égales par ailleurs, quantifier l'influence de ce dernier sur la population cultivée. Ainsi, le chémostat est un modèle d'écosystème contrôlé dans lequel on peut quantifier précisément les relations entre un élément et un organisme.

Le bassin (la chambre du chémostat) est chargé avec une variété de micro-organismes et alimenté avec un débit constant de nutriments. La culture est bien agitée.

Un bioréacteur peut être utilisé selon trois modes de fonctionnement :

- En discontinu ("mode batch") : la quantité de nutriment est une donnée du début de l'expérience. Le réservoir du chémostat n'est pas alimenté. La population croît de façon exponentielle tant que le substrat est en abondance, puis atteint un plateau avant de décroître finalement.

- En mode continu (celui qui nous intéresse dans ce travail) : c'est le mode de fonctionnement typique pour les chémostats, l'alimentation se fait en continu et, le volume du chémostat est maintenu constant par utilisation d'un trop plein.

- En semi-continu (mode "fed batch") : ce mode de fonctionnement est en général utilisé lorsque se posent des problèmes de contrôle de la population du réacteur. Il combine en quelque sorte les deux modes précédents : on utilise une dilution, mais à volume variable (le réacteur se remplit, il n'y a pas de trop plein).

On peut schématiser un chémostat en mode continu comme indiqué dans la Figure 1.5 :

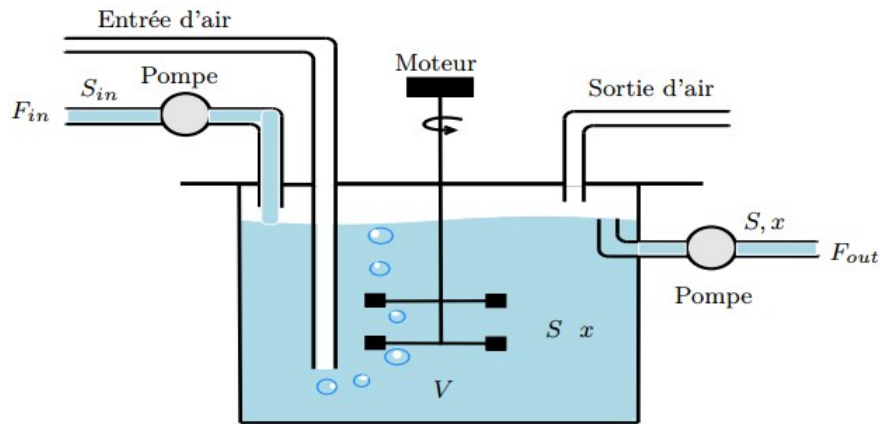


FIGURE 1.5 – Schéma d'un chémostat [7].

## 1.2 Outils mathématiques

Dans cette partie, nous rappelons quelques définitions et résultats sur les équations différentielles à retard, nécessaires dans l'élaboration de ce travail.

L'objectif n'est pas de présenter de façon exhaustive les problématiques associées à une telle classe d'équations mais plutôt d'introduire les concepts qui nous seront utiles par la suite dans le Chapitre 2.

Considérons le problème à valeur initiale, associé à une EDFR, suivant :

$$\begin{cases} x'(t) = f(t, x_t), & t > 0 \\ x_t = \phi \end{cases} \quad (1.1)$$

où  $f : \mathbb{R} \times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonction donnée. Rappelons que  $\mathcal{C} = \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}^n)$  est l'espace de Banach des fonctions continues de l'intervalle  $[-\tau, 0]$  vers  $\mathbb{R}^n$ ,  $n \in \mathbb{N}^*$ , muni de la topologie de la convergence uniforme, et  $x_t \in \mathcal{C}$  est définie par :  $x_t(\theta) = x(t + \theta)$  pour tout  $\theta \in [-\tau, 0]$ .

**Remarque 1.1** Si la condition initiale à l'instant  $t_0$  d'une équation différentielle ordinaire est un point  $x(t_0)$ , celle d'une équation différentielle fonctionnelle à retard est une fonction  $\phi$  appartenant à  $\mathcal{C}$ . De ce fait, les systèmes à retards appartiennent à la classe des systèmes de dimension infinie.

**Définition 1.1** [24] Une fonction  $x$  est dite solution du problème (1.1) à donnée initiale  $\phi$  s'il existe  $\alpha > 0$  tel que :

- i)  $x$  est définie et continue sur  $[-\tau, \alpha[$ .
- ii)  $x_0 = \phi$ .
- iii)  $x$  est dérivable pour  $t \in [0, \alpha[$  et  $x'(t) = f(t, x_t)$  pour  $t \in [0, \alpha[$ .

### 1.2.1 Existence et unicité des solutions

Dans cette section, on rappelle quelques résultats d'existence et d'unicité de solution pour le problème (1.1).

Le résultat suivant assure l'existence locale de la solution du problème (1.1).



**Théorème 1.1** *Supposons que la fonction  $f$  est continue. Alors pour tout  $\phi \in \mathcal{C}$ , le problème (1.1) admet au moins une solution. Si de plus la fonction  $f$  est localement lipschitzienne par rapport à sa deuxième variable, alors la solution est unique.*

Dans toute la suite, on aura à considérer l'équation à retard autonome suivante :

$$x'(t) = f(x_t) \quad (1.2)$$

où  $f : \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonction continue et localement lipschitzienne. Soit  $x = x(\cdot; \phi)$  la solution de (1.2), telle que  $x_0 = \phi$ .

### 1.2.2 Notion de dissipativité

Nous commençons par rappeler la définition de la notion de dissipativité.

**Définition 1.2** [11] *L'équation (1.2) est dite dissipative si :  $\exists \alpha > 0$  tel que, pour toute condition initiale  $\phi \in \mathcal{C}$ , la solution  $x = x(\cdot; \phi)$  est définie pour tout  $t \geq 0$  et  $\limsup_{t \rightarrow +\infty} \|x(t)\| \leq \alpha$ .*

**Lemme 1.1** (Lemme de comparaison) [13] *Soit le problème suivant :*

$$\begin{cases} u'(t) = f(t, u(t)) \\ u(0) = u_0 \end{cases} \quad (1.3)$$

avec,  $f : \mathbb{R}_+ \times J \rightarrow \mathbb{R}$ , où  $J$  un ouvert de  $\mathbb{R}$ , continue et localement lipschitzienne par rapport à sa deuxième variable. Soit  $[0, T[$  ( $T > 0$ ) l'intervalle maximal positif d'existence de la solution de (1.3).

Soit  $v$  une fonction définie et continue sur  $[0, T[$ , telle que  $v'$  vérifie l'inégalité suivante :

$$\begin{cases} v'(t) \leq f(t, v(t)) \\ v(0) \leq u_0. \end{cases}$$

Alors :  $v(t) \leq u(t)$ ,  $\forall t \in [t_0, T[$ .

### 1.2.3 Notion de persistance

Dans la suite nous allons rappeler la définition mathématique de la persistance. C'est une notion centrale en dynamique de population car elle assure la coexistence des espèces en interaction.

**Définition 1.3** [11] *L'équation (1.2) est dite persistante si pour toute condition initiale  $\phi \in \mathcal{C}$ , la solution  $x = x(\cdot; \phi)$  est définie pour tout  $t \geq 0$  et  $\liminf_{t \rightarrow +\infty} \|x(t)\| > 0$ .*

**Définition 1.4** [11] *L'équation (1.2) est dite uniformément persistante si :  $\exists \delta > 0$  tel que, pour tout  $\phi \in \mathcal{C}$ , la solution  $x = x(\cdot; \phi)$  de (1.2) vérifie :*

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} \|x(t)\| > \delta.$$

L'uniformité vient du fait que  $\delta$  est indépendant des conditions initiales.

Le lemme suivant, qui est un résultat intéressant en soit nous servira par la suite pour démontrer la persistance des bactéries et l'extinction des phages pour le modèle que nous allons étudier dans le Chapitre 2.

**Lemme 1.2** (Lemme de fluctuation) [26] *Si  $f : [b, +\infty[ \rightarrow \mathbb{R}$  une fonction différentiable et bornée, et telle que :  $f_\infty < f^\infty$ , alors, il existe deux suites  $(s_k)$  et  $(t_k)$ ,  $s_k, t_k \rightarrow +\infty$ , vérifiant :*

$$\begin{cases} \lim_{k \rightarrow +\infty} f(s_k) = f_\infty & \text{et} & \lim_{k \rightarrow +\infty} f'(s_k) = 0 \\ \lim_{k \rightarrow +\infty} f(t_k) = f^\infty & \text{et} & \lim_{k \rightarrow +\infty} f'(t_k) = 0 \end{cases}$$

### 1.2.4 Notion de permanence

Étant donné une équation différentielle (ODE, EDR,...) modélisant la croissance d'une population, on commence souvent l'analyse par l'étude de la stabilité locale des états d'équilibre, suivies de l'analyse de la stabilité globale, puis de l'existence et la stabilité (souvent très difficile) des solutions périodiques. Ces analyses sont pertinentes pour la plupart des systèmes d'EDR non linéaires autonomes avec plusieurs retards discrets ou des retards distribués, ou des systèmes avec plus de deux populations.

Bien que ces propriétés qualitatives d'un modèle donné soient intéressantes et importantes sur le plan mathématique et biologique, une question biologique plus fondamentale et importante se pose est de savoir si les populations impliquées peuvent exister à long terme. Cela s'avère être un sujet mathématique à part entière, souvent appelé permanence du système (ou des populations).

**Définition 1.5** [11] *L'équation (1.2) est dite permanente si elle est dissipative et uniformément persistante.*

### 1.2.5 Notions d'équilibre et stabilité

La stabilité d'un point d'équilibre d'une équation différentielle avec ou sans retards, consiste à observer que son évolution reste proche du point d'équilibre lorsqu'on s'en écarte d'un certain voisinage ("le domaine de stabilité"). La stabilité asymptotique, en plus de garantir la condition précédente, indique que le système reviendra exactement au point d'équilibre au bout d'un temps éventuellement infini, si on s'en écarte légèrement. Notons que la notion de stabilité asymptotique est la plus demandée dans la pratique.

Dans cette section, les différentes techniques utilisées, pour déterminer la stabilité locale d'un point d'équilibre, sont présentées : en utilisant la définition classique (au sens de Lyapounov), par linéarisation et étude du signe des valeurs propres, et enfin, en utilisant les fonctions de Lyapounov.

Soit l'EDFR suivante :

$$x'(t) = f(t, x_t), \quad t \geq t_0. \tag{1.4}$$

On considère l'équation (1.4) assujettie à la condition initiale :

$$x_{t_0} = \phi. \quad (1.5)$$

Dans tout ce paragraphe on supposera que  $f : \mathbb{R} \times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonction continue et localement lipschitzienne en son second argument. Ces hypothèses assurent l'existence et l'unicité de la solution du problème à valeur initiale (1.4)-(1.5).

**Définition 1.6** Soit  $x^* \in \mathbb{R}$ .  $x^*$  est dit point d'équilibre de (1.4) s'il vérifie :  $f(t, x^*) = 0$ , pour tout  $t$ .

### a) Stabilité au sens de Lyapounov

Par soucis de simplification, on suppose que  $x^* = 0$  est un point d'équilibre de l'équation (1.4), i.e.,  $f(t, 0) = 0, \forall t \in \mathbb{R}$ . Dans ce qui suit on considère donc la question de la stabilité de la solution triviale de l'équation (1.4).

**Remarque 1.2** La stabilité de toute autre solution de (1.4) peut être définie en modifiant les variables de telle sorte que la solution donnée soit la solution zéro. Plus précisément, pour une solution quelconque  $y$  de (1.4), ses propriétés de stabilité sont celles de la solution triviale de l'équation :

$$z'(t) = f(t, z_t + y_t) - f(t, y_t). \quad (1.6)$$

En effet, si  $x$  est une autre solution de (1.4), alors en posant  $z(t) = x(t) - y(t)$ , on a :  $z \equiv 0$  solution de (1.6).

**Définition 1.7** [25] On dit que la solution triviale est :

**stable** (au sens de Lyapounov) si :  $\forall \epsilon > 0, \exists \delta = \delta(t_0, \epsilon)$  tel que :

$$\|\phi\| < \delta \Rightarrow \|x(t) = x(t; t_0, \phi)\| < \epsilon, \forall t \geq t_0. \quad (1.7)$$

**uniformément stable** si,  $\forall \epsilon > 0$ , il existe  $\delta(\epsilon) > 0$ , indépendant de  $t_0$ , tel que la condition (1.7) soit satisfaite.

**asymptotiquement stable** si elle est stable et s'il existe  $b_0(t_0) > 0$  tel que :

$$\|\phi\| < b_0 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t) = x(t; t_0, \phi)\| = 0. \quad (1.8)$$

**uniformément asymptotiquement stable** si elle est uniformément stable et s'il existe  $b_0 > 0$  tel que pour tout  $\eta > 0$ , il existe un  $T(\eta)$  de telle sorte que :

$$\|\phi\| < b_0 \Rightarrow \|x(t) = x(t; t_0, \phi)\| < \eta, \forall t > t_0 + T(\eta) \quad (1.9)$$

**globalement uniformément asymptotiquement stable** si la condition précédente est vraie,  $\forall \phi \in \mathcal{C}$ .

## b) Méthode directe de Lyapounov

La stabilité asymptotique locale d'une équation à retard non-linéaire s'obtient par linéarisation et étude de l'équation caractéristique. De façon analogue à un problème d'équations différentielles ordinaires, une équation à retard linéaire est asymptotiquement stable si toutes les valeurs propres sont à parties réelles strictement négatives. Mais contrairement aux équations différentielles ordinaires, l'équation caractéristique d'une équation différentielle à retard n'est pas un polynôme simple, mais un polynôme exponentiel.

Reconsidérons à nouveau l'équation à retard non linéaire et autonome (1.2), c'est-à-dire le l'équation :

$$x'(t) = f(x_t)$$

où  $f : \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonction continue et localement lipschitzienne, et soit  $x(t) = x(\cdot; \phi)$  la solution de (1.2), telle que  $x_0 = \phi$ .

Supposons que  $f(0) = 0$ , i.e.,  $x = 0$  est un point d'équilibre de l'équation (1.2).

L'équation linéarisée autour de l'équilibre  $x = 0$  est :

$$z'(t) = Lz(t) \tag{1.10}$$

où  $L : \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$  est un opérateur linéaire et borné.

Notons que  $L$  est l'opérateur défini par :

$$Lx_t = \frac{df}{dt}(0)x_t \tag{1.11}$$

Le polynôme caractéristique qui correspond à l'équation (1.10) est donné par :

$$\Delta(\lambda) = \det(\lambda I - L_\lambda) = 0 \tag{1.12}$$

où  $\lambda \in \mathbb{C}$ .

**Remarque 1.3** Pour trouver le polynôme caractéristique, l'idée est de chercher des solutions de l'équation linéarisé (1.10) sous la forme  $x(t) = ve^{\lambda t}$  avec,  $v \neq 0$ , pour plus de détails nous référons au livre de H. Smith [20, Chapitre 4, pp. 41-59].

Le théorème ci-dessous donne des conditions suffisantes pour la stabilité asymptotique locale de l'équilibre  $x = 0$  de l'équation (1.2).

