

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen



Faculté des sciences
Département de mathématiques

MÉMOIRE DE MASTER

En vue de l'obtention du
Diplôme de master en mathématiques
option : Biomathématique et Modélisation

Étude de quelques modèles des bactéries résistantes aux antibiotiques

présentée par : Bounoua Samia

Mémoire soutenue le 26 juin devant le jury composé de :

M. M.Derhab	PROFESSEUR UABB TLEMCEN	Président
M. K.Yadi	PROFESSEUR UABB TLEMCEN	Examineur
Mme. H.W.Haffaf	MCB UABB TLEMCEN	Examinatrice
Dr. I.M.Mostefaoui	MCB ESG2E ORAN	Encadreur

Année Universitaire 2017-2018

Remerciements

Je remercie tout d'abord **Dieu** tout puissant de m'avoir donné le courage, la force et la patience d'achever ce modeste travail.

Un très grand MERCI à mon très cher père **Bounoua Abdelkader** et ma tendre mère **Arbaoui Maghnia** qui m'a donné leur amour et leurs motivations. Je leurs adresse toute ma gratitude du fond du coeur.

Je tiens à remercier mon très cher mari **Krim Mohamed** : Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel m'ont permis de réussir mes études. Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

J'exprime également ma gratitude à **Dr. I.M. Mostefaoui** mon encadreur pour sa confiance manifeste, ses précieux conseils et sa foi dans l'action.

Je remercie infiniment le Professeur **M. A. Moussaoui** pour l'aide efficace qu'il m'a toujours apporté ses remarques concernant la spécialité.

J'adresse mes plus sincères remerciements aux membres de Jury, **M. M. Derhab**, **M. K. Yadi** et **Mme. H. W. Haffaf** d'avoir accepté de juger mon travail.

Enfin, j'adresse mes sincères remerciements aux enseignants de département de mathématiques.

Dédicace

Je dédie ce mémoire à mes très chers parents qui m'ont toujours soutenus , et qui ont tout sacrifié pour mes études, tout le mérite leurs revient. Qu'ils trouvent ici ma sincère reconnaissance et mon amour.

A mon mari.

A mes trois chères soeurs.

A mes Grands-mères et Grand-parents.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines paternelles et maternelles.

A mes chers amis et à tous ceux qui me sont chers.

Table des matières

Introduction	1
1 Préliminaire	3
1.1 Généralités, existence et unicité des solutions	3
1.2 Étude qualitative d'un système	4
2 Résistance des bactéries aux antibiotiques	10
2.1 Bref historique de la découverte des antibiotiques [21]	10
2.2 Qu'est ce qu'un antibiotique ? [13, 18]	11
2.3 Effets des antibiotiques sur les bactéries [13, 17]	11
2.4 Mécanismes d'acquisition de la résistance aux antibiotiques [18]	12
2.5 Coût biologique associé à la résistance [2]	13
2.6 La résistance aux antibiotiques, un problème majeur de santé publique [20, 8] . .	13
3 Analyse d'un modèle mathématique des bactéries exposées à plusieurs an- tibiotiques et les interodions avec les cellules immunitaires	15
3.1 Formulation du modèle	15
3.2 Positivité et bornitude des solutions	18
3.3 Étude qualitative du modèle	20
3.4 Simulations numériques	31
3.5 Conclusion	31
4 Étude d'un modèle mathématique des bactéries résistantes traitées par l'an- tibiotique est l'anti-virulence	34
4.1 Formulation du modèle	34
4.2 Positivité et bornitude des solutions	36
4.3 Étude qualitative du modèle	38
4.4 Conclusion	45
5 Étude numérique d'un modèle bien posé sur les bactéries résistantes traitées par l'antibiotique et l'anti-virulence	46
5.1 Existence et positivité de la solution	46
5.2 Simulation numérique	48
5.3 Conclusion	49
Conclusion	49

Introduction :

Les infections ont été la principale cause de la plupart des maladies dans l'histoire de l'humanité. En particulier les infections bactériennes qui sont les plus fréquentes parmi celles-ci. La procédure la plus commune connue pour combattre l'infection bactérienne est par l'intermédiaire d'une thérapie antibiotique appliquée aux individus. Sauf que, l'introduction de chaque nouvelle classe d'antibiotique a été suivie par l'émergence de nouvelles souches de bactéries résistantes à cette classe, cela pose un énorme problème. Les phénomènes à l'origine de l'émergence et de la diffusion de bactéries résistantes dans une population sont complexes et difficiles à anticiper. Dans ce cadre, la modélisation mathématique et la simulation, qui permettent de formaliser les phénomènes ayant lieu à différentes échelles et de mettre en place des expériences virtuelles non-réalisables dans des conditions réelles, deviennent des outils de recherche essentiels.

Trois questions principales sont posées dans ce travail. Elles portent sur : Les mécanismes d'acquisition de résistance aux antibiotiques, l'effet de l'exposition aux plusieurs antibiotiques et les cellules immunitaires sur la distribution bactérienne. Enfin, découvrir si les médicaments anti-virulence sont capables ou non d'éliminer l'infection bactérienne dans des conditions spécifiques. Pour y répondre, 3 modèles mathématiques compartimentaux spécifiques sont construits.

Le mémoire est organisé de la manière suivante :

- **Chapitre 1** : nous commençons tout d'abord par des préliminaires qui rappellent quelques notions et théorèmes utilisés dans ce mémoire.
- **Chapitre 2** : nous introduisons par un petit historique sur ce phénomène étudié. Ensuite, nous présentons les différents types de la résistance bactérienne.
- **Chapitre 3** : Ce chapitre concerne l'analyse d'un modèle mathématique des bactéries exposées à plusieurs antibiotiques et les cellules immunitaires.
- **Chapitre 4** : est consacré à l'étude d'un modèle mathématique des bactéries résistantes traitées par l'antibiotique et l'anti-virulence.
- **Chapitre 5** : porte sur l'étude numérique d'un modèle bien posé sur les bactéries résistantes traitées par l'antibiotique et l'anti-virulence.

Chapitre 1

Préliminaire

Dans ce chapitre, on va rappeler quelques notions sur les systèmes d'équations différentielles, notamment les conditions d'existence et d'unicité des solutions positives. De plus, on va énoncer les théorèmes de stabilité des points d'équilibre, nécessaires pour la suite.

1.1 Généralités, existence et unicité des solutions

Dans ce mémoire, on s'intéresse à l'étude des systèmes différentielles de la forme

$$X'(t) = f(t, X(t)), \quad (1.1)$$

$X(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \in \mathbb{R}^n$ et $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ où Ω est un ouvert de $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$, avec

$$f(t, X(t)) = (f_1(t, X(t)), f_2(t, X(t)), \dots, f_n(t, X(t))).$$

Maintenant, on rappelle les résultats classiques concernant l'existence des solutions pour les systèmes différentielles avec une condition initiale comme suit

$$\begin{cases} X'(t) = f(t, X(t)), \\ X(t_0) = X_0. \end{cases} \quad (1.2)$$

Théorème 1 (Cauchy-Lipschitz) [10]

Si f est localement Lipschitzienne par rapport à X , continue par rapport à $(t, X) \in \Omega$, le problème de Cauchy (1.2) admet une unique solution $X \in \Omega$, définie sur un intervalle maximal $[t_0, T_{max}[$ avec $t_0 > 0$.

Exemple 1 Soit le système de Lotka-Volterra suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = rx(t) - axy = f_1(x, y) \\ \dot{y}(t) = -my + bxy = f_2(x, y) \end{cases}$$

Où r, a, m, b sont des constantes positives. Pour tout condition initiale $(x(0), y(0)) \in \mathbb{R}_+^2$, ce système admet une solution unique $(x(t), y(t))$ dans \mathbb{R}_+^2 car $f = (f_1, f_2)$ est une fonction de classe C^1 donc elle est lipschitzienne.

On se place dans le cadre d'application du théorème de Cauchy-Lipschitz. Le résultat suivant donne une condition suffisante pour que $T_{max} = +\infty$.

Théorème 2 (Existence globale) [10]

Soit X la solution de (1.2) définie pour $t \in [0, T_{max})$. Si X est bornée sur $[0, T_{max})$, alors $T_{max} = +\infty$.

Théorème 3 (Théorème de comparaison) [19]

Soit un ouvert $U \in \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n$, et soient $f, g : U \rightarrow \mathbb{R}^n$ deux fonctions Lipschitziennes. On considère les solutions $X(\cdot)$ et $Y(\cdot)$ des problèmes de Cauchy :

$$\begin{cases} X'(t) = f(t, X(t)) \\ X(t_0) = X_0. \end{cases} \quad \begin{cases} Y'(t) = g(t, Y(t)) \\ Y(t_0) = Y_0. \end{cases}$$

supposons que $g(t, X(t)) \geq f(t, X(t))$ pour tout $(t, X) \in U$ et que $Y_0 \geq X_0$. Alors $Y(t) \geq X(t)$ pour tout $t > t_0 \geq 0$.

La proposition suivante donne des conditions de positivité de la solution de (1.2).

Proposition 1 [5]

Soit un système d'équations différentielles dans \mathbb{R}^n , $\dot{X} = f(t, X(t))$ avec $X(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$, $f(t, X(t)) = (f_1(t, X(t)), \dots, f_n(t, X(t)))$, ou f est une fonction définie pour tout $t \geq 0$, $X \in \mathbb{R}^n$.

Supposons que f a la propriété telles que les solutions des problèmes à valeur initiale $X(t_0) = X_0$ existent et sont uniques pour tout $X_0 \in [0, +\infty)^n$, $t_0 \geq 0$.

De plus supposons que pour tout $j = 1, \dots, n$, $t \geq 0$, on a ;

$$f_j(t, X(t)) \geq 0 \text{ pour tout } X \in [0, +\infty)^n, x_j = 0, t \geq 0.$$

Alors, $X(t) \in [0, +\infty)^n$ pour tout $t \geq t_0 \geq 0$ pour lequel X est définie, pour tout $X_0 \in [0, +\infty)^n$.