**Théorème 1.2** [20, Chapitre 4, pp. 41-59]

- 1) Si, pour tout  $\lambda$ , solution de (1.12),  $Re(\lambda) < 0$ , alors l'origine est un équilibre LAS pour (1.2).
- 2) S'il existe  $\lambda$ , solution de (1.12), tel que :  $Re(\lambda) > 0$ , alors l'origine est un équilibre instable pour (1.2).

### Cas particulier :

Considérons maintenant l'équation à retard non linéaire et autonome suivante :

$$x'(t) = F(x(t), x(t - \tau)) \tag{1.13}$$

où  $F : D \times D \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonction de classe  $\mathcal{C}^1$ , et  $D$  est un ouvert de  $\mathbb{R}^n$ .

**Définition 1.8** [20, Chapitre 4, pp. 41-59]  $x^* \in \mathbb{R}^n$  est un point d'équilibre pour l'équation (1.13) si :  $F(x^*, x^*) = 0$ .

L'équation linéarisée autour de  $x^*$  est donnée par :

$$x'(t) = Ax(t) + Bx(t - \tau) \quad (1.14)$$

où, les matrices A et B sont données par :  $A = \frac{\partial F}{\partial x(t)}|_{x=x^*}$  et  $B = \frac{\partial F}{\partial x(t - \tau)}|_{x=x^*}$ .

Le polynôme caractéristique qui correspond à l'équation (1.14) est donné dans ce cas par la formule suivante :

$$\det(\lambda I - A - Be^{-\lambda\tau}) = 0. \quad (1.15)$$

Sans perte de généralité, on suppose que  $x^* = 0$  est un équilibre de (1.14).

Le théorème suivant donne un critère pour la stabilité asymptotique locale de l'origine pour l'équation (1.14) dans le cas scalaire, c'est à dire lorsque A et B sont constants.

Dans ce cas particulier, déterminer la stabilité asymptotique locale de l'origine revient à résoudre en  $\lambda$  l'équation suivante :

$$\lambda = A + Be^{-\lambda\tau} \quad (1.16)$$

**Théorème 1.3** [20, Chapitre 4, pp. 41-59]

- Si  $A + B > 0$ , alors l'origine est instable.
- Si  $A + B < 0$  et  $B \geq A$ , alors l'origine est **LAS**.
- Si  $A + B < 0$  et  $B < A$ , alors  $\exists \tau^* > 0$  tel que l'origine est **LAS** pour  $0 < \tau < \tau^*$  et instable pour  $\tau > \tau^*$ .

**Remarque 1.4** [20, Chapitre 4, pp. 41-59]

- Dans le troisième résultat, il existe une paire de valeurs propres purement imaginaires pour

$$\tau = \tau^* = \frac{1}{\sqrt{B^2 - A^2}(\arccos(\frac{-A}{B}))}.$$

- Le Théorème 1.3 reste valable pour  $n \geq 2$ , et lorsque les matrices  $A(\tau)$  et  $B(\tau)$  dépendent continument du retard  $\tau$ .

### c) Seconde méthode de Lyapunov

L'analyse de l'équation caractéristique associée à une EDR est souvent un moyen pour déterminer la stabilité d'un équilibre. Mais cette méthode donne d'une part, seulement un résultat de stabilité asymptotique locale et, d'autre part, il est difficile trouver des racines de l'équation caractéristique ce qui est, en général, une tâche ardue.

Souvent on peut contourner cette difficulté en utilisant la méthode des fonctionnelles de Lyapounov pour obtenir des conditions suffisantes pour la stabilité ou l'instabilité d'un équilibre de manière similaire à la deuxième méthode de Lyapounov pour les EDO.

Les résultats de stabilité obtenus de cette manière, sont souvent globaux, contrairement aux résultats de stabilité locaux, obtenus à partir de l'analyse des équations caractéristiques.

De plus, l'utilisation de ces fonctions fournit des critères qui permettent de conclure à la stabilité ou à la stabilité asymptotique d'un point d'équilibre sans que l'intégration des équations de l'équation considérée ne soit nécessaire. En outre on peut même avoir une estimation du bassin d'attraction de l'équilibre.

Cependant, le problème de la détermination d'une fonction de Lyapounov s'avère difficile.

#### d) Principe d'invariance de LaSalle

Le principe d'invariance de LaSalle est un outil très utilisé pour étudier le comportement asymptotique des solutions d'un système dynamique.

Ce principe est une extension de la théorie des fonctions de Lyapounov permettant d'étudier le comportement limite des solutions d'un système d'équations différentielles ordinaires.

Le principe a été étendu aux cas des systèmes à retards stationnaires de deux façons différentes : la première utilise la théorie des fonctionnelles de Lyapounov. Dans le cadre de ce mémoire nous nous limiterons à l'analyse de la stabilité par la seconde méthode de Lyapounov pour les systèmes différentiels à retards autonomes.

L'objet de ce paragraphe est de présenter une version du principe d'invariance de LaSalle pour les systèmes différentiels à retards autonomes.

Avant de rappeler les principaux résultats, introduisons les notions de domaine invariant et de fonction de Lyapounov (au sens général).

Soit la fonction (fonctionnelle)  $V : \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}$  définie par :

$$V'(\phi) = \lim_{h \rightarrow 0^+} \frac{1}{h} (V(x_h(\phi)) - V(\phi)). \quad (1.17)$$

En général cette limite peut être remplacée par la limite supérieure.

**Définition 1.9** [20, Chapitre 5, pp. 61-85] *On dira que  $V$  est une fonction (fonctionnelle) de Lyapounov sur un sous-ensemble  $G$  de  $\mathcal{C}$  relativement à  $f$  si :*

- i)  $V$  est continue sur  $\bar{G}$ .
- ii)  $V'(\phi) \leq 0, \forall \phi \in G$ .

**Définition 1.10** [3] *Un ensemble  $M \subset \mathcal{C}$  est dit positivement invariant, par rapport à (1.2), si, pour toute fonction  $\phi \in M$ , la solution  $x = x(\cdot, \phi)$  est définie sur  $[-\tau, +\infty]$ , et vérifie  $x_t \in M, \forall t \geq 0$ .*

On associe à la fonction (fonctionnelle)  $V$  définie précédemment par (1.17) et l'ensemble  $G$  les sous ensembles suivants :

- $S = \{\psi \in \bar{G} : V'(\psi) = 0\}$ .
- $M$  le plus grand ensemble invariant inclu dans  $S$ .
- $U_\delta = \{\phi \in \mathcal{C} : V(\phi) < \delta\}, \delta > 0$

Le théorème suivant est dû à Hale [9] et constitue une généralisation du principe d'invariance de LaSalle.

**Théorème 1.4** [20, Chapitre 5, pp. 61-85] *Soit  $V$  une fonction de Lyapounov sur  $G$  et  $x$  est une solution bornée de (1.2), telle que  $x_t$  reste dans  $G$ ,  $\forall t \geq 0$ . Alors, toute solution partant de  $G$  converge asymptotiquement vers  $M$ .*

**Corollaire 1.1** [3] *Si  $V$  est une fonctionnelle de Lyapounov sur  $U_\delta$  et s'il existe une constante  $K = K(\delta)$  telle que la condition  $\phi \in U_\delta$  implique l'inégalité  $|\phi(0)| < K$ , alors toute solution  $x_t(\phi)$  de (1.2) avec  $\phi \in U_\delta$  converge asymptotiquement vers  $M$ .*

Le corollaire suivant donne des conditions suffisantes pour assurer la stabilité globale de l'origine.

**Corollaire 1.2** [3] *Supposons que  $V : \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}$  est continue et qu'il existe des fonctions positives et continues  $a(\xi)$  et  $b(\xi)$  satisfaisant :  $a(0) = b(0) = 0$  et  $a(\xi) \rightarrow +\infty$  lorsque  $\xi \rightarrow +\infty$  telles que :  $a(|\phi(0)|) \leq V(\phi)$  et  $V'_{1,2}(\phi) \leq -b(|\phi(0)|)$ . Alors la solution  $x = 0$  est uniformément stable pour le système (1.2) et toute les solutions sont bornées. Si, de plus,  $b(\xi)$  est définie positive, alors l'origine est **GAS** pour le système (1.2).*

## 1.2.6 Notions de bifurcations

L'étude des bifurcations dans le cas des équations différentielles à retard est similaire à celle réalisée pour les équations différentielles ordinaires.

Les systèmes d'équations différentielles paramétrées peuvent avoir différents comportements asymptotiques (tendre vers un équilibre, un cycle limite, etc.) en fonction des valeurs de leurs paramètres. Il peut donc exister certaines valeurs pour lesquelles le comportement du système passe d'un état qualitatif à un autre (l'attracteur du système étant un équilibre et devient un cycle, par exemple). Ce changement d'état qualitatif est une bifurcation et la valeur du paramètre associée est appelée valeur de bifurcation.

Dans cette partie, nous exposons quelques notions relative aux bifurcations locales.

### a) Bifurcation transcritique

Si le nombre de points d'équilibre est conservé mais que leur nature change pour une certaine valeur d'un paramètre, on dit qu'une bifurcation transcritique existe.

Nous montrerons dans le Chapitre 2 qu'une bifurcation transcritique se produit pour une certaine valeur du retard.

### b) Bifurcation de Hopf

Le théorème de la bifurcation de Hopf est une des méthodes qui permette d'établir de manière rigoureuse l'existence de solutions périodiques. Ce théorème établit le passage continu de la stabilité de la branche triviale (une certaine position d'équilibre du système) vers la branche périodique bifurquée. Cela se produit

lorsqu'un paramètre réel  $\mu$  de l'équation, passe par une valeur critique  $\mu_0$ , deux valeurs propres traversant l'axe imaginaire de gauche à droite. D'une manière générale, les théorèmes de bifurcation de Hopf ne garantissent que l'existence locale de solutions périodiques.

Considérons l'EDFR à un paramètre suivante :

$$x'(t) = F(x_t, \mu) \quad (1.18)$$

où :  $F : \mathcal{C} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$  est deux fois continument différentiable par rapport à tous ses arguments.

Supposons que :  $F(0, \mu) = 0$ . Alors le linéarisé de  $F$  autour de  $\phi = 0$  est donné par :

$$F(\phi, \mu) = L(\mu)\phi + f(\phi, \mu) \quad (1.19)$$

avec :  $L(\mu) : \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$  un opérateur linéaire borné et  $f$  vérifie :

$$\lim_{\phi \rightarrow 0} \frac{|f(\phi, \mu)|}{\|\phi\|} = 0.$$

Ainsi, l'équation caractéristique associée à l'équation (1.19) est :

$$\Delta(\lambda, \mu) = \det(\lambda I - A(\mu, \lambda)) \quad \text{où } A_{ij}(\mu) := L(\mu)(e_\lambda e_j). \quad (1.20)$$

Il est clair que l'équation caractéristique dépend du paramètre  $\mu$ .

De plus, supposons que :

**H1** Pour  $\mu = 0$ , l'équation caractéristique donnée par (1.20) admet une paire de racine simple purement imaginaire  $\lambda_0 = \pm i\omega_0$  avec  $\omega_0 \neq 0$  et toute autre racine  $\lambda_j$  vérifie :  $\lambda_j \neq \lambda_0$ ,  $\lambda_j \neq m\lambda_0$  pour  $m \in \mathbb{N}$ .

**H2** Supposons que les racines de (1.20) traverse l'axe imaginaire transversalement lorsque  $\mu$  s'approche de 0 ; autrement dit :

$$\frac{\partial \text{Re}(\lambda)}{\partial \mu} \Big|_{\mu=0} > 0. \quad (1.21)$$

**Remarque 1.5** [20, Chapitre 6, pp.87-118]

1) L'hypothèse **H1** implique que :  $\frac{\partial \Delta(i\omega_0, 0)}{\partial \lambda} \neq 0$ .

2) Si dans l'hypothèse **H2** on a  $\frac{\partial \text{Re}(\lambda)}{\partial \mu} \Big|_{\mu=0} < 0$  au lieu de  $\frac{\partial \text{Re}(\lambda)}{\partial \mu} \Big|_{\mu=0} > 0$ , alors on peut toujours se ramener à la condition (1.21) en posant  $\mu = -\nu$ .

**Théorème 1.5** (De Oliveira 1980) [20, Chapitre 5, pp. 61-85]

Supposons vérifiées **H1** et **H2**. Alors, il existe  $\epsilon_0 > 0$ , des fonction réelles  $\mu(\epsilon), T(\epsilon) > 0$  satisfaisant :

$$\begin{cases} \mu(0) = 0 \\ T(0) = \frac{2\pi}{\omega_0} \end{cases}$$



et il existe une fonction (non constante)  $T(\epsilon)$  – périodique,  $p(t, \epsilon)$  continument différentiable pour  $|\epsilon| < \epsilon_0$  telle que :  $p(t, \epsilon)$  est une solution de (1.18) et  $p(t, \epsilon) = \epsilon q(t, \epsilon)$  où  $q(t, \epsilon)$  est une fonction  $\frac{2\pi}{\omega_0}$  – périodique, solution de  $q'(t) = L(0)q(t)$ .

De plus, il existe  $\mu_0, \beta_0, \delta > 0$  tels que : si (1.18) admet une solution (non constante) périodique de période  $P$  pour  $|\mu| < \mu_0$  avec  $\max|x(t)| < \beta_0$  et  $\left|P - \frac{2\pi}{\omega_0}\right| < \delta$ , alors  $\mu = \mu(\epsilon)$  et  $x(t) = p(t + \theta\epsilon)$  pour  $|\epsilon| < \epsilon_0$  et pour un certain  $\theta$ .

### 1.2.7 Théorème des fonctions implicites

Dans cette partie nous allons rappeler le théorème des fonctions implicites dans le cas des espaces de Banach.

**Théorème 1.6** [8] Soient  $X, Y$  et  $Z$  des espaces de Banach,  $U$  un ouvert de  $X \times Y$ ,  $(x_0, y_0) \in U$  et  $F : U \rightarrow Z$  de classe  $C^k$ . Supposons que  $F(x_0, y_0) = 0$  et que  $D_y F(x_0, y_0)$  est un isomorphisme de  $Y$  dans  $Z$ , avec inverse continu. Alors, il existe  $V, W$  des voisinages ouverts de  $x_0$  et  $y_0$ , respectivement, avec  $V \times W \subset U$  et il existe une unique fonction  $\phi \in C^k(V, W)$  tels que :

$$y = \phi(x) \quad \text{et} \quad F(x, \phi(x)) = 0 \quad \forall x \in V.$$

# PHAGES ET BACTÉRIES DANS UN CHÉMOSTAT

# 2

Le présent travail s'appuie sur les travaux de Hal Smith : "An Introduction to Delay Differential Equations with Applications to Life Sciences" [20, Chapitre 8, pp.131-147]

Dans ce chapitre nous présentons un modèle mathématique de prédation dans un chémostat décrit par un système de 4 équations différentielles à retard. Il sera alors vérifié que ce système peut être réduit en un système de 3 équations seulement. Une démonstration détaillée est faite pour prouver que le modèle ainsi défini est mathématiquement bien posé.

Les différentes parties de ce chapitre sont consacrées à l'existence et la bornitude de solutions, l'étude de la stabilité asymptotique locale (globale), la persistance, l'existence de bifurcations et pour finir, nous présenterons quelques simulations numériques.