Exemple 2 Soit le système

$$\begin{cases} \dot{x} = rx(t) - axy = f_1(x, y) \\ \dot{y} = -my + bxy = f_2(x, y) \end{cases}$$

Si $x = 0$, alors

$$f_1(0, y \geq 0) = 0 \geq 0 \Rightarrow x(t) \geq 0.$$

Ensuite, si $y = 0$, donc

$$f_2(x \geq 0, 0) = 0 \geq 0 \Rightarrow y(t) \geq 0.$$

Ainsi, notre solution est positive.

1.2 Étude qualitative d'un système

L'étude d'un système d'équations différentielles de la forme (1.3) commence par la recherche de ses points d'équilibre ou encore appelés points stationnaires.

$$\dot{X} = f(X(t)) \tag{1.3}$$

où : $f : U \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonction continue sur un domaine $U \subset \mathbb{R}^n$. la fonction f ne dépend donc pas explicitement de la variable t .

Définition 1 [14]

Un point X^* est appelé point d'équilibre de l'équation (1.3) si et seulement si

$$f(X^*) = 0.$$

Cette définition s'explique par la simple observation que si $f(X^*) = 0$, alors la fonction constante $X(t) \equiv X^*$ est solution du problème (1.3).

Exemple 3 le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = 2x \\ \dot{y} = -3y \end{cases}$$

n'admet qu'un point d'équilibre $(0, 0)$.

Remarque :

On note la matrice jacobienne évaluée au point d'équilibre X^* par $J(X^*)$.

Théoreme 4 [15]

Soit X^* un point d'équilibre de l'équation (1.3). On suppose que la fonction f est de classe C^1 dans un voisinage de X^* et on suppose que les valeurs propres de la jacobienne $J(X^*)$ ont toutes une partie réelle strictement négative. Alors, X^* est asymptotiquement stable.

Exemple 4 Soit le système

$$\begin{cases} \dot{x} = -2x \\ \dot{y} = -3y \end{cases} \quad (1.4)$$

La matrice jacobienne évaluée au point d'équilibre $(0, 0)$ est donnée comme suit

$$J(0, 0) = \begin{pmatrix} -2 & 0 \\ 0 & -3 \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres sont $\lambda_1 = -2 < 0$, $\lambda_2 = -3 < 0$. Alors, l'équilibre $X^* = (0, 0)$ est asymptotiquement stable pour le système (1.4).

Théoreme 5 [14]

Soit X^* un point d'équilibre de l'équation (1.3). On suppose que la fonction f est de classe C^1 dans un voisinage de X^* et on suppose que la jacobienne $J(X^*)$ a (au moins) une valeur propre avec partie réelle strictement positive. Alors X^* est instable.

Exemple 5 Soit le système

$$\begin{cases} \dot{x} = 2x \\ \dot{y} = -3y \end{cases} \quad (1.5)$$

La matrice jacobienne évaluée au point d'équilibre $(0, 0)$ est donnée comme suit

$$J(0, 0) = \begin{pmatrix} 2 & 0 \\ 0 & -3 \end{pmatrix}.$$

$\lambda_1 = 2 > 0$. Alors l'équilibre $X^* = (0, 0)$ est instable pour le système (1.5).

Le critère de Routh-Hurwitz permet de déterminer si les racines du polynôme caractéristique de la jacobienne de système (1.3) sont à parties réelles positives ou non sans calculer explicitement ses racines. Ce critère est détaillé ci-dessous.

Théoreme 6 (Critère de Routh-Hurwitz) [1]

Étant donné le polynôme

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n$$

où les coefficients a_i pour $i = 1, \dots, n$ sont des constantes réelles, on définit les n matrices Hurwitz en utilisant les coefficients a_i du polynôme caractéristique

$$H_1 = a_1, H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}, H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}, \dots, H_n = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{pmatrix}.$$

Où $a_j = 0$ si $j > n$. Toutes les racines du polynôme $P(\lambda)$ sont négatives ou ont des parties réelles négatives, si et seulement si les déterminants de toutes les matrices de Hurwitz sont positifs :

$$\det H_j > 0, j = 1, 2, \dots, n.$$

Pour un polynôme de degré $n = 2, 3, 4$ et 5 , les critères de Routh-Hurwitz sont résumés

$$n = 2 : a_1, a_2 > 0,$$

$$n = 3 : a_1, a_3 > 0 \text{ et } a_1 a_2 > a_3,$$

$$n = 4 : a_1, a_3, a_4 > 0 \text{ et } a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4,$$

$$n = 5 : a_1, a_2, a_3, a_4, a_5 > 0, a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4 \text{ et}$$

$$(a_1 a_4 - a_5)(a_1 a_2 a_3 - a_3^2 - a_1^2 a_4) > a_5(a_1 a_2 - a_3)^2 + a_1 a_5^2.$$

Ce critère a donné des conditions nécessaires et suffisantes pour toutes les racines du polynôme caractéristique (avec des coefficients réels).

Théoreme 7 (Routh-Hurwitz) [1]

On considère le système (1.3) avec un équilibre X^* . Si le polynôme caractéristique de la matrice Jacobienne $J(X)$

$$\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0$$

satisfait aux conditions des critères de Routh-Hurwitz dans le théorème précédent, c'est à dire les déterminants de toutes les matrices-Hurwitz sont positifs, $\det(H_j) > 0, j = 1, 2, \dots, n$ alors l'équilibre X^* est localement asymptotiquement stable. Si $\det(H_j) < 0$, pour certains $j = 1, 2, \dots, n$, alors l'équilibre X^* est instable.

Exemple 6 Soit A une matrice 2×2 , alors

$$P_A(\lambda) = \lambda^2 - \text{tr} A \lambda + \det A.$$

Les déterminants des matrices de Hurwitz sont donnés comme suit

$$\begin{aligned}\det H_1 &= -\operatorname{tr} A, \\ \det H_2 &= -\operatorname{tr} A \times \det A.\end{aligned}$$

On déduit que

$$\det H_1 > 0 \Leftrightarrow \operatorname{tr} A < 0$$

et

$$\det H_2 > 0 \Leftrightarrow \det A > 0.$$

Ainsi, X^* est localement asymptotiquement stable si

$$\operatorname{tr} A < 0 \text{ et } \det A > 0.$$

L'utilisation des fonctions définies positives est une technique parmi les plus efficaces pour analyser la stabilité d'un système d'équations différentielles.

Dans notre étude, on va utiliser le principe d'invariance de laSalle pour démontrer la stabilité globale d'un point d'équilibre X^* . Pour se faire, on a besoin de la définition d'une fonction définie positive.

Définition 2 (Fonction définie positive/définie négative) [14]

Soit $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction continue telle que $V(X^*) = 0$. On dit que V définie positive (resp. semi-définie positive) si $V(X) > 0$ (resp. $V(X) \geq 0$) pour $X \in U$, $X \neq X^*$. On définit de même une fonction définie négative et semi-définie négative.

Théoreme 8 [14]

Soit $V : U \rightarrow \mathbb{R}$ de classe C^1 et définie positive, alors

- i) Si $\dot{V}(X(t)) \leq 0$, on dit que V est une fonction de Liapunov et le point X^* est stable.
- ii) Si en plus $\dot{V}(X(t)) < 0$ (c-à-d si V est définie négative), alors X^* est asymptotiquement stable.

Exemple 7 Soit l'équation différentielle

$$\dot{x} = -x^5 - x^7.$$

On cherche ses points d'équilibres

$$\dot{x} = 0 \Leftrightarrow x^5(1 + x^2) = 0 \Leftrightarrow x = 0$$

On déduit que 0 est l'unique point d'équilibre.

Le but est de déterminer si ce point d'équilibre est stable sans avoir à résoudre l'équation différentielle. Soit alors la fonction $V(x) = x^2$

i) $V(x) > 0, x \neq 0$

ii) $\dot{V}(x) = \frac{\partial V}{\partial x} \dot{x} = -2x(x^5 + x^7) = -2(x^6 + x^8) < 0, x \neq 0$, alors le point d'équilibre 0 est asymptotiquement stable.

Dans ce qui suit, nous présentons le principe d'invariance de LaSalle. C'est un outil très utilisé pour étudier le comportement asymptotique des solutions des systèmes d'équations différentielles.

Théoreme 9 (Principe d'invariance de LaSalle) [9]

Soit $V : U \rightarrow \mathbb{R}_+$ de classe C^1 . Supposons que $\dot{V}(x) \leq 0$ pour tout $X \in U$. Ensuite, définissons

$$E := \{X \in U : \dot{V}(x) = 0\}.$$

Soit L le plus grand ensemble invariant contenu dans E . Alors, toute solution bornée tend vers L quand le temps tend vers l'infini. Si de plus, L est réduit à X^* , alors X^* est asymptotiquement stable.

Ici, on énonce un théorème pour démontrer la non existence de solutions périodiques. Tout d'abord on commence par quelques définitions.

Définition 3 *Un cycle limite est une trajectoire fermée isolée.*

Définition 4 *Un espace (topologique) A est dit connexe s'il ne s'écrit pas comme réunion disjointe de deux ouverts non vides (de façon équivalente, si les seules parties à la fois ouvertes et fermées de A sont l'ensemble vide et A lui-même).*

Définition 5 • Soit A une partie du plan \mathbb{R}^2 . On appelle trou de A toute composante connexe bornée de $\mathbb{R}^2 - A$.

• Un ouvert A de \mathbb{R}^2 est simplement connexe s'il est connexe et sans trou.

Théorème 10 (Théorème de Bendixson-Dulac) [16]

Soit le système

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y), \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y). \end{cases} \quad (1.6)$$

Alors, s'il existe une fonction $\Phi(x, y)$ de classe C^1 , appelée fonction de Dulac de telle sorte que l'expression

$$\frac{\partial(\Phi f)}{\partial x} + \frac{\partial(\Phi g)}{\partial y}$$

a le même signe ($\neq 0$) dans un domaine D simplement connexe de \mathbb{R}^2 . Ainsi, le système autonome n'a pas des solutions périodiques non constants dans D .

Exemple 8 (1.6)

$$\begin{cases} \dot{x} = x(1 - x - y), \\ \dot{y} = y(1 - x - y). \end{cases} \quad (1.7)$$

Soit la fonction

$$\Phi(x, y) = \frac{1}{xy}.$$

Ce qui implique,

$$\frac{\partial(\Phi f)}{\partial x} + \frac{\partial(\Phi g)}{\partial y} = -\left(\frac{1}{x} + \frac{1}{y}\right) < 0.$$

Alors, (1.7) n'admet pas une solution périodique dans \mathbb{R}_+^{2*} .

Ici, on énonce un théorème pour démontrer l'existence de solutions périodiques.

Théorème 11 (Théorème de Poincaré Bendixson) [12]

Soit le système différentiel (1.3) et soit D un domaine attractant du plan. Alors, toute trajectoire $X(t)$ de D , soit converge quand $t \rightarrow +\infty$ vers un point d'équilibre ou elle converge vers un cycle périodique unique.

Exemple 9 Soit le système

$$\begin{cases} \dot{x} = y + x(1 - (x^2 + y^2)), \\ \dot{y} = -x + y(1 - (x^2 + y^2)). \end{cases} \quad (1.8)$$

$(0, 0)$ est le seul point d'équilibre qui est instable car

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} 1 - y^2 - 3x^2 & 1 - 2xy \\ -1 - 2xy & 1 - x^2 - 3y^2 \end{pmatrix},$$

donc

$$J(0, 0) = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ -1 & 1 \end{pmatrix}.$$

L'équation caractéristique est donnée par

$$P_J(\lambda) = \lambda^2 - 2\lambda + 2.$$

Ensuite,

$$\det H_1 = -2 < 0.$$

On utilise les Théorèmes 6 et 7, alors $(0, 0)$ est instable. On pose $r^2 = x^2 + y^2$, le système (1.8) devient

$$\begin{cases} \dot{r} = r(1 - r^2) \\ \dot{\theta} = -1 \end{cases}$$

On considère le domaine

$$K = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 : (x^2 + y^2) \leq 4\}.$$

D'après le Théorème 11 la trajectoire tend vers un cycle limite.

Chapitre 2

Résistance des bactéries aux antibiotiques

L'objectif de ce chapitre est la compréhension du phénomène de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Tout d'abord, on commence par la présentation des antibiotiques et leurs effets sur les bactéries, ensuite les causes d'acquisition de la résistance bactérienne.

2.1 Bref historique de la découverte des antibiotiques [21]

Le 3 septembre 1928, le docteur Alexander Fleming¹ de retour de vacances s'aperçut que certaines de ses cultures bactériennes dans des boîtes de Petri² avaient été contaminées par des colonies de moisissure d'un blanc verdâtre. Il s'agissait de souches d'un champignon microscopique, le *Penicillium notatum*³. Fleming s'aperçut qu'autour des colonies de moisissure, le staphylocoque⁴ qu'il cultivait ne s'était pas développé. Il émit l'hypothèse qu'une substance sécrétée par le champignon était responsable de ce phénomène et lui donna le nom de pénicilline. Il venait de découvrir le premier des antibiotiques. L'industrie pharmaceutique s'en est emparée dès les années 1930-1940 et avec succès, plus d'une centaine de molécules antibiotiques ont ainsi été commercialisées. Sauf que , les bactéries ne se sont pas laissées faire : elles ont su développer des mécanismes de résistance et c'était la fin du remède miracle.

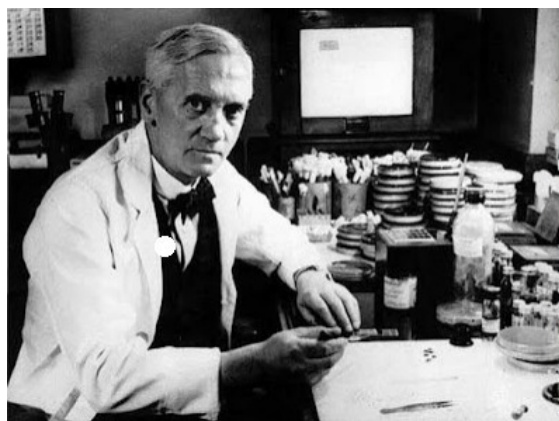


FIGURE 2.1 – Alexander Fleming (1881-1955), découvreur de la pénicilline, dans son laboratoire [6]

1. Alexander Fleming est un médecin, biologiste et pharmacologue britannique né le 6 août 1881 à Darvel, Ayrshire en Écosse et mort le 11 mars 1955 à Londres.

2. Une boîte de Petri est une boîte cylindrique transparente peu profonde, en verre ou en plastique, munie d'un couvercle.

3. *Penicillium notatum*, également connu sous le nom de *Penicillium chrysogenum*, est une espèce de champignon microscopique du genre *Penicillium*.

4. *Staphylococcus* est une bactérie du genre : coques, Gram positifs, coagulase positive pour *Staphylococcus aureus*, négatif pour les autres.

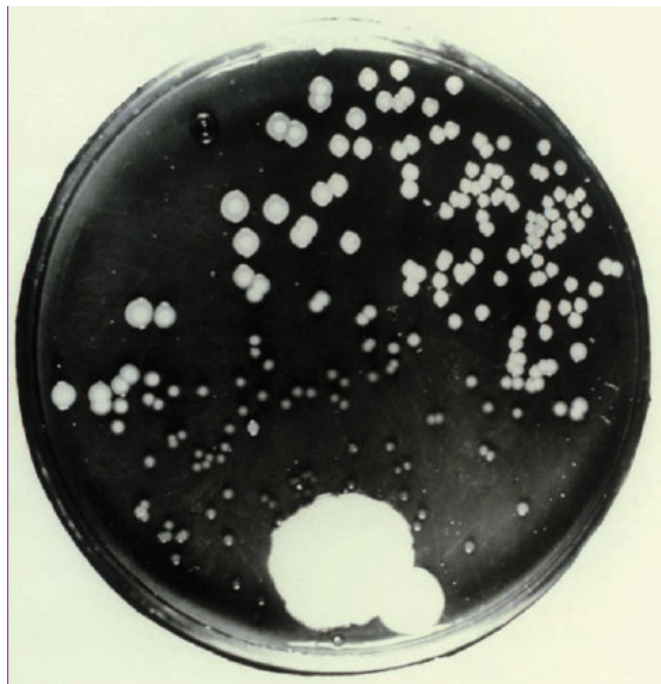


FIGURE 2.2 – Photographie de la plaque de culture originale du champignon penicillium notatum faite par Sir Alexander Fleming [13]

2.2 Qu'est ce qu'un antibiotique ? [13, 18]

Les antibiotiques sont des substances chimiques élaborées par des organismes vivants ou produits par synthèse chimique qui possèdent une activité antibactérienne. Cette activité se manifeste de manière spécifique par l'inhibition ou la modification de certains processus vitaux des micro-organismes. En fonction de la molécule, de sa concentration et du temps de contact avec les bactéries, les antibiotiques peuvent les tuer (**effet bactéricide**) ou ralentir leur croissance (**effet bactériostatique**).

Les antibiotiques peuvent être classés de diverses façons, par exemple

- un schéma de classification basé sur comment les antibiotiques attaquent les bactéries.
- un autre schéma basé sur leurs formes chimiques.

2.3 Effets des antibiotiques sur les bactéries [13, 17]

Depuis la découverte des antibiotiques, ils en existent plus de 10000 connus aujourd'hui. Ils sont regroupés en une dizaine de familles, en fonction de leurs modes d'action. Un groupe d'antibiotiques, appelés β -lactamines très active (Figure 2.3). Ces antibiotiques imitent une section de la paroi cellulaire bactérienne et inactivent les enzymes normalement impliquées dans l'assemblage de cette structure cellulaire. Sans cellule, la plupart des bactéries éclateront et mourront. Il y a quatre sous-groupes de β -lactamines : pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames. D'autres classes d'antibiotiques les polymyxines (Figure 2.4) visent la membrane cytoplasmique qui sert de lieu d'échange et de filtrage entre l'intérieur et l'extérieur. Les polymyxines s'introduisent dans cette membrane et la déstabilisent, entraînant la mort des bactéries.

Les tétracyclines, une autre famille d'antibiotiques ainsi nommées car elles contiennent une structure à quatre cycles (Figure 2.5). Tétracycline, oxytétracycline, doxycycline et minocycline appartiennent à cette catégorie. Les tétracyclines empêchent les cellules bactériennes de produire des protéines. Les bactéries incapables de produire des protéines ne croissent plus, ce

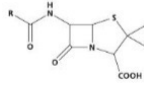


FIGURE 2.3 – T Pénicilline, un antibiotique $\beta\beta$ -lactame

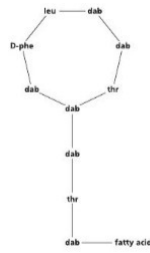


FIGURE 2.4 – Polymyxines

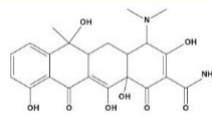


FIGURE 2.5 – Tetra-cycline

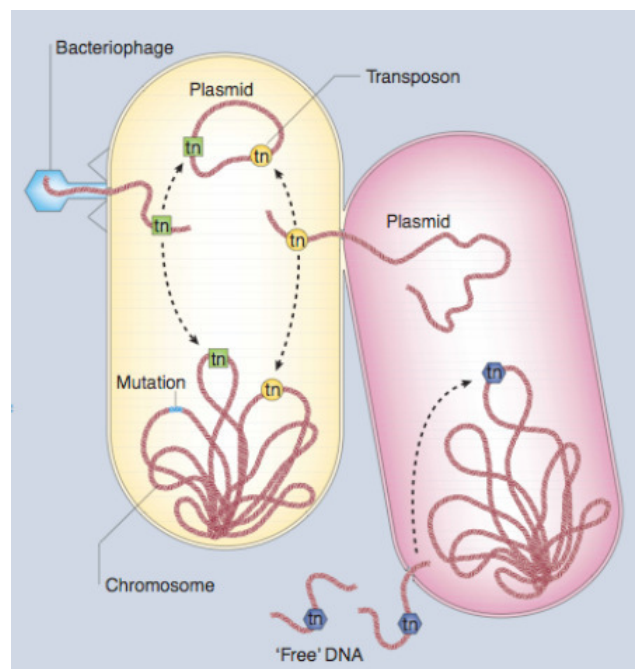


FIGURE 2.6 – Résumé des différents mécanismes de la résistance aux antibiotiques [18]

qui donne au système immunitaire le temps de les détruire .