## 2.1 Présentation du modèle

### a) Le modèle mathématique

Levin, Stewart et Chao [16], d'une part, et Lenski et Levin [17], d'autre part, ont proposé le modèle suivant :

$$\begin{cases} R'(t) = D(R_{in} - R(t)) - f(R(t))S(t) \\ S'(t) = (f(R(t)) - D)S(t) - kS(t)P(t) \\ I'(t) = kS(t)P(t) - DI(t) - e^{-D\tau}kS(t-\tau)P(t-\tau) \\ P'(t) = -DP(t) - kS(t)P(t) + bke^{-D\tau}P(t-\tau)S(t-\tau) \end{cases} \quad (2.1)$$

avec :

$R(t)$  : Concentrations des substrats à l'instant  $t$ .

$S(t)$  : Concentration des bactéries susceptibles à l'instant  $t$ .

$I(t)$  : Concentration des bactéries infectées par les phages  $P$  à l'instant  $t$ .

$P(t)$  : Concentration des phages à l'instant  $t$ .

$R_{in}$  : Concentration des substrats à l'entrée.

$f$  : Taux de croissance de la population bactérienne.

$D$  : Taux de dilution.

$k$  : Taux d'adsorption des bactéries par les phages.

$b$  : Le nombre moyen des nouveaux phages libérés avec  $b > 1$

Ce modèle a été étudié par plusieurs auteurs, voir par exemple [1, 17, 21] tandis que la dynamique du système sans retard a été traitée dans [15].

Le modèle s'appuie sur les hypothèses suivantes (les hypothèses sont indiquées par la lettre H) :

**H1** L'absorption de nutriments par les cellules infectées est négligeable.

**H2** Les cellules infectées  $I$  ne se multiplient pas.

**H3** La liaison des phages aux cellules infectées a également été aussi négligée.

**H4** La constante de rendement qui reflète la conversion des nutriments en bactéries est mise à l'échelle.

Dans ce qui suit,  $f : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$  est continûment différentiable, strictement croissante et  $f(0) = 0$ ,  $f$  est de type Monod elle s'écrit sous la forme suivante :

$$f(R) = \frac{mR}{a + R}$$

où,  $a, m > 0$  avec

$a$  : représente la constante de Monod.

$m$  : représente le taux maximale de croissance des bactéries.

**Sur la fonction de croissance  $f$ .**

Les hypothèses sur la fonction  $f$  de Monod (ou de Michaelis Menten), qui est la fonction de croissance la plus classique peut se traduire comme suit :

S'il n'y a pas de nutriments, la cellule ne grandit pas, ainsi la fonction de croissance devra être nulle en 0.

De plus, une cellule ne peut pas absorber plus qu'une certaine quantité de nutriments par unité de temps, ainsi la fonction de croissance devra être bornée.

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

## b) Interprétation biologique du modèle (2.1)

La ressource nutritive (ressource favorisant la croissance des bactéries) est en concentration fixée  $R_{in}$  à l'entrée du réservoir. Elle est apportée en continu dans le milieu de culture, à un taux notée  $D$ . Cette ressource est utilisée ensuite par la population bactérienne  $S$ .

Les phages  $P$  s'attachent à la surface cellulaire d'une bactérie  $S$  et y injectent leur ADN (ou ARN) avec une vitesse d'adsorption  $k$ , cela amène la bactérie à synthétiser l'ADN viral et les protéines virales afin de produire de nouveaux virus. Après un temps  $\tau$ , appelé période latente (qui désigne la phase d'internalisation des phages qui s'étend de l'injection à la lyse des bactéries), la bactérie s'ouvre en libérant le nouveau virus. Les périodes latentes varient selon le type de bactéries mais se situent habituellement dans la plage d'une demi-heure à une heure. Lorsqu'un bactériophage entre dans une bactérie, il se multiplie jusqu'à ce que la bactérie soit détruite et qu'un nombre moyen  $b$  de bactériophages soit libéré. Une bactérie libère donc en moyenne  $b$  bactériophages au moment de la mort, au temps  $\tau$  après

invasion, mais ceux-ci ne contribuent pas à la population des bactériophages  $P$  dans le chémostat si la bactérie a été lessivée pendant cet intervalle de temps. Il y a donc un terme de recrutement dans le taux de variation de la population de bactériophages avec un facteur  $e^{-D\tau}$ .

Le paramètre de vitesse d'adsorption  $k$  régit la vitesse à laquelle le phage rencontre et infecte irréversiblement les bactéries.

La croissance des phages dépend de la densité des bactéries, l'hôte doit être à une concentration minimale pour qu'ait lieu la rencontre, les phages se déplaçant de façon passive.

### c) Simplification du modèle (2.1)

Les données initiales positives doivent être prescrites pour (2.1). Il est clair que  $S$  et  $P$  doivent être donnés sur  $[-\tau, 0]$ , mais seulement  $R(0)$  et  $I(0)$  sont nécessaires.

$I(t)$  peut être obtenu directement à partir de la connaissance de  $S(\eta)$  et  $P(\eta)$  pour  $\eta \in [t - \tau, t]$  par la formule suivante :

$$I(t) = \int_{t-\tau}^t ke^{-D(t-\eta)}S(\eta)P(\eta)d\eta = \int_0^\tau e^{-Ds}kS(t-s)P(t-s)ds. \quad (2.2)$$

La condition initiale pour  $I$  devient dans ce cas :

$$I(0) = \int_0^\tau e^{-Ds}kS(-s)P(-s)ds. \quad (2.3)$$

Par suite le système (2.1) devient donc :

$$\begin{cases} R'(t) = D(R_{in} - R(t)) - f(R(t))S(t) \\ S'(t) = (f(R(t)) - D)S(t) - kS(t)P(t) \\ P'(t) = -DP(t) - kS(t)P(t) + bke^{-D\tau}P(t - \tau)S(t - \tau) \end{cases} \quad (2.4)$$

avec les conditions initiales suivantes :

$$\begin{cases} R(0) = R_0 \\ S(s) = \phi(s), s \in [-\tau, 0] \\ P(s) = \psi(s), s \in [-\tau, 0] \end{cases} \quad (2.5)$$

où :  $\phi, \psi \in \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}_+)$  et  $R_0 \geq 0$ .

## 2.2 Étude mathématique du modèle

Nous nous proposons dans ce paragraphe d'étudier le modèle décrit par (2.4).

Il faut d'abord assurer l'existence des solutions pour cela on définit l'espace  $X = \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}_+^3)$ .

Le système (2.4) peut s'écrire sous la forme :

$$x'(t) = F(x_t) \quad (2.6)$$

avec :  $x_t = (R_t, S_t, P_t)$  et  $F : X \rightarrow \mathbb{R}^3$ , afin d'unifier l'écriture mathématique, on pose que la condition initiale  $R_0$  du système (2.4) est identiquement égale à la valeur  $R_0$  sur l'intervalle  $[-\tau, 0]$ .

Comme  $F$  est de classe  $\mathcal{C}^1$ , elle est localement lipschitzienne sur  $X$ , donc d'après le Théorème 1.1, le problème à valeur initiale décrit par les équations (2.4)-(2.5), admet une solution unique.

Notons que la solution du système (2.4),  $x = (R, S, P)$  est une fonction continue définie de  $[-\tau, \infty[$  à valeurs dans  $\mathbb{R}_+^3$ .

### 2.2.1 Positivité et bornitude des solutions

Dans ce qui suit, on montre que les solutions sont positives et bornées.

**Proposition 2.1** (Positivité des solutions) *Le cône positif  $\mathbb{R}_+^3$  est positivement invariant pour le système (2.4).*

*Démonstration.* Pour  $R(t) = 0$  on a :

$$R'(t) = DR_{in} \geq 0$$

de plus :

$$R(0) \geq 0$$

donc :

$$R(t) \geq 0 \quad \forall t \geq 0.$$

$\forall t \in [-\tau, \infty]$  on a :

$$S(t) = S(0) \exp \left\{ \int_0^t (f(R(s)) - D - kP(s)) ds \right\}.$$

Comme la fonction exponentielle est positive, et  $S(0) \geq 0$ , alors  $S(t) \geq 0 \quad \forall t \geq 0$

Nous allons d'abord prouver que la composante  $P$  est positive sur l'intervalle  $[0, \tau]$ . Ensuite, nous allons faire un raisonnement par pas sur chaque intervalle  $[n\tau, (n+1)\tau]$ , pour  $n = 1, 2, \dots$

On a

$$P'(t) = -(D + kS(t))P(t) + kbe^{-D\tau}\phi(t - \tau)\psi(t - \tau) \geq -(D + kS(t))P(t)$$

car :  $\phi(s), \psi(s) \geq 0 \quad \forall s \in [-\tau, 0]$ ; ce qui implique que :

$$P(t) \geq P(0) \exp\{-(D + S(s))ds\}.$$

Ainsi :  $P(t) \geq 0 \quad \forall t \in [0, \tau]$ .

En répétant le même argument, on démontre que la composante  $P$  est positive.

Ainsi, pour toutes les conditions initiales positives, les solutions du système (2.4) sont positives.  $\square$

**Remarque 2.1** Comme :  $P(t), S(t) \geq 0 \forall t \geq 0$  et

$$I(t) = \int_{t-\tau}^t ke^{-D(t-\eta)} S(\eta) P(\eta) d\eta$$

alors :  $I(t) \geq 0, \forall t \geq 0$ .

**Proposition 2.2** (Bornitude des solutions) Pour toutes conditions initiales positives (2.5), les solution du système (2.4) sont bornées.

*Démonstration.* Soit  $(R(t), S(t), P(t))$  une solution positive du système (2.4).

Posons :

$$U(t) = R(t) + S(t) + I(t) + \frac{P(t)}{b}$$

alors :

$$U'(t) = R'(t) + S'(t) + I'(t) + \frac{P'(t)}{b}$$

ce qui donne :

$$U'(t) = DR_{in} - \frac{k}{b}P(t) - DU(t)$$

qui implique :

$$U'(t) \leq DR_{in} - DU(t).$$

Par application du Lemme 1.1 (Lemme de comparaison), on a :

$$U(t) \leq V(t)$$

où  $V$  est la solution du problème à valeur initiale suivant :

$$\begin{cases} V'(t) = DR_{in} - DV(t) \\ V(0) = U(0) \geq 0 \end{cases}$$

et donc  $V(t)$  s'écrit sous la forme :

$$V(t) = V(0)e^{-Dt} + R_{in}(1 - e^{-Dt}).$$

Par passage à la limite on obtient :

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} V(t) = R_{in}$$

ce qui implique :

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} U(t) \leq R_{in}$$

et donc :

$$U(t) \leq \max\{U(0), R_{in}\}.$$

Par conséquent les solutions du système (2.4) sont bornées, autrement dit le système (2.4) est dissipatif.  $\square$

### 2.2.2 Équilibres au bord

Nous étudions, dans la suite, l'existence des équilibres aux bord du système(2.4).

**Proposition 2.3** *Les points d'équilibre aux bord du système (2.4) sont données par :*

- $E_R = (R_{in}, 0, 0)$  qui existe toujours et représente le lessivage.
- $E_S = (\bar{R}, \bar{S}, 0)$  qui existe si et seulement si  $f(R_{in}) > D$  où  $\bar{R} = f^{-1}(D)$  et  $\bar{S} = R_{in} - \bar{R}$ .

*Démonstration.* Les équilibres  $E_R$  et  $E_S$  sont obtenus en résolvant le système :

$$\begin{cases} D(R_{in} - R) - f(R)S = 0 \\ (f(R) - D)S - kSP = 0 \\ -DP - kSP + kbe^{D\tau}SP = 0. \end{cases}$$

De la troisième équation on a :

$$P = 0 \text{ ou bien } S = \frac{D}{kbe^{D\tau} - k}.$$

Si  $P = 0$ , alors le système suivant :

$$\begin{cases} D(R_{in} - R) - f(R)S = 0 \\ (f(R) - D)S - kSP = 0 \end{cases}$$

admet deux solutions qui sont :  $(R_{in}, 0)$  et  $(\bar{R}, \bar{S})$  avec  $\bar{R} = f^{-1}(D)$  et  $\bar{S} = R_{in} - \bar{R}$ .

Ainsi, le système (2.4) admet deux équilibres au bord  $E_R$  qui existe toujours et  $E_S$  qui existe si et seulement si  $f(R_{in}) > D$ .  $\square$

### 2.2.3 Taux de reproduction de base phagique : Interprétation biologique

Nous supposons que les bactéries susceptibles sont viables en l'absence de phages et on définit le taux de reproduction de base pour le phage comme suit :

$$PRN = \frac{be^{-D\tau}k\bar{S}}{D + k\bar{S}}$$

Hal Smith considère que le taux  $PRN$  a une interprétation biologique simple. En cas d'ajout d'un phage hypothétique au chémostat, deux possibilités peuvent se produire. Le phage peut être lessivé avant qu'il puisse se lier et infecter une bactérie ou le phage peut se lier et infecter une bactérie. La probabilité de ce dernière hypothèse est de  $\frac{k\bar{S}}{D + k\bar{S}}$ .

En supposant que le phage se lie, les deux mêmes possibilités s'appliquent aux cellules infectées. La probabilité qu'elle reste dans le chémostat pendant la période latente est de  $e^{-D\tau}$ . Il lyse ensuite la libération du phage de progéniture  $b$ . Par conséquent, la valeur attendue du nombre de progéniture résultant de l'addition

d'un seul phage au chémostat est PRN. On peut l'appeler le nombre ou le rapport de reproduction du phage. Plus généralement, le taux de reproduction de base phagique au niveau constant  $S$  peut s'exprimer ainsi :

$$PRN = \frac{bkSe^{-D\tau}}{D + kS}$$

## 2.2.4 Persistance des solutions

### a) Persistance des bactéries et des substrats

Dans ce qui suit nous montrons que les bactéries et les substrats persistent. Ensuite nous précisons les conditions qui assurent la persistance uniforme des bactéries et des substrats.

**Proposition 2.4** *Si  $f(R_{in}) > D$ , alors pour toute solution positive  $(R(t), S(t), P(t))$  de (2.4) on a :*

$$\bar{R} \leq R_\infty \leq R^\infty \leq R_{in} \quad \text{et} \quad 0 < S^\infty \leq \bar{S}.$$

*Démonstration.* La démonstration est basée sur l'application du Lemme de fluctuation 1.2.

On a :

$$R' = D(R_{in} - R) - f(R)S \leq D(R_{in} - R);$$

ce qui implique que :

$$R^\infty \leq R_{in}.$$

On montre maintenant que :  $S^\infty > 0$ , pour cela on raisonne par l'absurde et on suppose que  $S(t) \rightarrow 0$ .

Comme  $P$  est différentiable et continue alors en appliquant le Lemme de fluctuation 1.2, on a : Il existe une suite  $(s_n)$  telle que :  $s_n \rightarrow +\infty$  quand  $n \rightarrow +\infty$  satisfaisant :

$$P(s_n) \rightarrow P^\infty \text{ et } P'(s_n) \rightarrow 0 \text{ quand } n \rightarrow \infty$$

ce qui donne :  $P^\infty = 0$ . On en déduit alors que :

$$P(t) \rightarrow 0 \text{ quand } t \rightarrow +\infty$$

et par suite, on a :  $\forall \epsilon > 0, P(t) \leq \epsilon$ , pour  $t$  assez grand.

D'autre part on a, par hypothèse :  $f(R_{in}) > D$ ; ce qui entraîne que :

$$f(R) - D - kP(t) > \epsilon \text{ pour } t \text{ assez grand.}$$

Ce qui donne :

$$\frac{S'}{S} > \epsilon$$

et donc :  $S^\infty = \infty$ ; ceci contredit le fait que  $S$  est bornée, et par suite :  $S^\infty > 0$ .