2.4 Mécanismes d'acquisition de la résistance aux antibiotiques [18]

La résistance aux antibiotiques ou antibiorésistance est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. C'est l'une des formes de la pharmacorésistance. Il existe deux types de résistance des bactéries pour les antibiotiques : les résistances naturelles

et les résistances acquises.

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à des antibiotiques, leur patrimoine génétique les rend insensibles à certaines familles d'antibiotiques et elles transmettent ces résistances à leur descendance. On parle de résistance "naturelle". On sait par exemple, que le germe *Pseudomonas*⁵ n'est jamais sensible à l'ampicilline.

Par ailleurs, quand les bactéries sont soumises à des traitements antibiotiques, elles finissent par développer des résistances contre des antibiotiques auxquelles elles étaient auparavant sensibles : on parle de "résistances acquise".

La résistance peut être acquise soit par mutation chromosomique spontanée, puis par sélection par utilisation d'antibiotiques, connue sous le nom d'évolution verticale, soit par l'acquisition de matériel génétique d'autres organismes résistants, connue sous le nom d'évolution horizontale. L'évolution horizontale se produit via des mécanismes tels que la conjugaison qui implique un contact de cellule à cellule, la transduction dans laquelle un virus transfère le gène d'une bactérie à l'autre et enfin la transformation dans laquelle une bactérie résistante libère la portion d'ADN dans l'environnement qui devient un intermédiaire entre deux bactéries (Figure 2.6).

2.5 Coût biologique associé à la résistance [2]

Une pression de sélection est une contrainte environnementale qui va "pousser" une espèce à évoluer dans une direction donnée. Par exemple, l'utilisation massive d'antibiotiques est une pression de sélection qui pousse les bactéries à devenir résistantes. Quand la pression de sélection liée à un antibiotique disparaît les modifications de bagage génétique de la bactérie ayant conduit à une résistance à l'antibiotique peuvent entraîner pour la bactérie un coût biologique, c'est à dire une réduction de sa compétitivité, et donc de sa fitness.

Dans ce contexte de la résistance, le coût biologique bactérien a été étudié selon deux points de vue en fonction de l'échelle considérée :

- ★ D'un point de vue microbiologique, le « fitness » est caractérisé par la vitesse de croissance d'une colonie dans un environnement donné . Le coût en « fitness » est souvent exprimé comme le rapport des taux de croissance bactérienne observés *in vitro*⁶ ou en modèle animal.
- ★ D'un point de vue épidémiologique, le « fitness » correspond à une capacité plus ou moins forte, pour une souche donnée colonisant un individu, d'être transmise à d'autres individus dans un environnement donné. On parle également de « fitness » épidémique des souches.

2.6 La résistance aux antibiotiques, un problème majeur de santé publique [20, 8]

La résistance aux antibiotiques, qui fait pour la première fois l'objet d'une réunion de dirigeants mondiaux à New York, est devenue une préoccupation majeure en termes de santé publique : l'introduction de tout nouvel antibiotique est suivie peu après par l'émergence d'isolats bactériens résistants en clinique.

Les bactéries résistantes les plus fréquentes sont le staphylocoque doré et les entérobactéries responsables d'infections nosocomiales graves.

La résistance aux antibiotiques concerne aussi la pneumonie, la dysenterie, les infections urinaires et les maladies sexuellement transmissibles (chlamydie, gonorrhée et syphilis), ainsi que la tuberculose, avec 480.000 personnes atteintes d'une forme résistante aux antibiotiques chaque année, selon l'ONU.

5. *Pseudomonas aeruginosa*, autrement connu sous le nom de bacille pyocyanique, bacille du pus bleu ou pyo, est une bactérie gram-négative du genre *Pseudomonas*.

6. *In vitro* : se dit des réactions chimiques, physiques, immunologiques ou de toutes les expériences et recherches pratiquées au laboratoire, en dehors d'un organisme vivant.

Actuellement, on estime que la résistance aux antibiotiques est responsable de 700.000 morts par année dans le monde, dont 23.000 aux États-Unis et 13.000 en France.

Ce phénomène de résistance pourrait causer dix millions de décès par an d'ici à 2050, selon une étude britannique récente, soit autant que le nombre des victimes du cancer. Pour plus information voir (Figure (2.7)).

Les conséquences sont aussi économiques, en particulier dans les pays à bas revenus.

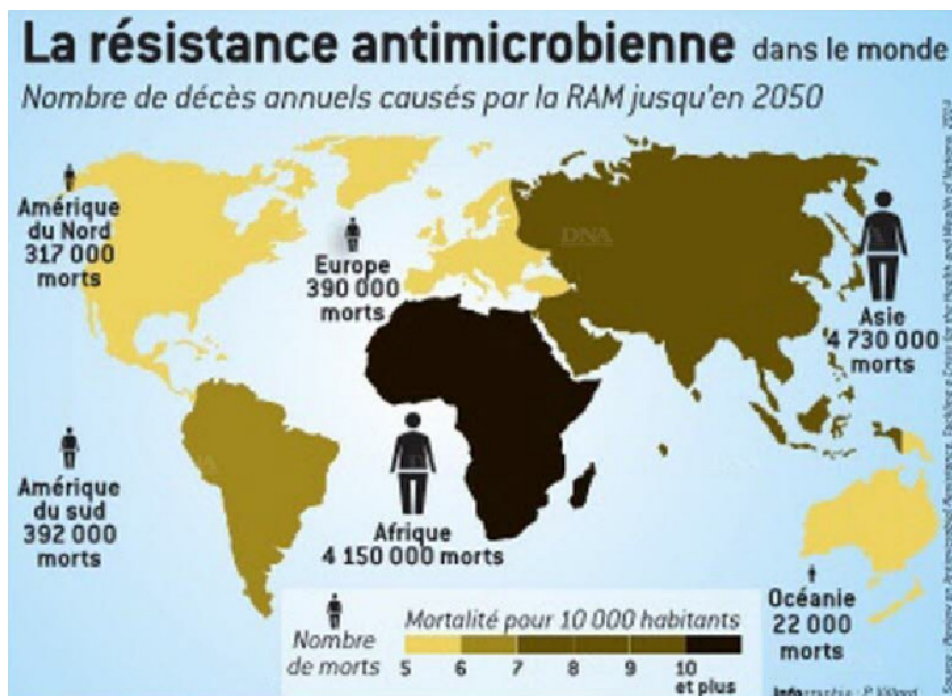


FIGURE 2.7 – Nombre de décès annuels causés par la résistance aux antimicrobiens (RAM) prédit jusqu'en 2050 [8]

Chapitre 3

Analyse d'un modèle mathématique des bactéries exposées à plusieurs antibiotiques et les interodions avec les cellules immunitaires

Dans ce chapitre, on développe l'article [1] citée dans les références qui décrit la dynamique des bactéries exposées à plusieurs antibiotiques. On présente un modèle d'équations différentielles qui se compose de $n + 3$ éléments en interaction :

- Population des bactéries sensibles aux antibiotiques notée S ,
- Population des bactéries résistantes aux antibiotiques R ,
- Cellules immunitaires, par exemple phagocytes P ,
- Concentrations de i -ème antibiotique A_i , pour $i = 1, \dots, n$.

Dans la suite, nous allons étudier le comportement de la solution on commence par le calcul des points d'équilibre ainsi que la stabilité locale et globale de ces points et pour confirmer nos résultats on va réaliser des simulations numériques.

3.1 Formulation du modèle

On suppose que les bactéries sensibles et résistantes suivent une croissance logistique avec une capacité limite K , ceci est dû à la limitation des ressources. La résistance d'une bactérie à un antibiotique pourrait engendrer un coût, dans ce cas le taux de croissance de la souche résistante est plus petit que le taux de croissance des bactéries sensibles défini par $(1 - c)\beta_S$. De même, en utilisant un terme de style logistique, les cellules immunitaires sont recrutées dans la région d'infection à un taux k et la capacité de charge de celles-ci est ω .

Lors de l'administration du i ème antibiotique, un certain nombre de bactéries résistantes à ceci peuvent être montrées en raison des mutations des bactéries sensibles exposées à tel antibiotique, cette situation est modélisée par le terme $\bar{\alpha}_i A_i S$ où $\bar{\alpha}_i$ est le taux de mutation des bactéries sensibles dues à l'exposition à l'antibiotique i . Les bactéries sensibles meurent également en raison de l'action des antibiotiques et nous avons supposé que cette situation dans le modèle est définie par le terme $\bar{d}_i A_i S$ où \bar{d}_i est le taux de mortalité des bactéries sensibles en raison de l'exposition à l'antibiotique.

Les bactéries sensibles et résistantes ont des taux de mortalité par les cellules immunitaires donné par λ .

Enfin, la i ème concentration d'antibiotique est fournie à un rythme constant δ_i et est absorbée à μ_i .

Paramètres	Description
K	Capacité d'accueil
β_S	Taux de croissance des bactéries sensibles
$(1-c)\beta_S$, $0 < c < 1$	Taux de croissance des bactéries résistantes
$\bar{\alpha}_i$	Taux des bactéries sensibles tuées par l'antibiotique A_i
λ	Taux de mortalité des bactéries par les cellules immunitaires
k	Taux de recrutement des cellules immunitaires
ω	Capacité d'accueil des cellules immunitaires
\bar{d}_i	Taux de mortalité des bactéries sensibles par antibiotique
δ_i	Taux suivant lequel l'antibiotique est introduit dans le corps
μ_i	Taux d'absorption d'antibiotique dans le corps

TABLE 3.1 – Paramètres du modèle

Sous ces hypothèses, on obtient le système suivant :

$$\frac{dS}{dt} = \beta_S S \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) - \lambda SP - S \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i A_i - S \sum_{i=1}^n \bar{d}_i A_i \quad (3.1)$$

$$\frac{dR}{dt} = (1-c)\beta_S R \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) - \lambda RP + S \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i A_i \quad (3.2)$$

$$\frac{dP}{dt} = kP \left(1 - \frac{P}{\omega(S+R)}\right) \quad (3.3)$$

$$\frac{dA_i}{dt} = \delta_i - \mu_i A_i, \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (3.4)$$

Les paramètres sont donnés dans le Tableau 3.1.