Nous avons ainsi démontré que :

$$S^\infty > 0 \text{ et } R^\infty \leq R_{in}.$$



Posons maintenant :  $M = R + S$ . Alors, les équations en  $R$  et  $S$  s'écrivent :

$$\begin{cases} M' = D(R_{in} - M) - kSP \\ S' = f(M - S) - D - kSP. \end{cases}$$

On voit bien que :  $M^\infty \leq R_{in}$ .

Comme  $S$  est continue et différentiable, en appliquant encore une fois le Lemme de fluctuation 1.2, alors :  $\exists$  une suite  $(t_n)$ ,  $t_n \rightarrow \infty$  quand  $n \rightarrow \infty$  telle que :

$$S(t_n) \rightarrow S^\infty \text{ et } S'(t_n) \rightarrow 0 \text{ quand } n \rightarrow \infty.$$

Donc :

$$(f(M - S(t_n)) - D)S(t_n) - kS(t_n)P(t_n) \rightarrow 0 \quad \text{quand } n \rightarrow \infty$$

puisque  $S$  est continue et comme  $S^\infty > 0$  alors :

$$f(M - S^\infty) - D = 0.$$

D'autre part, puisque  $M \leq R_{in}$ , on a :

$$f(M - S^\infty) - D - kP \leq f(R_{in} - S^\infty) - D$$

et comme :  $f(\bar{R}) = D$  alors  $\bar{R} \leq R_{in} - S^\infty$  car  $f$  est strictement croissante. D'où :

$$S^\infty \leq \bar{S}.$$

Montrons maintenant que :  $\bar{R} \leq R_\infty$ . Comme  $R$  est continue et différentiable, en appliquant encore une fois le Lemme de fluctuation 1.2, alors il existe une suite  $(u_n)$ ,  $u_n \rightarrow +\infty$  quand  $n \rightarrow +\infty$  telle que :

$$R(u_n) \rightarrow R_\infty \text{ et } R'(u_n) \rightarrow 0 \text{ quand } n \rightarrow +\infty$$

et comme :  $S^\infty \leq \bar{S}$ , alors :

$$0 = D(R_{in} - R_\infty) - f(R_\infty)S \geq D(R_{in} - R_\infty) - f(R_\infty)\bar{S}$$

et par suite :  $\bar{R} \leq R_\infty$ .

Ainsi, nous avons montré que :  $0 < S^\infty \leq \bar{S}$  et comme  $S(t) \geq 0 \forall t \geq 0$ , alors pour  $t > 0$  suffisamment grand  $S'(t) > 0$  et par suite :  $S_\infty > 0$ . Ainsi, la composante  $S$  persiste.

De même,  $0 < \bar{R} < R^\infty$  et par conséquent les substrats persistent.  $\square$

**Proposition 2.5** *Pour toute solution du problème (2.4)- (2.5) la composante  $R$  persiste uniformément.*

*Démonstration.* Soit  $(R(t), S(t), P(t))$  une solution positive du problème (2.4)-(2.5). Considérons l'équation de  $R$  du système (2.4), c'est-à-dire :

$$R'(t) = D(R_{in} - R(t)) - f(R(t))S(t).$$

On sait que, pour  $t$  assez grand  $S(t) \leq R_{in}$  (ceci d'après la Proposition 2.2) donc :

$$R'(t) \geq D(R_{in} - R(t)) - f(R(t))R_{in}$$

ce qui implique que :

$$R'(t) \geq D(R_{in} - R(t)) - R_{in}R(t) \max_{R \in [0, R_{in}]} f(R(t))$$

donc :

$$R'(t) \geq DR_{in} - R(t)(D + f'(R_{in})).$$

Ainsi,

$$R_{\infty} \geq \sigma := \frac{DR_{in}}{D + f'(0)R_{in}} > 0. \quad (2.7)$$

Ainsi, pour toute solution du problème (2.4)- (2.5) la composante  $R$  persiste uniformément (l'uniformité vient du fait que la borne  $\sigma$  est indépendant des conditions initiale.  $\square$ )

De la Proposition 2.2 et la Proposition 2.5 on en déduit que la composante  $R$  est permanente.

**Proposition 2.6** *Pour toute solutions du système (2.1) on a :*

$$S(t) + I(t) \leq \bar{S}.$$

De plus, si  $P(t) \rightarrow 0$  quand  $t \rightarrow +\infty$ , alors  $S(t) \rightarrow \bar{S}$  quand  $t \rightarrow +\infty$  pour toute solution de (2.1) de condition initiale  $S(0) > 0$ .

*Démonstration.* Soit  $(R(t), S(t), I(t), P(t))$  une solution bornée de (2.1). Montrons tout d'abord que :  $S(t) + I(t) \leq \bar{S}$ . Posons :  $M = S + I$ . Alors, on a :

$$\begin{aligned} M'(t) &= S'(t) + I'(t) \\ &\stackrel{(2.1)}{=} (f(R(t)) - D)S(t) - DI(t) - e^{-D\tau}S(t - \tau)P(t - \tau) \\ &= f(R(t))S(t) - e^{-D\tau}S(t - \tau)P(t - \tau) - DM(t) \\ &\leq f(R(t))S(t) - DM(t). \end{aligned}$$

Or, d'après la Proposition 2.2 on a :

$$\begin{aligned} U(t) &= R(t) + S(t) + I(t) + \frac{P(t)}{b} \\ \Rightarrow R(t) &= U(t) - S(t) - I(t) - \frac{P(t)}{b} \\ \Rightarrow R(t) &= U(t) - \frac{P(t)}{b} - M(t) \\ \Rightarrow R(t) &\leq U(t) - M(t) \\ \Rightarrow f(R(t)) &\leq f(U(t) - M(t)) \end{aligned}$$

car  $f$  est strictement croissante, et donc on déduit que :

$$\begin{aligned} M'(t) &\leq f(U(t) - M(t))S(t) - DM(t) \\ &\leq f(U(t) - M(t))M(t) - DM(t) \\ &\leq (f(U(t) - M(t)) - D)M(t) \\ &\leq (f(R_{in} - M(t)) - D)M(t) \end{aligned}$$

car  $U(t) \leq R_{in}$  et  $f$  est strictement croissante.

Raisonnons par l'absurde et supposons que :  $M(t) > \bar{S}$  pour tout  $t$ .  
On sait que :  $f^{-1}(\bar{R}) = D$  et  $\bar{S} = R_{in} - \bar{R}$ . Alors dans ce cas :

$$M'(t) < (f(R_{in} - \bar{S}) - D)M < (f(\bar{R}) - D)M = 0,$$

et ceci signifie que  $M$  est non bornée; ce qui contredit le fait que les solutions de (2.1) sont bornées et par suite :  $M(t) \leq \bar{S}$  pour tout  $t \in \mathbb{R}$ .

Montrons maintenant que :  $P(t) \rightarrow 0$  entraîne que  $S(t) \rightarrow \bar{S}$  quand  $t \rightarrow +\infty$  pour toute solution de (2.1) de condition initiale  $S(0) > 0$ .

Supposons que :  $P(t) \rightarrow 0$  quand  $t \rightarrow +\infty$ . Posons :  $N(t) = R(t) + S(t)$ . Alors, de (2.1) on a :

$$N'(t) = D(R_{in} - N(t)) - kS(t)P(t)$$

et

$$S'(t) = (f(N(t) - S(t)) - D - kP(t))S(t).$$

D'où

$$N'(t) = D(R_{in} - N(t)) - kS(t)P(t) \leq D(R_{in} - N(t)) \Rightarrow N^\infty \leq R_{in}$$

et par conséquent, on a :

$$\begin{aligned} S'(t) &= (f(N(t) - S(t)) - D - kP(t))S(t) \\ &\leq (f(N(t) - S(t)) - D)S(t) \\ &\leq (f(R_{in} - S(t)) - D)S(t). \end{aligned}$$

Comme  $S$  est continue, différentiable et bornée alors en appliquant le Lemme de fluctuation 1.2 on déduit que :  $(f(R_{in} - S_\infty) - D)S_\infty = 0$ . Or,  $0 < S_\infty < S^\infty \leq \bar{S}$  d'après la Proposition 2.4, donc :

$$\begin{aligned} (f(R_{in} - S_\infty) - D)S_\infty = 0 &= f(R_{in} - S_\infty) = D = f(\bar{R}) \\ &\Rightarrow R_{in} - S_\infty = \bar{R} \\ &\Rightarrow S_\infty = R_{in} - \bar{R} \\ &\Rightarrow S_\infty = \bar{S} \end{aligned}$$

puisque  $S^\infty \leq \bar{S}$  alors  $S(t) \rightarrow \bar{S}$  quand  $t \rightarrow +\infty$ . □

**Proposition 2.7** Si  $S(0) > 0$  alors, pour toute solution du problème (2.4)-(2.5) la composante  $S$  persiste uniformément.

*Démonstration.* Si  $S(0) > 0$  alors,  $S^\infty \geq \min\{\frac{De^{D\tau}}{bk}, \bar{S}\}$ .

En effet, supposons par l'absurde que :  $S(0) > 0$  et  $S^\infty < \min\{\frac{De^{D\tau}}{bk}, \bar{S}\}$ .

Puisque  $P$  est continue et différentiable alors, en appliquant le Lemme 1.2 on a donc :

$$0 = -DP^\infty + bke^{-D\tau}S^\infty P^\infty - kP^\infty \leq -DP^\infty + bke^{-D\tau}S^\infty P^\infty.$$

Puisque  $S^\infty < \min\{\frac{De^{D\tau}}{bk}, \bar{S}\}$  par hypothèse, alors,  $bke^{-D\tau}S^\infty < D$ ; ce qui donne :  $P^\infty = 0$ , et dans ce cas  $S(t) \rightarrow \bar{S}$  quand  $t \rightarrow +\infty$  d'après la Proposition

2.6; ce qui contredit l'hypothèse. Par conséquent,  $S^\infty \geq \min \left\{ \frac{De^{D\tau}}{bk}, \bar{S} \right\}$ , et donc :  
 $\exists \epsilon > 0$  tel que  $S_\infty \geq \epsilon$ .

Ainsi, pour toute solution du problème (2.4)-(2.5), la composante  $S$  persiste uniformément (l'uniformité vient du fait que la valeur de  $\epsilon$  est indépendante des conditions initiales).  $\square$

**Commentaire 2.1** De la Proposition 2.2 et la Proposition 2.7 on déduit que la composante  $S$  est permanente.

### b) Interprétation biologique de la persistance des bactéries

Une bactérie résiste à un phage quand elle n'est pas reconnue par ce phage, ou qu'elle bloque une étape de son infection. La résistance est partielle quand la productivité du phage est seulement diminuée et elle est totale quand aucun virus de deuxième génération n'est produit.

Une solution proposée aux bactéries résistantes contre les phages est l'utilisation d'un cocktail de phages avec différents récepteurs, ce qui permet de limiter encore plus l'apparition de résistance. La possibilité d'utiliser plusieurs phages pour une même famille de bactéries permet d'éviter le problème lié à la résistance bactérienne. Même si les bactéries développent une résistance pour la première famille de phages, elles sont attaquées par les autres familles de phages.

Il reste des études à réaliser à propos de l'utilisation de cocktails de phages et surtout de la dynamique d'attaque et de l'effet synergique des phages lorsqu'ils seront mis ensemble en contact avec les bactéries.

### c) Persistance uniforme des phages

La proposition suivante donne des conditions suffisantes pour assurer la persistance uniforme des phages  $P$ .

**Proposition 2.8** Si  $\frac{Rf^{\bar{}}(0)}{R_{in} - \bar{R}} < D < f(R_{in})$ , alors pour toute solution du problème (2.4)-(2.5) la composante  $P$  persiste uniformément.

*Démonstration.* On veut montrer que, pour toute solution du problème (2.4)-(2.5) on a :  $P_\infty \geq \delta$  où  $\delta > 0$ .

D'après la Proposition 2.5 on a : pour  $t$  assez grand,  $R(t) \geq \sigma$ ; de plus, d'après la Proposition 2.4 on a :  $\sigma > \bar{R} > 0$ , et de la deuxième équation de (2.4) on a :

$$S'(t) = (f(R(t)) - D - kP(t))S(t) \geq (f(\sigma) - D - kP(t))S(t)$$

puisque  $f$  est strictement croissante, donc :

$$\frac{S'(t)}{S(t)} \geq f(\sigma) - D - kP(t) \tag{2.8}$$

puisque  $f(\sigma) - D > f(\bar{R}) - D = 0$ , alors (2.8) implique que :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{S'(t)}{S(t)} \geq f(\sigma) - D - kP^\infty.$$

Si  $P^\infty \leq f(\sigma) - D$ , alors  $\lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{S'(t)}{S(t)} > 0$  et par conséquent  $S(t) \rightarrow +\infty$  quand  $t \rightarrow +\infty$ ; ce qui contredit les résultats de la Proposition 2.2.

Donc :  $P^\infty \geq f(\sigma) - D > 0$ , et par conséquent :  $\exists \delta > 0$  tel que :  $P_\infty \geq \delta$ .  $\square$

**Commentaire 2.2** De la Proposition 2.2 et la Proposition 2.8 on déduit que la composante  $P$  est permanente.

## 2.2.5 Stabilité des équilibres au bord

### a) Stabilité locale

Dans la suite, on se propose d'étudier la stabilité locale des points d'équilibre  $E_R$  et  $E_S$  du système (2.4), par linéarisation.

Notons que, le système (2.4) peut s'écrire sous la forme suivante :

$$x'(t) = F(x(t), x(t - \tau))$$

Dans toute la suite  $x = (R(t), S(t), P(t))$ .

On commence par établir la stabilité locale de l'équilibre  $E_R$ .

**Proposition 2.9** Le point d'équilibre  $E_R$  du système (2.4) est **LAS** si et seulement si :  $f(R_{in}) < D$ .

*Démonstration.* Le linéarisé en  $E_R$  est donné par :

$$x'(t) = Ax(t)$$

avec :

$$A = \begin{bmatrix} -DR_{in} & -f(R_{in}) & 0 \\ 0 & f(R_{in}) - D & 0 \\ 0 & 0 & -D \end{bmatrix}.$$

Les valeurs propres de la matrice  $A$  sont :

$$\begin{cases} \lambda_1 = -DR_{in} < 0 \\ \lambda_2 = -D < 0 \\ \lambda_3 = f(R_{in}) - D \end{cases}$$

Deux cas doivent donc être distingués :

- 1) Si  $f(R_{in}) < D$  alors,  $E_R$  est **LAS**.
- 2) Si  $f(R_{in}) > D$  alors,  $E_R$  est instable (point selle).

$\square$

**Proposition 2.10** L'équilibre  $E_S$  du système (2.4) est **LAS** si et seulement si :  $PRN < 1$ .

*Démonstration.* Le système linéarisé en  $E_S$  est donné par :

$$x'(t) = Ax(t) + Bx(t - \tau)$$

avec :

$$A = \begin{bmatrix} -D - f'(\bar{R})\bar{S} & -D & 0 \\ f'(\bar{R}) & 0 & -k\bar{S} \\ 0 & 0 & -(D + k\bar{S}) \end{bmatrix}.$$

et

$$B = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & be^{-D\tau}k\bar{S} \end{bmatrix}$$

L'équation caractéristique associée est donnée par :

$$P_\tau(\lambda) = \det(\lambda I - A - Be^{-\lambda\tau}) = 0.$$

Ce qui donne après calculs :

$$P_\tau(\lambda) = (\lambda^2 + (D + f'(\bar{R})\bar{S})\lambda - Df'(\bar{R})\bar{S})(\lambda + D + k\bar{S} - bk\bar{S}e^{-D\tau}e^{-\lambda\tau}) = 0. \quad (2.9)$$

Les valeurs propres sont les racines de :

$$\lambda^2 + (D + f'(\bar{R})\bar{S})\lambda - Df'(\bar{R})\bar{S} = 0 \quad (2.10)$$

et

$$\lambda + D + k\bar{S} - bk\bar{S}e^{-D\tau}e^{-\lambda\tau} = 0. \quad (2.11)$$

Toutes les valeurs propres de l'équation (2.10) sont à partie réelle strictement négatif.

En effet : Considérons le système suivant :

$$\begin{cases} R' = D(R_{in} - R) - f(R)S \\ S' = (f(R) - D)S. \end{cases} \quad (2.12)$$

Il est clair que  $(\bar{R}, \bar{S})$  est un point d'équilibre du système (2.12). Déterminons sa stabilité.

La matrice jacobienne de (2.12) est :

$$J(R, S) = \begin{bmatrix} -D - f'(R)S & -f(R) \\ f'(R)S & f(R) - D \end{bmatrix}.$$

La jacobienne autour de  $(\bar{R}, \bar{S})$  est :

$$J(\bar{R}, \bar{S}) = \begin{bmatrix} -D - f'(\bar{R})\bar{S} & -f(\bar{R}) \\ f'(\bar{R})\bar{S} & 0 \end{bmatrix}.$$

Comme on est en dimension deux, les conditions de stabilité peuvent être lus à partir du déterminant et de la trace de la matrice jacobienne (il suffit que le déterminant soit positif et que la trace soit négative pour dire qu'un point d'équilibre est **LAS**).

$$\begin{cases} \det(J(\bar{R}, \bar{S})) = (f'(\bar{R}))^2\bar{S} > 0 \\ \text{tr}(J(\bar{R}, \bar{S})) = -(D + f'(\bar{R})\bar{S}) < 0 \end{cases}$$

et par conséquent  $(\bar{R}, \bar{S})$  est **LAS** pour les système (2.12).

Ainsi, l'équation (2.10) est exactement le polynôme caractéristique de la matrice jacobienne autour de  $(\bar{R}, \bar{S})$ , et par conséquent toutes les racines de l'équation (2.10) sont à partie réelle strictement négative. Par conséquent, la stabilité résulte du signe des valeurs propre de l'équation (2.11).

L'équation (2.11) peut s'écrire sous la forme :

$$\lambda = -(D + k\bar{S}) + bk\bar{S}e^{-D\tau}e^{-\lambda\tau}.$$

Dans ce cas :

$$A = -(D + k\bar{S}), B = bk\bar{S}e^{-D\tau}, A + B = -D + k\bar{S}(be^{-D\tau} - 1).$$

Remarquons tout d'abord que :  $B \geq A$ . Alors, deux cas doivent être distingués :

**Cas 1.** Si  $A + B < 0$  alors, toutes les racines de l'équation (2.11) sont à partie réelle strictement négative et l'équilibre  $E_S$  est **LAS**, d'après le Théorème 1.3.

**Cas 2.** Si  $A + B > 0$  alors il existe au moins une racine à partie réelle positive de l'équation (2.11) et dans ce cas  $E_S$  sera instable pour le système (2.4).  $\square$

Notons que :

$$\begin{cases} A + B < 0 \Leftrightarrow PRN < 1 \\ A + B > 0 \Leftrightarrow PRN > 1. \end{cases}$$

En résumé, nous avons ce qui suit :

Équilibre	Conditions d'existence	Conditions de stabilité
$E_R$	existe toujours	$f(R_{in}) < D$
$E_S$	$f(R_{in}) > D$	$PRN < 1$

TABLE 2.1 – Équilibres au bord

## b) Stabilité globale

Dans cette partie nous allons étudier la stabilité globale de l'équilibre  $E_S$ . Pour cela nous utiliserons les résultats du Théorème 1.4.

La proposition suivante nous servira dans la preuve de la Proposition 2.12.

**Proposition 2.11** Si  $P(0) = \psi(0) = 0$  et  $I(0) = 0$ , alors  $P(t) = I(t) = 0, t \geq 0$ .

*Démonstration.* Supposons que :  $P(0) = \psi(0) = 0$  et  $I(0) = 0$ , et posons :  $\Sigma(t) = P(t) + I(t)$ . Alors,

$$\Sigma'(t) = P'(t) + I'(t) = -D\Sigma(t) + (b - 1)e^{-D\tau}S(t - \tau)P(t - \tau).$$

On a par hypothèse :  $P(0) = \psi(0) = I(0) = 0 \Rightarrow \Sigma(0) = 0$ . Il en découle que :

$$\begin{aligned} I(0) = \int_0^\tau ke^{-Ds}\phi(-s)\psi(-s) = 0 &\Rightarrow \phi(-s)\psi(-s) = 0, \quad \forall s \in [0, \tau] \\ &\Rightarrow S(t - \tau)P(t - \tau) = 0, \quad \forall s \in [0, \tau] \\ &\Rightarrow \Sigma(t) = 0, \quad \forall t \in [0, \tau]. \end{aligned}$$

On peut répéter la même démonstration en prenant  $t$  dans un intervalle de longueur  $\tau$ .  $\square$

**Proposition 2.12** Si  $PRN < 1$  et le rapport  $c = \frac{f(R)(R - \bar{R})}{R(f(R) - f(\bar{R}))}$  est indépendant de  $R$  alors, l'équilibre  $E_S$  est **GAS** pour le système (2.4).

*Démonstration.* Considérons la fonction de Lyapounov  $V : X_0 \rightarrow \mathbb{R}$  suivante :

$$V(t) = R(t) - \bar{R} \ln R(t) + c_1(S(t) - \bar{S} \ln S(t)) + c_2(bI(t) + P(t)) \quad (2.13)$$

avec :  $c_1, c_2$  sont des constantes positives à déterminer par la suite, et soit  $X_0 \subset X$  défini par :

$$X_0 = \{(R, \phi, \psi) \in X : R(0) > 0, \phi(0) > 0\}. \quad (2.14)$$

La fonction  $V$  est continue sur  $X_0$ , ainsi que l'ensemble  $X_0$  est positivement invariant pour le système :

$$\begin{cases} R'(t) = (R_{in} - R(t)) + f(R(t))S(t) \\ S'(t) = (f(R(t)) - D)S(t). \end{cases} \quad (2.15)$$

En vue d'utiliser le principe d'invariance de LaSalle, définissons l'ensemble  $G \subset X_0$  par :

$$G = \{(R_1, \phi_1, \psi_1) \in X_0 : V(R_1, \phi_1, \psi_1) \leq V(R, \phi, \psi)\}.$$

Il est clair que  $G$  est un ensemble fermé et positivement invariant pour le système (2.15) et  $V$  est continue sur  $\bar{G}$ .

La dérivée de  $V$  le long des trajectoires de (2.1) est donnée par :

$$\begin{aligned} V' &= R' - \bar{R} \frac{R'}{R} + c_1(S' - \bar{S} \frac{S'}{S}) + c_2(bI' + P') \\ &\stackrel{(2.1)}{=} R' \left( \frac{R - \bar{R}}{R} \right) + c_1 S' \left( \frac{S - \bar{S}}{S} \right) + c_2(bI' + P') \\ &\stackrel{(2.1)}{=} D(R_{in} - R) - f(R)S \left( \frac{R - \bar{R}}{R} \right) + c_1(S - \bar{S})(f(R) - D - kP) \\ &\quad + c_2((b-1)kSP - D(bI + P)). \end{aligned}$$

Sachant que :

$$\begin{cases} f(\bar{R}) = D \\ D(R_{in} - R) - f(\bar{R})\bar{S} = 0 \end{cases} \Rightarrow DR_{in} = f(\bar{R})\bar{S} + D\bar{R}. \quad (2.16)$$



Donc :

$$\begin{aligned}
 V' &= (f(\bar{R})\bar{S} + D\bar{R} - DR - f(R)S)\left(\frac{R - \bar{R}}{R}\right) + c_1(S - \bar{S})(f(R) - f(\bar{R})) \\
 &\quad - c_1kP(S - \bar{S}) + c_2((b - 1)kSP - D(bI + P)) \\
 &= (-D(R - \bar{R}) + f(\bar{R})\bar{S} - f(R)S)\left(\frac{R - \bar{R}}{R}\right) + c_1(S - \bar{S})(f(R) - f(\bar{R})) \\
 &\quad - c_1kP(S - \bar{S}) + c_2((b - 1)kSP - D(bI + P)) \\
 &= \frac{-D(R - \bar{R})^2}{R} + \frac{R - \bar{R}}{R}(f(\bar{R})\bar{S} - f(R)S) + c_1(S - \bar{S})(f(R) - f(\bar{R})) \\
 &\quad - c_1kSP(S - \bar{S}) + c_2((b - 1)kSP - D(bI + P)) \\
 &= \frac{-D(R - \bar{R})^2}{R} + (R - \bar{R})(S - \bar{S})\left(c_1\frac{f(R) - f(\bar{R})}{R - \bar{R}} - \frac{f(R)S - f(\bar{R})\bar{S}}{R(S - \bar{S})}\right) \\
 &\quad - c_1kP(S - \bar{S}) + c_2((b - 1)kSP - D(bI + P)).
 \end{aligned}$$

En choisissant :  $c_1 = (b - 1)c_2$ , on obtient alors :

$$\begin{aligned}
 V' &= \frac{-D(R - \bar{R})^2}{R} + (R - \bar{R})(S - \bar{S})\left(c_1\frac{f(R) - f(\bar{R})}{R - \bar{R}} - \frac{f(R)S - f(\bar{R})\bar{S}}{R(S - \bar{S})}\right) \\
 &\quad - c_2(D - (b - 1)k\bar{S})P + DbI.
 \end{aligned}$$

Choisissons maintenant :  $c_1 = c$ , on aura donc :

$$\begin{aligned}
 V' &= \frac{-D(R - \bar{R})^2}{R} + (R - \bar{R})(S - \bar{S})\left(\frac{f(R)}{R} - \frac{f(R)S - f(\bar{R})\bar{S}}{R(S - \bar{S})}\right) \\
 &\quad - c_2((D - (b - 1)k\bar{S})P + DbI) \\
 &= \frac{-D(R - \bar{R})^2}{R} + (R - \bar{R})(S - \bar{S})\left(\frac{f(R)(S - \bar{S}) - f(R)S + f(\bar{R})\bar{S}}{R(S - \bar{S})}\right) \\
 &\quad - c_2((D - (b - 1)k\bar{S})P + DbI) \\
 &= \frac{-D(R - \bar{R})^2}{R} - \frac{R - \bar{R}}{R}(f(\bar{R})\bar{S} - f(R)\bar{S}) - c_2((D - (b - 1)k\bar{S})P + DbI) \\
 &= \frac{-D(R - \bar{R})^2}{R} - \frac{R - \bar{R}}{R}\bar{S}(f(\bar{R}) - f(R)) - c_2((D - (b - 1)k\bar{S})P + DbI).
 \end{aligned}$$

On a par hypothèse :  $PRN < 1$ ,  $\forall \tau \geq 0$  et par suite  $D - (b - 1)k\bar{S} > 0$ .

Par conséquent :

$$V'(t) = \frac{-D(R - \bar{R})^2}{R} - \frac{R - \bar{R}}{R}\bar{S}(f(\bar{R}) - f(R)) - c_2((D - (b - 1)k\bar{S})P + DbI) \leq 0. \quad (2.17)$$

Définissons maintenant le sous ensemble de  $G$  suivant :

$$S = \{(R_1, \phi_1, \psi_1) \in G : V' = 0\}$$

et soit  $M$  le plus grand ensemble invariant contenu dans  $S$ .

Notons que :

$$S = \{(R_1, \phi_1, \psi_1) \in G : R_1 = \bar{R}, \psi_1(0) = 0, I = \int_0^\tau ke^{-Ds} \phi_1(-s) \psi_1(-s) ds = 0\},$$

alors d'après la Proposition 2.11,  $P(t) = 0, \forall t \geq 0$  puisque  $I = 0$ . De plus, pour  $R(t) = \bar{R}$  on a  $R'(t) = 0, \forall t \geq 0$ ; ce qui donne  $S = \bar{S}$ . Par conséquent :  $M = \{E_S\}$ .

La fonction  $V$  définie par (2.13) vérifie les hypothèse du Théorème 1.4. D'après le principe d'invariance de LaSalle, l'équilibre  $E_S$  est **GAS** pour le système (2.4).  $\square$

**Remarque 2.2** La Proposition 2.12 montre que l'équilibre  $E_S$  est **GAS** pour n'importe quel choix de la fonction  $f$ . Ainsi, ce résultat reste valable pour  $f$  de type Monod et dans ce cas on choisit  $c_1 = \frac{a + \bar{R}}{a}$ .

## 2.2.6 Équilibre intérieur

### a) Existence

Dans ce qui suit, on étudie l'existence d'un point d'équilibre intérieur (positif) du système (2.4) qui représente la coexistence des trois espèces  $R, S$  et  $P$ .

La proposition suivante donne les conditions d'existence de l'équilibre positif.

**Proposition 2.13** Le système (2.4) admet un unique équilibre intérieur  $E_c = (R^*, S^*, P^*)$  donné explicitement par :

$$\begin{cases} S^* = \frac{D(R_{in} - R)}{f(R^*)} \\ S^* = \frac{D}{k(be^{-D\tau} - 1)} \\ P^* = \frac{f(R^*) - D}{k} \end{cases} \quad (2.18)$$

si et seulement si  $f(R_{in}) > D$  et  $PRN > 1$ .

Notons que  $E_c$  existe pour toute valeur du retard  $\tau$  avec  $0 \leq \tau < \tau_c$  où  $0 < \tau_c < +\infty$  tel que : pour  $\tau_c = \tau, PRN = 1$ .

De plus, si  $E_c$  existe alors :

$$\bar{S} > S^* \text{ et } \bar{R} < R^* < R_{in}.$$

*Démonstration.* Supposons dans un premier temps que l'équilibre  $E_c = (R^*, S^*, P^*)$  existe (c-à-d toute ces composantes sont strictement positives) et montrons que :

$$\bar{S} > S^* \text{ et } \bar{R} < R^* < R_{in}.$$

De (2.18) on a  $kP^* = f(R^*) - D > 0$ . De plus on sait que  $f(\bar{R}) - D = 0$ , alors  $f(\bar{R}) - D < f(R^*) - D$  et par suite  $R^* > \bar{R}$  (car  $f$  est strictement croissante).

Ainsi  $R_{in} > R^*$  ( $R$  est borné d'après la Proposition 2.2), et donc :

$$\bar{R} < R^* < R_{in}.$$

Comme  $R^* > \bar{R}$  alors :

$$\frac{D(R_{in} - R^*)}{f(R^*)} < \frac{D(R_{in} - \bar{R})}{f(\bar{R})} = R_{in} - \bar{R} \stackrel{(2.18)}{\iff} S^* < \bar{S}$$

et par suite :

$$PRN = \frac{bk\bar{S}e^{-D\tau}}{D + k\bar{S}} > 1.$$

Réciproquement, si  $f(R_{in}) > D$  et  $PRN > 1$  alors, le système (2.4) admet un unique équilibre intérieur.