Pour réduire le nombre de paramètres, on propose le changement de variables suivant :

$$s = \frac{S}{K}, \quad r = \frac{R}{K}, \quad p = \frac{P}{\omega K}, \quad a_i = \frac{A_i}{\frac{\delta_i}{\mu_i}}.$$

On commence d'abord par l'équation (3.1)

$$\frac{dS}{dt} = \beta_S S \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) - \lambda SP - S \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i A_i - S \sum_{i=1}^n \bar{d}_i A_i.$$

Ensuite,

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{S}{K} \right) = \beta_S \frac{S}{K} \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) - \frac{\lambda}{K} SP - \frac{S}{K} \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i A_i - \frac{S}{K} \sum_{i=1}^n \bar{d}_i A_i.$$

Ce qui donne,

$$\frac{ds}{dt} = \beta_s s (1 - (s+r)) - \lambda s p - s \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i A_i - s \sum_{i=1}^n \bar{d}_i A_i.$$

Alors,

$$\frac{ds}{dt} = \beta_s s (1 - (s+r)) - \lambda s p \omega K - s \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i \frac{\delta_i}{\mu_i} a_i - s \sum_{i=1}^n \bar{d}_i \frac{\delta_i}{\mu_i} a_i.$$

Ainsi,

$$\frac{ds}{dt} = \beta_s s(1 - (s + r)) - \eta sp - s \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) a_i,$$

où,

$$\alpha_i = \bar{\alpha}_i \left(\frac{\delta_i}{\mu_i} \right), \quad d_i = \bar{d}_i \left(\frac{\delta_i}{\mu_i} \right) \quad \text{et} \quad \eta = \lambda \omega K.$$

Ensuite l'équation (3.2)

$$\frac{dR}{dt} = (1 - c) \beta_S R \left(1 - \frac{S + R}{K} \right) - \lambda RP + S \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i A_i.$$

Après,

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{R}{K} \right) = \frac{(1 - c)}{K} \beta_S R \left(1 - \frac{S + R}{K} \right) - \frac{\lambda}{K} PR + \frac{S}{K} \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i A_i.$$

Ce qui donne

$$\frac{dr}{dt} = (1 - c) \beta_S r(1 - (s + r)) - \lambda r P + s \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i A_i.$$

Alors,

$$\frac{dr}{dt} = (1 - c) \beta_S r(1 - (s + r)) - \lambda r p \omega K + s \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i \frac{\delta_i}{\mu_i} a_i.$$

Donc,

$$\frac{dr}{dt} = \beta_r r(1 - (s + r)) - \lambda r p \omega K + s \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i \frac{\delta_i}{\mu_i} a_i.$$

Ainsi,

$$\frac{dr}{dt} = \beta_r r(1 - (s + r)) - \eta r p + s \sum_{i=1}^n \alpha_i a_i,$$

où,

$$\beta_r = (1 - c) \beta_S.$$

Après on normalise l'équation (3.3). De la même façon, on obtient

$$\frac{dp}{dt} = kp \left(1 - \frac{p}{s + r} \right).$$

Enfin, La dernière équation (3.4) par le même calcul que précédemment, on a

$$\frac{da_i}{dt} = \mu_i(1 - a_i), \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Avec les nouvelles variables le système normalisé est donné comme suit

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= \beta_s s(1 - (s + r)) - \eta sp - s \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) a_i = f_1(s, r, p, a_1, \dots, a_n) \\ \frac{dr}{dt} &= \beta_r r(1 - (s + r)) - \eta r p + s \sum_{i=1}^n \alpha_i a_i = f_2(s, r, p, a_1, \dots, a_n) \\ \frac{dp}{dt} &= kp \left(1 - \frac{p}{s + r} \right) = f_3(s, r, p, a_1, \dots, a_n) \\ \frac{da_i}{dt} &= \mu_i(1 - a_i) = g_i(s, r, p, a_1, \dots, a_n), \quad i = 1, 2, \dots, n \end{aligned} \tag{3.5}$$

où,

$$\alpha_i = \bar{\alpha}_i \left(\frac{\delta_i}{\mu_i} \right), \quad d_i = \bar{d}_i \left(\frac{\delta_i}{\mu_i} \right), \quad \beta_r = (1 - c)\beta_S \text{ et } \eta = \lambda\omega K.$$

3.2 Positivité et bornitude des solutions

Dans la pratique, on s'intéresse seulement à des solutions positives bornées. On va démontrer que la région Ω définie par

$$\Omega = \{(s, r, p, a_1, a_2, \dots, a_n) \in \mathbb{R}^{n+3} : 0 \leq s, r, 0 \leq p \leq s + r \leq 1, 0 \leq a_i \leq 1, i = 1, 2, \dots, n\} \quad (3.6)$$

est positivement invariante c'est à dire, le champ de vecteurs du système (3.5) reste dans Ω s'il commence dans Ω .

Théorème 12 :

Pour toute condition initiale $(s(0), r(0), p(0), a_1(0), \dots, a_n(0)) \in \Omega$, Le système (3.5) admet une solution unique $(s(t), r(t), p(t), a_1(t), \dots, a_n(t))$ dans Ω .

Démonstration :

L'unicité de la solution locale découle du fait que $f = (f_1, f_2, f_3, g_1, \dots, g_n)$ est une fonction de classe C^1 donc elle est Lipschitzienne (voir le Théorème 1).

En utilisant la Proposition 1 on montre que notre solution est positive.

$$\begin{aligned} f_1(0, r \geq 0, p \geq 0, a_1 \geq 0, \dots, a_n \geq 0) &= 0 \geq 0 \Rightarrow s \geq 0, \\ f_2(s \geq 0, 0, p \geq 0, a_1 \geq 0, \dots, a_n \geq 0) &= s \sum_{i=1}^n \alpha_i a_i \geq 0 \Rightarrow r \geq 0, \\ f_3(s \geq 0, r \geq 0, 0, a_1 \geq 0, \dots, a_n \geq 0) &= 0 \geq 0 \Rightarrow p \geq 0, \\ g_1(s \geq 0, r \geq 0, p \geq 0, 0, a_2 \geq 0, \dots, a_n \geq 0) &= \mu_1 \geq 0 \Rightarrow a_1 \geq 0, \\ &\vdots \\ g_n(s \geq 0, r \geq 0, p \geq 0, a_1 \geq 0, \dots, a_{n-1} \geq 0, 0) &= \mu_n \geq 0 \Rightarrow a_n \geq 0. \end{aligned}$$

En utilisant une technique introduite dans l'article [4]. A partir de deux premières équations de (3.5) on obtient

$$\begin{aligned} \frac{d(s+r)}{dt} &= (\beta_S s + \beta_r r)(1 - (s+r)) - \eta p(s+r) - s \sum_{i=1}^n d_i a_i \\ &\leq (\beta_S s + \beta_r r)(1 - (s+r)) \\ &\leq c(s+r)(1 - (s+r)), \end{aligned} \quad (3.7)$$

où

$$c = \begin{cases} \beta_S & \text{si } s+r \leq 1; \\ \beta_r & \text{si } s+r > 1. \end{cases}$$

A partir de l'inégalité (3.7) on conclut que $s(t) + r(t) \leq 1$ pour tout $t \geq 0$. Ensuite, on résout l'équation suivante par la méthode de facteur intégrant

$$\dot{a}_i + \mu_i a_i = \mu_i.$$

La solution de cette équation est

$$a_i(t) = 1 + (a_i(0) - 1) \exp(-\mu_i t), \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Ce qui implique,

$$a_i(t) \leq \begin{cases} 1 & \text{si } a_i(0) \leq 1; \\ a_i(0) & \text{si } a_i(0) > 1. \end{cases}$$

On obtient que,

$$a_i(t) \leq \max(a_i(0), 1).$$

Ainsi, on trouve

$$a_i(0) \leq 1 \Rightarrow a_i(t) \leq 1, \quad \forall t \geq 0.$$

Soit $s + r = u$ avec u est une constante dans \mathbb{R}^* . On remplace dans la troisième équation du système (3.5), on aura

$$\dot{p} = kp \left(1 - \frac{p}{s+r} \right) = kp - \frac{k}{u} p^2.$$

Ce qui donne,

$$\dot{p} - kp = -\frac{k}{u} p^2.$$

On peut résoudre cette dernière équation par la méthode de Bernoulli. Posons

$$y = \frac{1}{p}.$$

Ce qui donne,

$$\dot{y} = -\frac{\dot{p}}{p^2}.$$

L'équation devient après division par p^2

$$\dot{y} + ky = \frac{k}{u}.$$

On résoud cette dernière équation par le facteur intégrant, on obtient

$$y(t) = \frac{(1 + cu \exp(-kt))}{u}.$$

Ainsi,

$$p(t) = \frac{up(0) \exp(kt)}{p(0) \exp(kt) + u - p(0)},$$

$$p(0) \leq s(0) + r(0) = u \Rightarrow p(0) \exp(kt) + u - p(0) \geq p(0) \exp(kt).$$

Ce qui implique que

$$p(t) \leq \frac{up(0) \exp(kt)}{p(0) \exp(kt)} = u = s(t) + r(t).$$

Comme $s(t) + r(t) \leq 1$, alors

$$p(t) \leq s(t) + r(t) \leq 1 \quad \forall t \geq 0.$$

Ainsi on trouve

$$p(0) \leq s(0) + r(0) \Rightarrow p(t) \leq s(t) + r(t) \leq 1, \quad \forall t \geq 0.$$

En conclusion, les solution qui partent de Ω restent dans la région Ω pour tout $t \geq 0$.

3.3 Étude qualitative du modèle

Dans cette section on va chercher les points d'équilibre et on va étudier leurs stabilités locales et globales.