En effet :

$$PRN > 1 \iff \bar{S}k(be^{-D\tau} - 1) > D. \quad (2.19)$$

D'autre part, l'équilibre  $E_c$  est obtenu (implicitement) en résolvant le système :

$$\begin{cases} D(R_{in} - R) - f(R)S = 0 \\ (f(R) - D)S - kSP = 0 \\ -DP - kSP + kbe^{-D\tau}SP = 0. \end{cases} \quad (2.20)$$

De la troisième équation de (2.20) on distingue deux cas possibles :

**Cas 1.** Si  $P = 0$  et dans ce cas  $S = \bar{S}$  et  $R = \bar{R}$ .

**Cas 2.** Si

$$kS(be^{-D\tau} - 1) = D, \quad (2.21)$$

de (2.21) on remarque que  $S$  est une fonction strictement croissante en  $\tau$ , et donc de (2.19) on déduit l'existence de l'unique  $S^* \in ]0, \bar{S}[$  solution de (2.21).

En outre, de la première équation de (2.20) on déduit l'existence de l'unique  $R^* \in ]\bar{R}, R_{in}[$  ( $R^* > \bar{R}$  car sinon  $S^* = \bar{S}$ ).

De la deuxième équation de (2.20) on déduit l'existence de l'unique  $P^* = \frac{f(R^*) - D}{k}$ . Comme :

$$\begin{cases} f(R_{in}) > D \\ \bar{R} < R^* < R_{in} \\ f(\bar{R}) = D \end{cases}$$

et que la fonction  $f$  est strictement croissante alors  $P^* > 0$ .

Ainsi, le système (2.4) admet un unique équilibre intérieur  $E_c$  qui représente la coexistence des trois espèces.

On note que l'existence de l'équilibre  $E_c$  surgit par une bifurcation transcritique de l'équilibre  $E_S$  lorsque  $\tau$  passe par la valeur  $\tau_c$ .

En effet, lorsque  $\tau > \tau_c$  alors :  $PRN < 1$ , puisque :

$$\begin{aligned} \tau > \tau_c &\Rightarrow -D\tau < -D\tau_c \\ &\Rightarrow e^{-D\tau} < e^{-D\tau_c} \\ &\Rightarrow kb\bar{S}e^{-D\tau} < kb\bar{S}e^{-D\tau_c} \\ &\Rightarrow \frac{kb\bar{S}e^{-D\tau}}{D + k\bar{S}} < \frac{kb\bar{S}e^{-D\tau_c}}{D + k\bar{S}} \\ &\Rightarrow PRN < 1 \end{aligned}$$

et dans ce cas  $E_S$  est **LAS**, d'après la Proposition 2.10.

Lorsque :

$$\begin{aligned} \tau < \tau_c &\Rightarrow -D\tau > -D\tau_c \\ &\Rightarrow e^{-D\tau} > e^{-D\tau_c} \\ &\Rightarrow bk\bar{S}e^{-D\tau} > bk\bar{S}e^{-D\tau_c} \\ &\Rightarrow \frac{bk\bar{S}e^{-D\tau}}{D+k\bar{S}} > \frac{bk\bar{S}e^{-D\tau_c}}{D+k\bar{S}} \\ &\Rightarrow PRN > 1 \end{aligned}$$

et dans ce cas l'équilibre  $E_S$  est instable, d'après la Proposition 2.10.

De plus, quand  $\tau = \tau_c$  alors  $S^* = \bar{S}$  et ceci implique que  $R^* = \bar{R}$  et  $P^* = 0$ .

En outre,  $P_\tau(\tau_c) = 0$ . Rappelons que  $P_\tau(\tau_c)$  est le polynôme caractéristique évalué en  $\tau_c$ , et  $\frac{P_\tau}{dt}|_{\tau=\tau_c} < 0$ . Par conséquent, lorsque  $\tau$  évolue des valeurs  $> \tau_c$  vers des valeurs  $< \tau_c$  (en passant par la valeur  $\tau = \tau_c$ ), l'équilibre  $E_S$  change de stabilité (ce qui justifie la dénomination de bifurcation transcritique), et en même temps, il y a apparition (existence) de  $E_c$  (avec ses composantes qui sont strictement positives d'après la Proposition 2.13).  $\square$

**Commentaire 2.3** La figure qui suit montre la bifurcation transcritique en  $E_S$ .

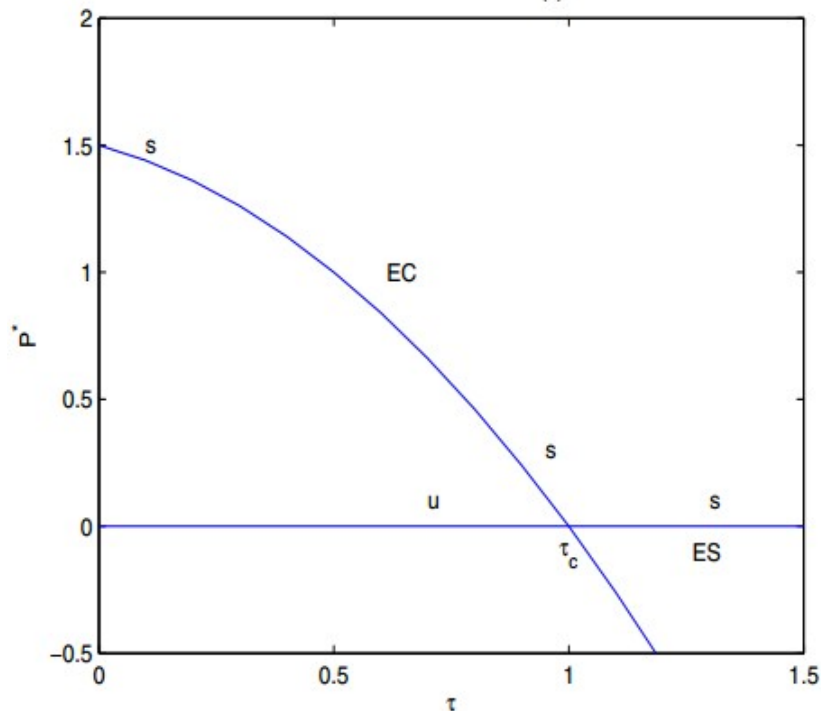


FIGURE 2.1 – Bifurcation transcritique en  $E_S$  [20, Chapitre 8, pp. 131-147]. La lettre "u" indique la région instable, tandis que la lettre "s" représente la région stable de l'équilibre  $E_S$ .

### b) Interprétation biologique de la coexistence

Les bactéries développent progressivement des résistances contre les phages. Une conséquence directe de cette résistance bactérienne est la coexistence phages/bactéries, qui repose sur le principe d'une évolution conjointe, dite co-évolution antagoniste.

Dans le cas du système bactérie-phage lytique, le virus (phage) évolue pour rencontrer son hôte, survivre en association avec lui et se multiplier à ses dépens (entraînant sa mort). Dans le même temps, l'hôte évolue pour échapper au parasite, et/ou s'en défendre.

### c) Stabilité locale de l'équilibre intérieur

Notre objectif dans ce paragraphe est d'étudier la stabilité asymptotique locale de l'équilibre intérieur  $E_c$ .

**Proposition 2.14** *Si  $f(R_{in}) > D$  et  $\frac{bk\bar{S}}{D + k\bar{S}} > 1$ , alors il existe  $\tau_i$ ,  $i = 0, 1$ , vérifiant,  $0 < \tau_0 \leq \tau_1 < \tau_c$  tels que :*

- 1)  $E_c$  est **LAS** pour  $0 \leq \tau < \tau_0$  et pour  $\tau_1 < \tau < \tau_c$ .
- 2)  $E_c$  est instable pour  $\tau_0 \leq \tau \leq \tau_1$ .

*Démonstration.* Le linéarisé en  $E_c$  est donné par :

$$x'(t) = Ax(t) + Bx(t - \tau)$$

avec :

$$A = \begin{bmatrix} -D - S^* f'(R^*) & -f(R^*) & 0 \\ S^* f'(R^*) & 0 & -kS^* \\ 0 & -kP^* & -kS^* - D \end{bmatrix}$$

et

$$B = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & kbe^{-D\tau}P^* & kbe^{-D\tau}S^* \end{bmatrix}.$$

L'équation caractéristique associée est donnée par :

$$\Delta(\lambda, \tau) = \det(\lambda I - A - Be^{-\lambda\tau}) = 0. \quad (2.22)$$

Ce qui donne après calcul :

$$\Delta(\lambda, \tau) = \lambda^2 + m\lambda + n + (1 - be^{-(D+\lambda)\tau})(p\lambda + q) = 0 \quad (2.23)$$

où :

$$\begin{cases} m = D + f'(R^*)S^* \\ n = (kP^* + D)f'(R^*)S^* \\ p = kS^* \\ q = kS^*(f'(R^*)S^* - kP^*). \end{cases}$$

On rappelle que l'équilibre  $E_c$  existe si et seulement si les conditions de la Proposition 2.13 sont vérifiées. Notons aussi que  $E_c$  dépend du retard  $\tau$ . Donc, les coefficients de l'équation caractéristique dépendent explicitement (le terme avec  $e^{-D\tau}$ ) et implicitement du retard  $\tau$ . Cette propriété ajoute une difficulté dans l'étude de la stabilité asymptotique de l'équilibre  $E_c$ . En général dans ce genre de situation, l'analyse du signe de la partie réelles des valeurs propres est compliquée et une approche directe ne peut être envisagée. Pour cette raison nous utiliserons une méthode qui consiste à vérifier la stabilité de  $E_c$  pour  $\tau = 0$  et ensuite pour  $\tau$  proche de la valeur  $\tau_c$ .

**- Stabilité de  $E_c$  pour  $\tau = 0$ .**

Lorsque  $\tau = 0$  l'équation (2.22) devient :

$$\Delta(\lambda, 0) = \lambda^2 + S^* f'(R^*) \lambda + kS^* P^* (f'(R^*) + (b-1)k) = 0. \quad (2.24)$$

Les racines de l'équation (2.24) sont à partie réelle strictement négative, on conclut que l'équilibre  $E_c$  est **LAS** pour  $\tau = 0$ . Donc, il existe  $\tau_0 < \tau_c$  tel que : l'équilibre  $E_c$  est **LAS** pour tout  $0 \leq \tau < \tau_0$ .

**Remarque 2.3** *On peut même appliquer le résultat de la Remarque 1.4 puisque les matrices  $A$  et  $B$  dépendent continument du retard  $\tau$ . Il en découle que les valeurs propres de  $A(0) + B(0)$  restent à partie réelles strictement négatives. Il existe alors  $\tau_0 < \tau_c$  tel que  $E_c$  est **LAS** pour tout  $0 \leq \tau < \tau_0$ .*

**- Stabilité de  $E_c$  pour  $\tau < \tau_c$ .**

Dans ce qui suit, on va analyser la stabilité locale de  $E_c$  pour des valeurs du retards proche de la valeur  $\tau_c$ .

Lorsque  $\tau$  décroît en passant par la valeur critique  $\tau_c$ , une racine caractéristique simple notée  $\lambda_s(\tau)$  de l'équation caractéristique (2.9) qui correspond à l'équilibre  $E_S$  change de signe et toutes les autres racines ont une partie réelle strictement négative, puisque l'équation caractéristique (2.23) est conforme à l'équation caractéristique (2.9) lorsque  $\tau = \tau_c$ .

Ainsi, déterminer la stabilité locale de l'équilibre  $E_c$  revient à chercher le signe de la racine simple  $\lambda_c(\tau)$  de l'équation caractéristique (2.23) qui correspond à la racine  $\lambda_s(\tau)$  quand  $\tau = \tau_c$ , car toutes les autres racines sont proches des racines de l'équation (2.9) et donc ont une partie réelle strictement négative.

Notons que, quand  $\tau = \tau_c$ , on a :  $\lambda_s = \lambda_c = 0$ . Cherchons alors le signe de  $\lambda_c(\tau)$  pour des valeurs de  $\tau$  suffisamment proche de  $\tau_c$ .

Le théorème des fonctions implicites devrait conduire à déterminer le signe de cette racine, en fait il suffit de voir l'équation (2.23) comme suit :

$$F(\lambda, \tau) = 0 \quad (2.25)$$

Il est clair que  $F$  est de classe  $\mathcal{C}^1$ . De plus, on a :

$$\frac{\partial F}{\partial \lambda}(\lambda, \tau) = 2\lambda + m + p(1 - be^{-(D+\lambda)\tau}) + (p\lambda + q)be^{-(D+\lambda)\tau}\tau. \quad (2.26)$$

En remplaçant par  $(0, \tau_c)$  on obtient après calcul :

$$\begin{aligned}\frac{\partial F}{\partial \lambda}(0, \tau_c) &= m + p(1 - e^{-D\tau_c} + bq\tau_c e^{-D\tau_c}) \\ &= f'(\bar{R})\bar{S}(1 + bk\tau_c e^{-D\tau_c}) > 0.\end{aligned}$$

Donc, par le Théorème 1.6) (Théorème des fonctions implicites), il existe un voisinage  $V_{\tau=\tau_c}$  et un voisinage  $V_{\lambda=0}$  tels que : il existe une courbe unique  $\lambda_c : V_{\tau=\tau_c} \rightarrow V_{\lambda=0}$  telle que  $F(\lambda, \tau) = 0 \Leftrightarrow F(\lambda_c(\tau), \tau) = 0$ . C'est à dire :  $\forall \tau \in V_{\tau=\tau_c}$

$$\begin{aligned}F(\lambda_c(\tau), \tau) &= 0 \\ \Leftrightarrow (\lambda_c(\tau))^2 + m\lambda_c(\tau) + n + (1 - be^{-(D+\lambda_c(\tau)\tau)})(p\lambda_c(\tau) + q) &= 0.\end{aligned}\quad (2.27)$$

Déterminons maintenant le signe de  $\lambda_c$ . Pour cela dérivons l'expression (2.27) par rapport à  $\tau$ . On aura donc :

$$\frac{\partial F}{\partial \lambda}(\lambda_c(\tau), \tau) \frac{d\lambda_c(\tau)}{d\tau} + \frac{\partial F}{\partial \tau}(\lambda_c(\tau), \tau) \frac{d\tau}{d\tau} = 0.\quad (2.28)$$

Or, on a :

$$\frac{\partial F}{\partial \tau}(\lambda, \tau) = m_\tau \lambda + n_\tau + (1 - e^{-(D+\lambda)\tau})p_\tau \lambda + (p\lambda + q)(D + \lambda)e^{-(D+\lambda)\tau}\quad (2.29)$$

où

$$\begin{cases} m_\tau = \frac{dm}{d\tau}(\tau) = R_\tau^* f''(R^*) S^* + S_\tau^* f'(R^*) \\ n_\tau = \frac{dn}{d\tau}(\tau) = kP_\tau^* f'(R^*) S^* + (D + kP^*)(f'(R^*) S_\tau^* + f''(R^*) R_\tau^* S^*) \\ p_\tau = \frac{dp}{d\tau}(\tau) = kS_\tau^* \\ q_\tau = \frac{dq}{d\tau}(\tau) = kS_\tau^*(f'(R^*) S^* - kP^*) + kS^*(f''(R^*) R_\tau^* S^* + f'(R^*) S_\tau^* - kP_\tau^*) \end{cases}$$

avec :

$$\begin{cases} R_\tau^* = \frac{dR^*}{d\tau} \\ S_\tau^* = \frac{dS^*}{d\tau} \\ P_\tau^* = \frac{dP^*}{d\tau} \end{cases}$$

et

$$\frac{\partial F}{\partial \lambda}(\lambda, \tau) = 2\lambda + m + p(1 - be^{-(D+\lambda)\tau}) + (p\lambda + q)be^{-(D+\lambda)\tau}\tau.\quad (2.30)$$