3.3.1 Points d'équilibre

Les équilibres du système (3.5) sont donnés par les solutions du système des équations algébriques suivantes :

$$\begin{aligned}
 \beta_S s(1 - (s + r)) - \eta s p - s \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) a_i &= 0 \\
 \beta_r r(1 - (s + r)) - \eta r p + s \sum_{i=1}^n \alpha_i a_i &= 0 \\
 kp \left(1 - \frac{p}{s + r}\right) &= 0 \\
 \mu_i(1 - a_i) &= 0, \quad i = 1, 2, \dots, n
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

A partir des dernières n équations du système (3.8) nous avons

$$\mu_i(1 - a_i) = 0.$$

Ce qui implique

$$a_i = 1, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Par conséquent, le système (3.8) se transforme comme suit :

$$\begin{aligned}
 \beta_S s(1 - (s + r)) - \eta s p - s \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) &= 0 \\
 \beta_r r(1 - (s + r)) - \eta r p + s \sum_{i=1}^n \alpha_i &= 0 \\
 kp \left(1 - \frac{p}{s + r}\right) &= 0
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

A partir de la dernière équation du système (3.9) on obtient $p = 0$ ou $p = s + r$. Si $p = 0$, en remplaçant dans le système (3.9) on obtient,

$$s(\beta_S(1 - (s + r)) - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)) = 0 \tag{3.10}$$

$$\beta_r r(1 - (s + r)) + s \sum_{i=1}^n \alpha_i = 0 \tag{3.11}$$

De (3.10) on a

$$s = 0 \text{ ou } \beta_S(1 - (s + r)) = \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i).$$

Ensuite si $s = 0$, (3.11) donne $r = 0$ ou $r = 1$. Donc, on obtient deux équilibres

$$E_0 = (0, 0, 0, 1, \dots, 1), \quad E_1 = (0, 1, 0, 1, \dots, 1).$$

Si

$$\beta_S(1 - (s + r)) = \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i).$$

Alors,

$$r = 1 - s - \frac{\sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S}.$$

On remplace dans l'équation de (3.11), on aura

$$\beta_r \left(1 - s - \frac{\sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S} \right) \frac{\sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S} + s \sum_{i=1}^n \alpha_i = 0.$$

Ce qui donne

$$\frac{\beta_r}{\beta_S} \left(\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) \right) \frac{\sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S} + \frac{s}{\beta_S} \left(\beta_S \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) \right) = 0.$$

Ainsi,

$$s = - \frac{\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)} \frac{\beta_r}{\beta_S} \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i).$$

D'autre part,

$$r = 1 - s - \frac{\sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S}.$$

Ensuite,

$$r = \frac{(\beta_S \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i))(\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)) + \beta_r \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)(\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i))}{\beta_S(\beta_S \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i))}.$$

Ce qui implique

$$r = \frac{\beta_S \sum_{i=1}^n \alpha_i (\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i))}{\beta_S(\beta_S \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i))}.$$

Ce qui donne

$$r = \frac{\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)} \sum_{i=1}^n \alpha_i.$$

Ainsi, on obtient

$$E' = \left(- \frac{\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)} \frac{\beta_r}{\beta_S} \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i), \frac{\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)} \sum_{i=1}^n \alpha_i, 0, 1, \dots, 1 \right) = (\bar{s}, \bar{r}, \bar{p}, 1, \dots, 1).$$

On remarque que \bar{s} et \bar{r} sont de signes opposés alors E' n'est pas dans Ω .

Si $p = s + r$. On remplace dans la première et la deuxième équation de (3.8), on obtient

$$s[\beta_S(1 - (s + r)) - \eta(s + r) - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)] = 0 \quad (3.12)$$

$$\beta_r r(1 - (s + r)) - \eta r(s + r) + s \sum_{i=1}^n \alpha_i = 0 \quad (3.13)$$

De (3.12) on a,

$$s = 0 \text{ ou } \beta_S(1 - (s + r)) - \eta(s + r) - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) = 0.$$

Si $s = 0$ de (3.13) on a

$$r(\beta_r(1 - r) - \eta r) = 0.$$

Ce qui implique

$$r = 0 \text{ ou } r = \frac{\beta_r}{\beta_r + \eta}.$$

Si $r = 0$, on obtient le point d'équilibre

$$E_0 = (0, 0, 0, 1, \dots, 1).$$

Si $r = \frac{\beta_r}{\beta_r + \eta}$, on a le point d'équilibre

$$E_2 = \left(0, \frac{\beta_r}{\beta_r + \eta}, \frac{\beta_r}{\beta_r + \eta}, 1, \dots, 1 \right).$$

Ensuite, si

$$\beta_S(1 - (s + r)) - \eta(s + r) - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) = 0.$$

Ce qui implique

$$\beta_S - \beta_S(s + r) - \eta(s + r) - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) = 0.$$

Ce qui donne

$$\beta_S - (\beta_S + \eta)(s + r) - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) = 0.$$

Ainsi,

$$s + r = \frac{\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S + \eta} = p.$$

On pose

$$A = \frac{\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S + \eta}.$$

On obtient

$$p = A.$$

De (3.13) on a

$$\beta_r r(1 - p) - \eta r p + s \sum_{i=1}^n \alpha_i = 0.$$

Ce qui donne,

$$\begin{aligned} s &= \frac{\beta_r r(p - 1) + \eta r p}{\sum_{i=1}^n \alpha_i}. \\ s &= \frac{r(\beta_r(p - 1) + \eta p)}{\sum_{i=1}^n \alpha_i}. \end{aligned} \tag{3.14}$$

On a $s + r = p$. On remplace s et p par leurs valeurs, on aura

$$\frac{r(\beta_r(p - 1) + \eta p)}{\sum_{i=1}^n \alpha_i} + r = \frac{\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S + \eta}.$$

Ce qui donne

$$\frac{r(\beta_r(p - 1) + \eta p + \sum_{i=1}^n \alpha_i)}{\sum_{i=1}^n \alpha_i} = \frac{\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S + \eta}.$$

Ce qui implique

$$r = p \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i}{\beta_r(p - 1) + \eta p + \sum_{i=1}^n \alpha_i}.$$

Ainsi,

$$r = -p \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i}{\beta_r(1-p) - \eta p - \sum_{i=1}^n \alpha_i}.$$

De (3.14) on a

$$s = -p \frac{\beta_r(p-1) + \eta p}{\beta_r(1-p) - \eta p - \sum_{i=1}^n \alpha_i}.$$

Ce qui donne

$$s = p \frac{\beta_r(1-p) - \eta p}{\beta_r(1-p) - \eta p - \sum_{i=1}^n \alpha_i}.$$

Ce qui implique

$$s = p \frac{\beta_r - p(\beta_r + \eta)}{\beta_r(1-p) - \eta p - \sum_{i=1}^n \alpha_i}.$$

Ainsi, on obtient le point d'équilibre E_3 qui est donné comme suit

$$E_3 = (\bar{s}, \bar{r}, \bar{p}, 1, \dots, 1) = \left(\bar{p} \frac{\beta_r - \bar{p}(\beta_r + \eta)}{\beta_r(1-\bar{p}) - \eta \bar{p} - \sum_{i=1}^n \alpha_i}, -\bar{p} \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i}{\beta_r(1-\bar{p}) - \eta \bar{p} - \sum_{i=1}^n \alpha_i}, \bar{p}, 1, \dots, 1 \right).$$

On remarque que

$$\bar{s} = \bar{p} \frac{\beta_r - \bar{p}(\beta_r + \eta)}{\beta_r(1-\bar{p}) - \eta \bar{p} - \sum_{i=1}^n \alpha_i},$$

donc on peut écrire \bar{s} comme suit

$$\bar{s} = A \frac{(\beta_r + \eta) \left(\bar{p} - \frac{\beta_r}{\beta_r + \eta} \right)}{(\beta_r + \eta) \left(\bar{p} - \frac{\beta_r}{\beta_r + \eta} + \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i}{\beta_r + \eta} \right)}.$$

On pose

$$B = \frac{\beta_r}{\beta_r + \eta}, C = \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i}{\beta_r + \eta},$$

on obtient

$$\bar{s} = A \frac{A - B}{A - B + C},$$

$$\bar{r} = \bar{p} \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i}{\beta_r(p-1) - \eta p + \sum_{i=1}^n \alpha_i} \Rightarrow \bar{r} = A \frac{(\beta_r + \eta) \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i}{\beta_r + \eta}}{(\beta_r + \eta) \left(A - \frac{\beta_r}{\beta_r + \eta} + \frac{\sum_{i=1}^n \alpha_i}{\beta_r + \eta} \right)}.$$

On obtient

$$\bar{r} = A \frac{C}{A - B + C}.$$

Enfin, on trouve le point d'équilibre E_3 définie par

$$E_3 = \left(A \frac{A - B}{A - B + C}, A \frac{C}{A - B + C}, A, 1, \dots, 1 \right).$$

$$\beta_r - \bar{p}(\beta_r + \eta) < 0 \tag{3.15}$$

Si, $\beta_r - \bar{p}(\beta_r + \eta) < 0$ on a,

$$\beta_r < \bar{p}(\beta_r + \eta).$$

Ce qui est équivalent

$$\bar{p} > \frac{\beta_r}{\beta_r + \eta}.$$

Ce qui est équivalent

$$A > B.$$

Si la condition (3.15) est vérifiée on aura

$$\bar{s} > 0 \text{ et } \bar{r} > 0 \text{ et comme } \bar{s} + \bar{r} = \bar{p} \Rightarrow \bar{p} \leq \bar{s} + \bar{r}.$$

On déduit que

$$E_3 \in \Omega \Leftrightarrow A > B.$$

On obtient les points d'équilibre du système (3.5) dans Ω sont :

$$\begin{aligned} E_0 &= (0, 0, 0, 1, \dots, 1), \\ E_1 &= (0, 1, 0, 1, \dots, 1), \\ E_2 &= (0, B, B, 1, \dots, 1), \\ E_3 &= \left(A \frac{A-B}{A-B+C}, A \frac{C}{A-B+C}, A, 1, \dots, 1 \right), \text{ où } A > B. \end{aligned}$$

3.3.2 Stabilité des points d'équilibre

La stabilité locale

Dans la suite on va étudier la stabilité locale des équilibres. Tout d'abord, on calcule la jacobienne associée au système (3.5).

$$J(E) = \begin{pmatrix} \xi_1 & -\beta_S s & -\eta s & -s(\alpha_1 + d_1) & \dots & -s(\alpha_n + d_n) \\ \sum_{i=1}^n \alpha_i a_i - \beta_r r & \xi_2 & -\eta r & s\alpha_1 & \dots & s\alpha_n \\ \frac{kp^2}{(s+r)^2} & \frac{kp^2}{(s+r)^2} & k - \frac{2kp}{s+r} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_n \end{pmatrix}.$$

Où,

$$\xi_1 = \beta_S - 2\beta_S s - \beta_S r - \eta p - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) a_i,$$

et

$$\xi_2 = \beta_r - \beta_r s - 2\beta_r r - \eta p.$$

La matrice jacobienne au point E_0 est donnée par

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} \beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \sum_{i=1}^n \alpha_i & \beta_r & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_n \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres de la matrice $J(E_0)$ sont :

$$\lambda_{0,1} = \beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i), \lambda_{0,2} = \beta_r > 0.$$

On utilise le Théorème 5, le point d'équilibre E_0 est instable.
La matrice jacobienne évaluée au point E_1 est donnée comme suit

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -\sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r & -\beta_r & -\eta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_n \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres de la matrice $J(E_1)$ sont :

$$\lambda_{1,1} = -\sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i), \lambda_{1,2} = k > 0.$$

Grâce au Théorème 5, le point d'équilibre E_1 est instable.
La matrice jacobienne au point E_2 est donnée comme suit

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} \beta_S - \beta_S B - \eta B - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r B & \beta_r - 2\beta_r B - \eta B & -\eta B & 0 & 0 & 0 \\ k & k & -k & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_n \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres de la matrice $J(E_2)$ sont

$$\lambda_{2,i+3} = -\mu_i < 0, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Les valeurs propres qui restent sont déterminées à partir de la matrice suivante

$$F = \begin{pmatrix} \beta_S - (\beta_S + \eta)B - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) & 0 & 0 \\ \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r B & -\beta_r B & -\eta B \\ k & k & -k \end{pmatrix}.$$

L'équation caractéristique de F est

$$[(\beta_S - (\beta_S + \eta)B - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)) - \lambda][\lambda^2 + \lambda(k + \beta_r B) + k\beta_r B + k\eta B] = 0.$$

L'une des ses valeurs propres de F est :

$$\lambda_{2,1} = \beta_S - (\beta_S + \eta)B - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i).$$

Les valeurs propres $\lambda_{2,2}$, $\lambda_{2,3}$ sont obtenues en résolvant l'équation suivante :

$$\lambda^2 + \lambda(k + \beta_r B) + k\beta_r B + k\eta B = 0.$$

Grâce au Théorèmes 6

$$Re(\lambda_{2,2}) < 0 \text{ et } Re(\lambda_{2,3}) < 0$$

$$\lambda_{2,1} = \beta_S - (\beta_S + \eta)B - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) = (\beta_S + \eta) \frac{\beta_S - \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i)}{\beta_S + \eta B} = (A - B)(\beta_S + \eta).$$

On déduit que,

$$\lambda_{2,1} < 0 \Leftrightarrow A < B.$$

Si $A < B$. En raison de Théorème 4, le point d'équilibre E_2 localement asymptotiquement stable.

Soit $B < A$. Alors le point d'équilibre E_3 est révélé dans Ω . La matrice Jacobienne pour E_3 est la suivante

$$J(E_3) = \begin{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_S - 2\beta_S\bar{S} - \\ \beta_S\bar{r} - \eta\bar{p} - \\ \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) \end{pmatrix} & -\beta_S\bar{s} & -\eta\bar{s} & -\bar{s}(\alpha_1 + d_1) & \dots & -\bar{s}(\alpha_n + d_n) \\ \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r\bar{r} & \begin{pmatrix} \beta_r - \beta_r\bar{s} - \\ 2\beta_r\bar{r} - \eta\bar{p} \end{pmatrix} & -\eta\bar{r} & \bar{s}\alpha_1 & \dots & \bar{s}\alpha_n \\ k & k & -k & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\mu_n \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres de la matrice $J(E_3)$ sont

$$\lambda_{3,i+3} = -\mu_i < 0, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Les trois valeurs propres restantes sont trouvées à partir de la matrice suivante

$$G = \begin{pmatrix} -\beta_S\bar{s} & -\beta_S\bar{s} & -\eta\bar{s} \\ \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r\bar{r} & -\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r\bar{r} & -\eta\bar{r} \\ k & k & -k \end{pmatrix}.$$

Le polynôme caractéristique de la matrice G est donné comme suit

$$P_G(\lambda) = \begin{vmatrix} -\beta_S\bar{s} - \lambda & -\beta_S\bar{s} & -\eta\bar{s} \\ \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r\bar{r} & -\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r\bar{r} - \lambda & -\eta\bar{r} \\ k & k & -k - \lambda \end{vmatrix}.$$

$$\begin{aligned} P_G(\lambda) &= -(\beta_S\bar{s} + \lambda) \left[\left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r\bar{r} + \lambda \right) (k + \lambda + \eta\bar{r}k) \right] + \beta_S\bar{s} \left[(\beta_r\bar{r} - \sum_{i=1}^n \alpha_i) - (k + \lambda) \right. \\ &\quad \left. + \eta\bar{r}k \right] - \eta\bar{s} \left[k \left(\sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r\bar{r} \right) + k \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r\bar{r} + \lambda \right) \right]. \end{aligned}$$

Ensuite,

$$\begin{aligned} P_G(\lambda) &= -(\beta_S\bar{s} + \lambda) \left[k \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r\bar{r} \right) + \lambda \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r\bar{r} \right) + k\lambda + \lambda^2 + \eta\bar{r}k \right] + \beta_S\bar{s} \left[k(\beta_r\bar{r} \right. \\ &\quad \left. - \sum_{i=1}^n \alpha_i) + \lambda(\beta_r\bar{r} - \sum_{i=1}^n \alpha_i) + \eta\bar{r}k \right] - \eta\bar{s} \left[k \left(\sum_{i=1}^n \alpha_i - \beta_r\bar{r} \right) + k \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r\bar{r} \right) + \lambda k \right]. \end{aligned}$$

Alors,

$$\begin{aligned} P_G(\lambda) &= \lambda^3 + \lambda^2 \left[\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + k + \beta_r\bar{r} + \beta_S\bar{s} \right] + \lambda \left[k \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r\bar{r} + \beta_S\bar{s} \right) + \eta\bar{r}k + \beta_S\bar{s} \sum_{i=1}^n \alpha_i \left(1 \right. \right. \\ &\quad \left. \left. + \frac{\bar{s}}{\bar{r}} \right) \right] + \beta_S\bar{s}k \sum_{i=1}^n \alpha_i \frac{\bar{p}}{\bar{r}} + \eta\bar{s}k \sum_{i=1}^n \alpha_i \frac{\bar{p}}{\bar{r}}. \end{aligned}$$

Points d'équilibres	Conditions d'existence biologique	Conditions LAS
E_0	toujours existe	instable
E_1	toujours existe	instable
E_2	toujours existe	$A < B$
E_3	$B < A$	Quand il existe

TABLE 3.2 – Conditions d'existence et stabilité des équilibres du système (3.5).

$$a_1 = \frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + k + \beta_r \bar{r} + \beta_S \bar{s},$$

$$a_2 = k \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r \bar{r} + \beta_S \bar{s} \right) + \bar{p} \eta k + \beta_S \bar{s} \sum_{i=1}^n \alpha_i \frac{\bar{p}}{\bar{r}},$$

$$a_3 = \beta_S k \bar{s} \frac{\bar{p}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \eta \bar{s} k \frac{\bar{p}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i,$$

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &= \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i \right) \left[k \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r \bar{r} + \beta_S \bar{s} \right) + \beta_S \bar{s} \frac{\bar{p}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i \right] + \bar{p} \eta k \frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + k \beta_S \bar{s} \frac{\bar{p}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i \\ &+ k \left[\eta \bar{p} k + k \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r \bar{r} + \beta_S \bar{s} \right) \right] - \bar{p} \eta k \frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i - k \beta_S \bar{s} \frac{\bar{p}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i \\ &+ (\beta_r \bar{r} + \beta_S \bar{s}) \left[k \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r \bar{r} + \beta_S \bar{s} \right) + \eta \bar{p} k + \beta_S \bar{s} \frac{\bar{p}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i \right]. \end{aligned}$$

Ce qui donne

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &= \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i \right) \left[k \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r \bar{r} + \beta_S \bar{s} \right) + \beta_S \bar{s} \frac{\bar{p}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i \right] \\ &+ k \left[\eta \bar{p} k + k \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r \bar{r} + \beta_S \bar{s} \right) \right] \\ &+ (\beta_r \bar{r} + \beta_S \bar{s}) \left[k \left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i + \beta_r \bar{r} + \beta_S \bar{s} \right) + \eta \bar{p} k + \beta_S \bar{s} \frac{\bar{p}}{\bar{r}} \sum_{i=1}^n \alpha_i \right]. \end{aligned}$$

De Théorème 6

$$Re(\lambda_{3,1}) < 0, Re(\lambda_{3,2}) < 0 \text{ et } Re(\lambda_{3,3}) < 0.$$

On utilise le Théorème 4 le point d'équilibre E_3 est localement asymptotiquement stable.

Proposition 2 Notons Γ_2 la région localement asymptotiquement stable du point d'équilibre E_2 dans Ω . De même, Γ_3 est pour E_3 . Alors $\Gamma_2 \cap \Gamma_3 = \emptyset$.

Preuve :

Il peut être clairement observé dans le Tableau 3.2.

La stabilité globale

Proposition 3 Si $A < B$ le point d'équilibre $E_2 = (0, B, B, 1, \dots, 1)$ est globalement asymptotiquement stable.