En remplaçant par  $(0, \tau_c)$  dans les expressions (2.29) et (2.30) on trouve :

$$\begin{aligned}F(0, \tau_c) &= \frac{dn}{d\tau}(\tau_c) + \frac{dq}{d\tau}(\tau_c)(1 - be^{-D\tau_c}) + qbDe^{-D\tau_c} \\ &= \frac{dn}{d\tau}(\tau_c) + \frac{dq}{d\tau}(\tau_c) \frac{D}{k\bar{S}} + qD \frac{D + k\bar{S}}{k\bar{S}} \\ &= -Dbk\bar{S}^2 f'(\bar{R})e^{-D\tau_c}\end{aligned}$$

et :

$$\begin{aligned}\frac{\partial F}{\partial \lambda}(0, \tau_c) &= m + p(1 - e^{-D\tau_c} + bq\tau_c e^{-D\tau_c}) \\ &= f'(\bar{R})\bar{S}(1 + bk\tau_c e^{-D\tau_c}) > 0\end{aligned}$$

par suite :

$$f'(\bar{R})\bar{S}(1 - bk\tau_c e^{-D\tau_c})\frac{d\lambda_c}{d\tau}(\tau_c) - Dbk\bar{S}^2 f'(\bar{R})e^{-D\tau_c} = 0 \quad (2.31)$$

ce qui implique que :

$$\frac{d\lambda_c}{d\tau}(\tau_c) = \frac{Dbk\bar{S}e^{-D\tau_c}}{1 + bk\tau_c e^{-D\tau_c}} > 0. \quad (2.32)$$

Ainsi,  $\lambda_c(\tau) < 0, \forall \tau < \tau_c$  suffisamment proche de  $\tau_c$ . On en déduit qu'il existe  $\tau_1 > \tau_0$  telle que pour  $\tau_1 < \tau < \tau_c$  l'équilibre  $E_c$  est **LAS**.

Nous avons démontré précédemment que l'équilibre  $E_c$  est **LAS** pour  $0 \leq \tau < \tau_0$  et pour  $\tau_1 < \tau < \tau_c$  mais que se passe-t-il quand  $\tau_0 \leq \tau \leq \tau_1$  ?

La stabilité d'un point d'équilibre peut être perdue si les racines de l'équation caractéristique traversent l'axe imaginaire.

#### **Idée de la démonstration.**

L'existence d'une bifurcation de type Hopf dépend de la vérification de deux hypothèses essentielles : l'existence d'une paire de racines purement imaginaires  $\pm i\omega$  et une condition de transversalité.

$E_c$  ne peut changer que si une racine de l'équation caractéristique intersecte l'axe des imaginaires purs. C'est la raison pour laquelle, nous commençons par regarder l'existence des racines imaginaires pures  $\pm i\omega, \omega \in \mathbb{R}$ . Remarquons que si  $\lambda$  est une racine de l'équation caractéristique, sa conjuguée  $\bar{\lambda}$  est aussi racine de l'équation caractéristique. Donc, on peut se limiter aux valeurs imaginaires pures  $i\omega$ , avec  $\omega > 0$ . Séparer la partie réelle et la partie imaginaire dans l'équation caractéristique revient à résoudre le système trigonométrique suivant :

$$\begin{cases} \cos(\omega\tau) = f(\omega, \tau) \\ \sin(\omega\tau) = g(\omega, \tau) \end{cases} \quad (2.33)$$

où  $\omega$  est la partie imaginaire de la valeur propre imaginaire pure et  $f$  et  $g$  deux fonctions rationnelles.

La méthode, adaptée des travaux de Beretta et Solimano [1, pp. 507-513] consiste à transformer la recherche des solutions  $\omega\tau$  du système (2.33) en la recherche de racines réelles  $\tau_k^*$  de fonctions réelles sur un intervalle donné. Les fonctions étant rarement explicites et souvent très compliquées, les auteurs se sont basés sur des simulations numériques pour montrer l'apparition d'une bifurcation du type Hopf.

L'existence d'une bifurcation type Hopf dépend de la vérification d'une condition de transversalité, elle-même dépendant des propriétés des fonctions  $c(\tau)$  et  $d(\tau)$  avec :



$$\begin{cases} c(\tau) = n + q \\ d(\tau) = bqe^{-D\tau}. \end{cases}$$

Le résultat établi dans [1] montre qu'il existe une suite finie  $\tau_k^*$ , avec  $0 < \tau_k^* < \tau_c$ , telle qu'une bifurcation de Hopf survienne lorsque  $\tau = \tau_2^*$  et que la stabilité locale de l'équilibre intérieur  $E_c$  change quand le paramètre  $\tau$  prend les valeurs  $\tau_0^*$  et  $\tau_1^*$ , respectivement.

Les auteurs ont aussi souligné l'influence de certains paramètres, tels que le taux  $b$ ; le taux de reproduction de base phagique  $PRN$  jouant un rôle important dans le comportement du système.  $\square$

### 2.2.7 Simulation numérique

Dans ce paragraphe nous présentons quelques simulations numériques afin d'illustrer les résultats obtenus auparavant.

Les simulations numériques ont été effectuées à l'aide du logiciel **MATLAB**.

Dans le premier exemple, les résultats numériques montrent que les solutions convergent vers un équilibre (0.0646, 0.3112, 0.0000). Les valeurs des paramètres sont données par le tableau suivant :

Paramètre	Valeur
$a$	0.0727
$b$	2
$D$	0.2
$k$	0.024
$m$	0.7726
$R_{in}$	0.5
$(R(0), \phi(0), \psi(0))$	(0.1, 0.01, 0.0001)
$\tau$	0.5

TABLE 2.2 – Tableau des paramètres.

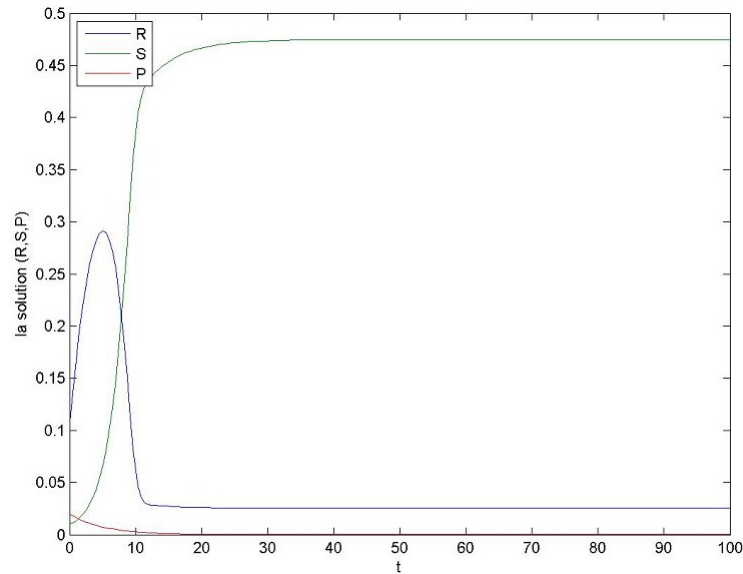


FIGURE 2.2 – Simulations numériques de quelques trajectoires : cas d’extinction des phages.

Ces simulations numériques font apparaître que les solutions convergent vers un point d’équilibre au bord qui correspond à l’existence des bactéries et les substrats et l’extinction de la population des phages.

On considère maintenant le modèle (2.4) avec les paramètres suivants :

Paramètre	Valeur
$a$	4
$b$	52
$D$	0.2
$k$	0.624
$m$	0.738
$R_{in}$	100
$(R(0), \phi(0), \psi(0))$	$(0.13, 0.31, 0.15)$
$\tau$	0.008

TABLE 2.3 – Tableau des paramètres.

Les trois trajectoires (bleue, rouge, verte) sont représentées sur la Figure 2.3. Les solutions semblent bien converger vers un point d’équilibre intérieur conformément à la Proposition 2.13 pour un certain intervalle de temps. Puis on peut effectivement observer des oscillations. Les résultats numériques prouvent que pour  $\tau \approx 0.008$  des solutions périodiques vont apparaître. Puis lorsque le temps augmente les solutions périodiques disparaissent et les solutions vont converger vers un équilibre intérieur comme le montre la Figure 2.4. Pour aboutir à ce résultat il a toutefois fallu modifier la valeur du paramètre  $b$ .

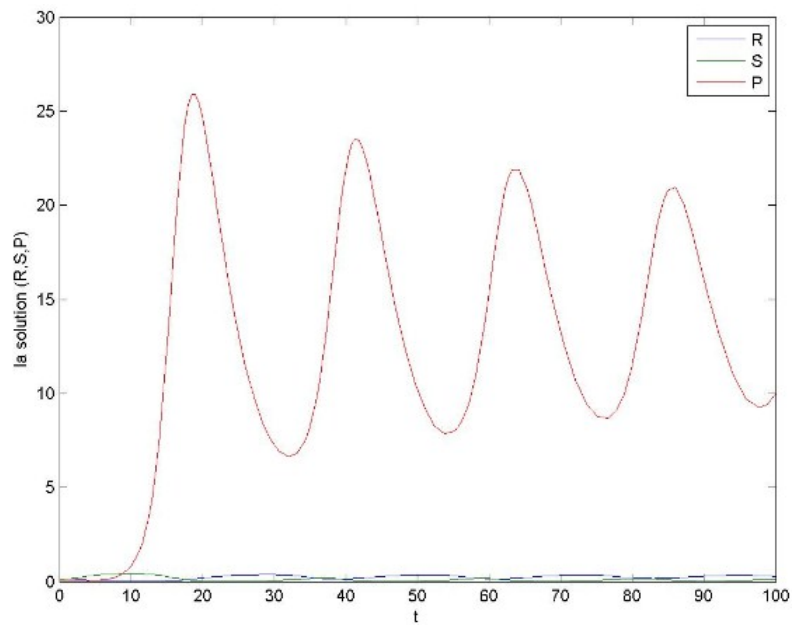


FIGURE 2.3 – Apparition des solutions périodiques.

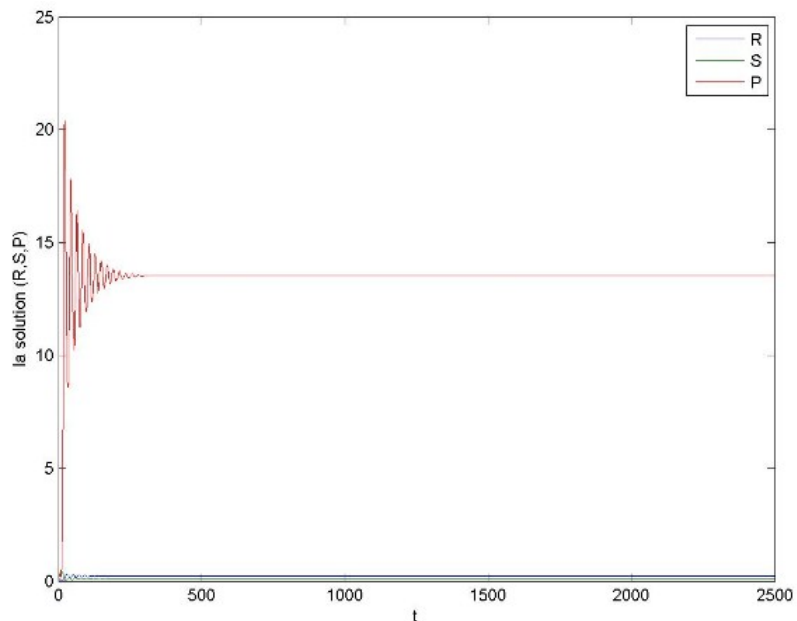


FIGURE 2.4 – Simulations numériques de quelques trajectoires : cas de la coexistence.

### 2.2.8 Discussion sur d'autres modèles

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour améliorer le modèle utilisé pour obtenir des résultats plus réalistes d'un point de vue biologique. Nous citerons par exemple [12, 22].

Dans [22] H. Smith et H. Thieme, ont proposé une généralisation du modèle décrit par le système (2.1) pour inclure une période latente distribuée, une libération de progéniture virale distribuée provenant de bactéries infectées, une adsorption

improductive de phages vers des cellules infectées et une absorption potentielle de nutriments par des cellules infectées. Le modèle est alors décrit par le système suivant :

$$\begin{cases} R'(t) = D(R_{in} - R(t)) - f(R(t))[S(t) + \mu I(t)] \\ S'(t) = (f(R(t)) - D)S(t) - kS(t)P(t) \\ I'(t) = kS(t)P(t) - DI(t) - \int_0^\infty e^{-D\tau} S(t - \tau)P(t - \tau)dv(\tau) \\ P'(t) = -DP(t) - kP(t)[S(t) - pI(t)] + \int_0^\infty b(\tau)kS(t - \tau)P(t - \tau)e^{-D\tau}dv(\tau). \end{cases} \quad (2.34)$$

### a) Interprétation biologique du modèle (2.34)

Les paramètres  $R_{in}$ ,  $D$ ,  $k$ , ainsi que la fonction  $f$  sont celles du modèle (2.1). Dans ce modèle, contrairement au modèle proposé par Levin *et al.*, les bactéries infectées consomment des éléments nutritifs à un taux (dit taux de prélèvement)  $\mu \in [0, 1]$ . De plus un phage peut tenter de s'attacher à une bactérie infectée et y injecter son ADN (ou ARN) avec une vitesse d'adsorption  $kp$  où  $p \in [0, 1]$ . La perte de phage due à une fixation futile à une cellule déjà infectée est alors décrite par le terme  $k[S(t) + pI(t)]P(t)$ .

Les auteurs ont supposé que le nombre moyen des cellules infectées qui vont être détruites à l'instant  $s \in [0, \tau]$  est donné par la fonction de distribution cumulative  $\eta(s)$  (donne la probabilité cumulée associée à une loi de distribution) associée à la mesure de probabilité  $\nu$  où  $\nu : \eta(s) = \nu([0, s])$ ,  $s > 0$ , ainsi que  $b(\tau)$  désigne le nombre moyen de nouveaux phages libérés (dite aussi le nombre moyen de progénitures lorsqu'une cellule infectée est détruite) telle que  $b : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$  est une fonction continue et bornée.

Les conditions initiales associées au système (2.34) sont données par :

$$\begin{cases} R(0) = R_0 \\ S(s) = S_0(s), \quad s \leq 0 \\ I(0) = I_0 \\ P(s) = P_0(s), \quad s \leq 0 \end{cases} \quad (2.35)$$

où :  $S_0, P_0 : ] - \infty, 0] \rightarrow \mathbb{R}_+$  sont des fonctions continues et bornées.

**Commentaire 2.4** *Busenberg et Cooke [22] ont mentionné que, pour ce type d'équations différentielles fonctionnelles qui tiennent compte d'une variabilité dans l'expression du retard et un peu plus complexes et moins présentes dans la modélisation de phénomènes biologiques. Les conditions initiales doivent satisfaire les contraintes suivantes :*

- 1)  $P(0) = 0$ , et  $P(t) > 0$ ,  $\forall t < 0$ .
- 2)  $S(t) > 0$ ,  $\forall t \leq 0$ .
- 3) Si  $I(0) = 0$  alors  $I'(0) < 0$  et  $I$  est strictement négative pour  $t > 0$  assez petit.

Notons aussi qu'il est possible de calculer la solution de l'équation différentielle en  $I$ . En fait elle est donnée par l'expression suivante :

$$I(t) = \int_0^\infty \left( \int_{t-\tau}^t e^{-D(t-r)} kS(r)P(r)dr \right) dv(\tau) \quad (2.36)$$

et, par un simple changement de variables, on peut obtenir une nouvelle formulation pour  $I$  donnée par :

$$I(t) = \int_0^\infty \left( \int_0^\tau e^{-Ds} kS(t-s)P(t-s)ds \right) d\nu(\tau).$$

Ensuite par un changement de l'ordre d'intégration on aura :

$$I(t) = \int_0^\infty \mathcal{F}(s)e^{-Ds}kS(t-s)P(t-s)ds \quad (2.37)$$

où  $kS(t-s)P(t-s)$  représente le taux d'infection à l'instant  $t-s$ , et  $\mathcal{F}$  est la probabilité qu'une bactérie infectée ne soit pas encore lysée au bout d'un temps  $s$  après son infection. Elle est donnée par :

$$\mathcal{F}(s) = \int_s^\infty d\nu(\tau) = 1 - \eta(s). \quad (2.38)$$

**Remarque 2.4** Il faut choisir la condition initiale pour  $I$  de telle sorte que l'équation (2.37) soit satisfaite pour  $t = 0$ ; c'est-à-dire que l'expression suivante soit satisfaite :

$$I(0) = \int_0^\infty \mathcal{F}(s)e^{-Ds}S(-s)P(-s)ds.$$

### b) Sur le choix de la fonction $\eta$

Dans la littérature, on retrouve plusieurs exemples de la fonction  $\eta$ . Dans le cadre de ce mémoire nous en citerons seulement deux :

**Exemple 1.** Le choix le plus fréquent pour la fonction de distribution est la fonction dite d'Heaviside :

$$\eta(\tau) = H(\tau - \bar{\tau}), \quad \bar{\tau} > 0.$$

Notons que pour  $b = b(\bar{\tau})$  et  $p = 0$ , on obtient exactement le modèle proposé par Levin *et al.*

**Exemple 2.** De nombreux travaux, dont nous citons par exemple celui de Don A. Jones et Hal L. Smith [12] en 2011, se sont intéressés à l'analyse mathématique du modèle (2.34) en considérant le cas où  $\eta(\tau)$  est la distribution Gamma :

$$\eta(\tau) = \int_0^\tau g_n(s,l)ds, \quad g_n(s,l) = \frac{l^n s^{n-1}}{\Gamma(n)} e^{-ls} \quad (2.39)$$

où  $l, n > 0$  et  $\frac{n}{l}$  représente la période latente moyenne. Ce choix de la fonction  $\eta$  permettra dans le cas où  $n \in \mathbb{N}$  de réduire le système d'équations différentielles à retard en un système d'équations différentielles ordinaires (pour plus de détails, voir les travaux de Kuang [14, pp. 96]).

### c) Problématique

Le modèle (2.34) donne des résultats plus réalistes d'un point de vue biologique mais pose, d'un point de vue mathématique, de nombreux problèmes théoriques. Par exemple, comment choisir l'espace d'état pour ce système ?

Si la fonction  $\nu$  est à support compact, le choix de l'espace d'état est simple. Mais si tel n'est pas le cas, le choix devient complexe. C'est le cas, par exemple, où  $\nu$  est la distribution Gamma.

Afin de contourner cette difficulté une nouvelle formulation du modèle a été proposée dans [22], qui tient compte de l'âge d'infection d'une cellule bactérienne. Le système obtenu dans ce cas est un système d'équations intégro-différentielles avec :

$$I(t) = \int_0^{\infty} u(t, a) da \quad (2.40)$$

où,  $u(t, .)$  est la densité d'âge d'infection à l'instant  $t$  donnée par :

$$u(t, a) = \begin{cases} kS(t-a)P(t-a)e^{-Da}\mathcal{F}(a), & 0 \leq a < t \\ u(0, a-t)e^{-Dt} \frac{\mathcal{F}(a)}{\mathcal{F}(a-t)}, & 0 \leq t < a \end{cases} \quad (2.41)$$

où, comme précédemment,  $\mathcal{F}(a)$  est la probabilité qu'une bactérie infectée ne soit pas encore lysée au bout d'un temps  $a$  après son infection. En effet, pour  $t > a$ , les bactéries infectées avec l'âge d'infection  $a$  sont celles qui ont été atteintes au temps  $t - a$  et n'ont pas encore été lysées ou lessivées jusqu'à l'âge  $a$ ; pour  $t < a$ , ce sont les bactéries qui se trouvaient au stade infecté déjà à l'instant 0, lorsqu'elles avaient une infection à l'âge  $a - t$ , et n'ont pas encore été lysées au temps  $t$ , avec une probabilité conditionnelle  $\frac{\mathcal{F}(a)}{\mathcal{F}(a-t)}$ , et n'ont pas été lessivées du chémostat, avec la probabilité  $e^{-Dt}$ .

Dans le cas où  $\mathcal{F}$  est différentiable, on aboutit alors à un système de la forme :

$$\begin{cases} R'(t) = D(R_{in} - R(t)) - f(R(t))[S(t) + \mu I(t)] \\ S'(t) = (f(R(t)) - D)S(t) - kS(t)P(t) \\ I(t) = \int_0^{\infty} u(t, a) da \\ P'(t) = -DP(t) - k(S(t) + pI(t))P(t) + \int_0^{\infty} b(a)u(t, a) \frac{\mathcal{F}'(a)}{\mathcal{F}(a)} da \end{cases} \quad (2.42)$$

où  $\frac{\mathcal{F}'(a)}{\mathcal{F}(a)}$  représente le taux de lyse à l'âge d'infection  $a$ .

A noter que la fonction  $u$  est solution du problème suivant :

$$\begin{cases} \partial_t u(t, a) = -\mathcal{F}(a) \partial_a \left( \frac{u(t, a)}{\mathcal{F}(a)} \right) - Du(t, a) \\ u(0, a) = kS(0)P(0), \quad a \geq 0 \end{cases} \quad (2.43)$$

où  $\partial_t, \partial_a$  représente les dérivées partielles par rapport aux variables  $t$  et  $a$ , respectivement.

Pour les deux modèles (2.34) et (2.42) nous avons les résultats en communs suivants :

- a) La population bactérienne  $S$  persiste toujours.
- b) La population des phages  $P$  persiste si  $\bar{\mathcal{R}} > 1$  et va vers l'extinction si  $\bar{\mathcal{R}} < 1$ , où  $\bar{\mathcal{R}}$  est le taux de reproduction de base phagique.

Pour la preuve des résultats obtenus nous renvoyons le lecteur à la référence [22], pp. 959-978.

# CONCLUSION

Dans ce mémoire un modèle mathématique de la prédation bactériophage sur des bactéries dans un chémostat a été présenté.

Pour l'analyse mathématique nous avons commencé par vérifier que le modèle admet deux équilibres au bord : l'équilibre qui correspond au lessivage, et l'autre qui correspond à l'équilibre sans phage. La stabilité locale de ce dernier point d'équilibre est conditionnée par le taux de reproduction de base phagique PRN.

Une question récurrente lié à ce type de modèle est celle de la stabilité globale. Nous avons présenté un résultat, se basant sur une fonction de Lyapounov, démontrant que l'équilibre sans phages est GAS pour toutes les valeurs du retard.

Nous avons, ensuite, présenté des résultats qui affirment que, sous certaines conditions, les solutions persistent et même, uniformément, ce qui donne la possibilité d'avoir une coexistence des espèces considérées.

Ainsi, il a été prouvé qu'un équilibre intérieur peut exister en fonction des valeurs des paramètres choisis. Il existe deux valeurs "critiques" du retard pour lesquelles un changement de stabilité est observable. Pour  $\tau$  proche de ces valeurs critiques, l'équilibre intérieur est instable et des solutions périodiques apparaissent. Ceci signifie qu'une fois ce sont les phages qui dominent et une autre fois ce sont les bactéries saines qui dominent en fonction de ce que ces micro-organismes trouvent à consommer. Les résultats obtenus dans cette partie ont souligné l'influence du retard sur la stabilité locale.

Pour appuyer les résultats théoriques obtenus, des simulations numériques ont été réalisées : l'une fait apparaître que les solutions du système vont converger vers un équilibre au bord ; l'autre montre l'existence d'une solution périodique.

Pour tenir compte des hypothèses négligées dans le modèle de Levin, Stewart et Chao, nous avons, enfin, présenté d'autres formulations du modèle, proposées par H. Smith et H. Thieme [22].

Les résultats présentés dans ce mémoire correspondent à des résultats de la persistance seulement. Nous envisageons de compléter cette étude en abordant la stabilité locale des équilibres, ainsi que l'existence de solutions périodiques. Contrairement au système étudié dans le Chapitre 2, la présence du retard distribué complique énormément cette étude.



# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Beretta E., Solimano F., "Analysis of a Chemostat Model for Bacteria and Virulent Bacteriophage", *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, vol. 2, n° 4, 2002.
- [2] Campbell A., "Conditions for the Existence of Bacteriophage", *Society for the Study of Evolution*, vol. 5, n° 2, 1961, pp. 153-165.
- [3] Dambrine M., *Contribution à l'étude de la stabilité des systèmes à retard*, Thèse de Doctorat, Université des Sciences et Technologies de Lille, 1994.
- [4] De Frutos M., "Les bactériophages ou comment les bactéries tombent malades?", Cours à l'Université Paris-Sud, 2009.
- [5] Dublanchet A., "Qu'est-ce que la phagothérapie?", *Hegel*, vol. 4, n° 4, 2014.
- [6] Ellis E., Delbruck M., "The Growth of Bacteriophage", *The Journal of General Physiology*, vol. 22, n° 3, 1939, pp.365-384.
- [7] Fekih-Salem R., *Modèles mathématiques pour la compétition et la coexistence des espèces microbiennes dans un chémostat*, Thèse de Doctorat, Université Tunis El Manar, Tunisie, 2013.
- [8] Hadj Slimane D., Cours de Master 2, Perturbation Moyennisation et Applications aux Biomathématiques, 2016.
- [9] Hale J. K., Verduyn Lunel S.M., *Introduction to Functional Differential Equations*, Springer, New York, 1993.
- [10] Han Z., *A Chemostat Model of Bacteriophage-Bacteria Interaction with Infinite Distributed Delays*, A Dissertation Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy, Arizona State University, 2012.
- [11] Hari V. S., Sekhara Rao R.P. R., *Dynamic Models and Control of Biological Systems*, Dordrecht, Heidelberg, New York, Springer, 2009.
- [12] Jones D. A., Smith H. L., "Bacteriophage and Bacteria in a Flow Reactor", *Applied Mathematics Sciences*, New York, Springer, vol. 73, n° 10, 2011, pp.2357-2383.

- [13] Khalil H. K., *Nonlinear Systems*, 3<sup>rd</sup> edition, Michigan State University, Prentice Hall, 1996.
- [14] Kuang Y., *Delay Differential Equations with applications in population dynamics*, Academic Press, Boston, San Diego, New York, London, Sydney, Tokyo, Toronto, Harcourt Brace Jovanovich, vol. 191, 1993.
- [15] Kuang Y., Beretta E., "Modeling and analysis of a marine bacteriophage infection", *Mathematical Biosciences*, Vol. 149, n° 1, 1998, pp.57-76.
- [16] Levin B., Stewart F., Chao L., "Resource-limited Growth, Competition, and Predation : A Model and Experimental Studies with Bacteria and Bacteriophage", *American Naturalist*, vol. 111, n° 977, 1977.
- [17] Lenski R.E., Levin B.R., "Constraints on the evolution of bacteria and virulent phage : a model, some experiments, and predictions for natural communities", *American Naturalist*, vol. 125, n° 4, 1985, pp.585-602.
- [18] Li J., Kuang Y., *Analysis of a model of the glucose insulin regulatory system with two delays*, Boston, San Diego, New York, London, Sydney, Tokyo, Toronto, Academic Press, Harcourt Brace Jovanovich, 2007.
- [19] Ravat F., Jault P., Gabard J., "Bactériophages et phagothérapie : utilisation de virus naturels pour traiter les infections bactériennes", *French Journal of the Euro-Mediterranean Council for Burns and Fire Disasters*, vol. 28, n° 1, 2015.
- [20] Smith H., *An Introduction to Delay Differential Equations with Applications to the Life Sciences*, New York, Dordrecht Heidelberg, London, Springer, 2010.
- [21] Smith H., Jones D. A., "Bacteriophage and Bacteria in a Flow Reactor", *Society for Mathematical Biology*, 2010.
- [22] Smith H. L., Thieme H., "Persistence of Bacteria and Phages in a Chemostat", *Journal of Mathematical Biology*, vol. 64, n° 6, 2012, pp. 951-979.
- [23] Structure d'une bactérie :  
<http://www.xmlmath.nhttps://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/82/Average-prokaryote-cell-fr.svg>.
- [24] Yafia R., *Contribution à l'étude de la bifurcation de Hopf dans le cadre des équations différentielles à retard, application à un problème en dynamique de population*, Thèse de Doctorat, Université Chouaib Doukkali Faculté des sciences El Jadida, 2005.
- [25] Yeganefar N., *Définitions et analyse de stabilités pour les systèmes à retard non linéaires*, Thèse de Doctorat, Ecole centrale de Lille, 2006, pp.30-32.
- [26] Wolkowicz G. S. K., Xia H., Ruan S., "Competition in the Chemostat : A Distributed Delay Model and Its Global Asymptotic Behavior", *Journal of Applied Mathematics*, vol. 57, n° 5, 1997, pp. 1281-1310.

## Résumé

Nous nous sommes intéressé dans ce mémoire à l'analyse mathématique d'un modèle de prédation bactériophage dans un chémostat. Le retard survient en raison de l'hypothèse d'une période latente fixe pour le virus à l'intérieur de la cellule infectée.

Les principaux problèmes biologiques abordés sont la persistance et l'extinction des bactéries et des phages. La bifurcation des équilibres et la bifurcation de Hopf à partir de l'équilibre de coexistence sont étudiées. D'autres formulations du modèle qui prennent en compte l'aspect biologique sont également présentés.

**Mots clés :** Chémostat, Prédation bactériophage, Equation différentielle à retard, Persistance, Bifurcation de Hopf.

## Abstract

We are interested in the mathematical analysis of a bacteriophage predation model in a chemostat. The delay arises due to the assumption of a fixed latent period for virus inside the infected cell.

The main biological problems considered are the persistence and extinction of bacteria and phages. The equilibrium bifurcation and the Hopf bifurcation from the coexistence equilibrium are studied. Other formulations of the model that take into account the biological aspect are also presented.

**Keywords :** Chemostat, Bacteriophage predation, Delay differential equation, Persistence, Hopf bifurcation.