Preuve 1 En remplaçant $s = 0$ et $a_i = 1$ pour $i = 1, 2, \dots, n$ dans le système (3.5), on obtient le système asymptotiquement équivalent (voir la référence [3]) dans la région

$$\Omega_1 = \{(r, p) \in \mathbb{R}^2 : 0 \leq p \leq r \leq 1\} \quad (3.16)$$

donné par

$$\begin{cases} \frac{dr}{dt} = \beta_r r(1-r) - \eta r p = f(r, p), \\ \frac{dp}{dt} = k p \left(1 - \frac{p}{r}\right) = g(r, p). \end{cases} \quad (3.17)$$

Soit la fonction

$$\phi(r, p) = \frac{1}{rp}.$$

Ensuite,

$$\frac{\partial(\phi f)}{\partial r} + \frac{\partial(\phi g)}{\partial p} = \frac{\partial}{\partial r} \left(\frac{\beta_r}{p} (1-r) - \eta \right) + \frac{\partial}{\partial p} \left(\frac{k}{r} \left(1 - \frac{p}{r}\right) \right).$$

Ainsi,

$$\frac{\partial(\phi f)}{\partial r} + \frac{\partial(\phi g)}{\partial p} = - \left(\frac{\beta_r}{p} + \frac{k}{r^2} \right) < 0.$$

On utilise le Théorème 10, le système (3.5) n'a pas d'orbites périodiques contenues à l'intérieur de Ω_1 . En outre, la région Γ_2 citée dans la Proposition 2 n'inclut pas un autre point d'équilibre localement asymptotiquement stable.

Ainsi, par le Théorème 10 et 11, nous avons ce point d'équilibre E_2 est globalement asymptotiquement stable.

Proposition 4 Soit $B < A$ alors

$$\frac{p - \bar{p}}{p} \frac{dp}{dt} < 0. \quad (3.18)$$

Preuve 2 Soit $p < \bar{p}$. Cela montre que p est une fonction croissante et la trajectoire approche asymptotiquement à \bar{p} en augmentant dans Ω . A partir de la troisième équation du système (3.5), on obtient

$$\frac{dp}{dt} = k p \left(1 - \frac{p}{s+r}\right) > 0.$$

En ce sens, nous avons que

$$\frac{p - \bar{p}}{p} \frac{dp}{dt} < 0.$$

Soit $p > \bar{p}$. De la même manière la trajectoire approche asymptotiquement à \bar{p} en diminuant, il est obtenu que

$$\frac{p - \bar{p}}{p} \frac{dp}{dt} < 0.$$

Proposition 5 Soit $A > B$. Si $1 - \bar{r} < s$ et $\frac{A - (1 - \sigma)p}{\sigma} < s + r < \frac{B - (1 - B)p}{B}$, alors le point d'équilibre E_3 est globalement asymptotiquement stable dans la région

$$\Omega_2 = \{(s, r, p) \in \mathbb{R}^3 : 0 < p \leq s + r \leq 1\}.$$

Où

$$\sigma = \frac{\beta_s}{\beta_s + \eta}.$$

Preuve 3 En remplaçant $a_i = 1, i = 1, \dots, n$ dans les trois premières équations du système (3.5) on obtient

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= \beta_S s(1 - (s + r)) - \eta sp - s \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i) \\ \frac{dr}{dt} &= \beta_r r(1 - (s + r)) - \eta rp + s \sum_{i=1}^n \alpha_i \\ \frac{dp}{dt} &= kp \left(1 - \frac{p}{s + r}\right)\end{aligned}\tag{3.19}$$

La première équation de système (3.19) donne

$$\frac{ds}{dt} = \frac{(\beta_S s(1 - (s + r)) - \eta sp - s \sum_{i=1}^n (\alpha_i + d_i))(\beta_S s + \eta)}{(\beta_S s + \eta)}.$$

Donc

$$\frac{ds}{dt} = (\beta_S s + \eta)s \left(A - (s + r)\sigma - p \frac{\eta}{\beta_S s + \eta} \right).$$

Ainsi

$$\frac{ds}{dt} = (\beta_S s + \eta)s(A - (s + r)\sigma - p(1 - \sigma)).$$

Ensuite

$$\frac{dr}{dt} = \frac{(\beta_r r(1 - (s + r)) - \eta rp + s \sum_{i=1}^n \alpha_i)(\beta_r + \eta)}{\beta_r + \eta}.$$

Ce qui implique

$$\frac{dr}{dt} = (\beta_r + \eta)(B(r - r(s + r)) - rp(1 - B) + Cs).$$

Ainsi

$$\frac{dr}{dt} = (\beta_r + \eta)(r(1 - (s + r))B - rp(1 - B) + Cs).$$

Le système (3.19) se transforme comme suit

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= (\beta_S s + \eta)s(A - (s + r)\sigma - p(1 - \sigma)) \\ \frac{dr}{dt} &= (\beta_r + \eta)(r(1 - (s + r))B - rp(1 - B) + Cs) \\ \frac{dp}{dt} &= kp \left(1 - \frac{p}{s + r}\right)\end{aligned}$$

Où $\sigma = \frac{\beta_S}{\beta_S + \eta}$. En outre, il est clair que

$$\sigma > A.$$

Afin de démontrer la stabilité globale de E_3 , nous utilisons la fonction de Liapunov $V : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ définie par

$$V(s, r, p) = c_1 \left(s - \bar{s} - \bar{s} \ln \frac{s}{\bar{s}} \right) + c_2 \left(r - \bar{r} - \bar{r} \ln \frac{r}{\bar{r}} \right) + c_3 \left(p - \bar{p} - \bar{p} \ln \frac{p}{\bar{p}} \right).$$

Ce qui donne

$$\frac{dV}{dt} = \frac{\partial V}{\partial s} \frac{ds}{dt} + \frac{\partial V}{\partial r} \frac{dr}{dt} + \frac{\partial V}{\partial p} \frac{dp}{dt}.$$

Ce qui implique

$$\frac{dV}{dt} = c_1 \frac{s - \bar{s}}{s} \frac{ds}{dt} + c_2 \frac{r - \bar{r}}{r} \frac{dr}{dt} + c_3 \frac{p - \bar{p}}{p} \frac{dp}{dt}.$$

Soit

$$1 - \bar{r} < s.$$

Ce qui donne

$$0 < 1 - \bar{s} - \bar{r} < s - \bar{s}.$$

Ce qui implique

$$s > \bar{s}.$$

D'autre part

$$1 - \bar{r} + r < s + r < 1.$$

Ce qui donne

$$1 - \bar{r} < 1 - r.$$

Ce qui implique

$$\bar{r} > r.$$

Ainsi

$$\bar{s} < s \text{ et } \bar{r} > r. \tag{3.20}$$

Si

$$s + r > \frac{A - (1 - \sigma)p}{\sigma}.$$

Ce qui donne

$$A - (1 - \sigma)p - \sigma(s + r) < 0.$$

Ainsi

$$\frac{ds}{dt} < 0.$$

D'autre part

$$s + r < \frac{B - (1 - B)p}{B}.$$

Ce qui donne

$$(s + r)B < B - (1 - B)p.$$

Ce qui implique

$$B(1 - (s + r)) - (1 - B)p > 0.$$

Ensuite

$$r(1 - (s + r))B - rp(1 - B) + Cs > 0.$$

Ainsi

$$\frac{dr}{dt} > 0.$$

Donc on a

$$\frac{ds}{dt} < 0 \text{ et } \frac{dr}{dt} > 0. \tag{3.21}$$

De (3.20) et (3.21) on obtient

$$\frac{s - \bar{s}}{s} \frac{ds}{dt} < 0 \tag{3.22}$$

$$\frac{r - \bar{r}}{r} \frac{dr}{dt} < 0$$

De (3.18) et (3.22). On obtient que

$$\frac{dV}{dt} < 0.$$

Les paramètres	Le cas(i)	Le cas(ii)
β_S	0.8	0.8
η	0.3	0.3
α_1	0.00008333	0.00008333
d_1	0.325	0.325
α_2	0	0
d_2	0.1895	0.1083
β_r	0.4	0.1
k	0.6	0.6
μ_1	0.06	0.06
μ_2	0.03	0.03

TABLE 3.3 – Valeurs considérées des paramètres du système (3.5)

Ainsi, si

$$1 - \bar{r} < s \text{ et } \frac{A - (1 - \sigma)p}{\sigma} < s + r < \frac{B - (1 - B)p}{B}.$$

En appliquant le principe d'invariance de LaSalle (voir Théorème 9), E_3 est globalement asymptotiquement stable pour le système (3.19) dans Ω_2 et donc pour le système (3.5) dans Ω .

3.4 Simulations numériques

Pour l'état (i) obtenu à partir du Tableau 3.3, l'analyse qualitative du système (3.5) a été confirmée par des simulations numériques dans la Figure 3.2. Ici, il est montré que le point d'équilibre E_2 est globalement asymptotiquement stable.

En outre, les bactéries sensibles à plusieurs antibiotiques au moins pendant 60 jours sont éliminées et les bactéries résistantes et les cellules immunitaires ont la même valeur d'équilibre

$$\frac{\beta_r}{\beta_r + \eta}.$$

Pour l'état (ii) obtenu à partir du Tableau 3.3, l'analyse qualitative du système (3.5) a été confirmée par des simulations numériques sur la Figure 3.1. Dans ce cas, on trouve que E_3 est globalement asymptotiquement stable.

En outre, des bactéries sensibles et résistantes à plusieurs antibiotiques et les cellules du système immunitaire ont des valeurs d'équilibre positives comme dans E_3 .

3.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié un modèle mathématique de résistance bactérienne à plusieurs antibiotiques simultanément.

Le modèle proposé est tout à fait réaliste lorsqu'on le compare avec la complexité du phénomène biologique et il prédit en termes de paramètres A et B .

Le modèle donne deux situations :

- ★ Cas 1 : Si $A < B$, les bactéries sensibles peuvent être éliminées et les bactéries résistantes continuent à survivre en équilibre avec les cellules immunitaires dans l'hôte.
- ★ Cas 2 : Si $A > B$, les bactéries sensibles persistent, le modèle prédit le scénario selon lequel la réponse immunitaire de l'hôte et des antibiotiques n'est pas assez pour les éliminer.

Donc les deux types de bactéries continuent à survivre et à coexister en équilibre avec les cellules immunitaires chez l'hôte.

Selon les résultats de cette analyse, l'infection ne disparaît jamais. En outre, l'infection est poursuivie par des bactéries résistantes, lorsque les antibiotiques appropriés sont utilisés. L'ampleur de l'infection dépend de l'effet du système immunitaire et de plusieurs antibiotiques. Ces

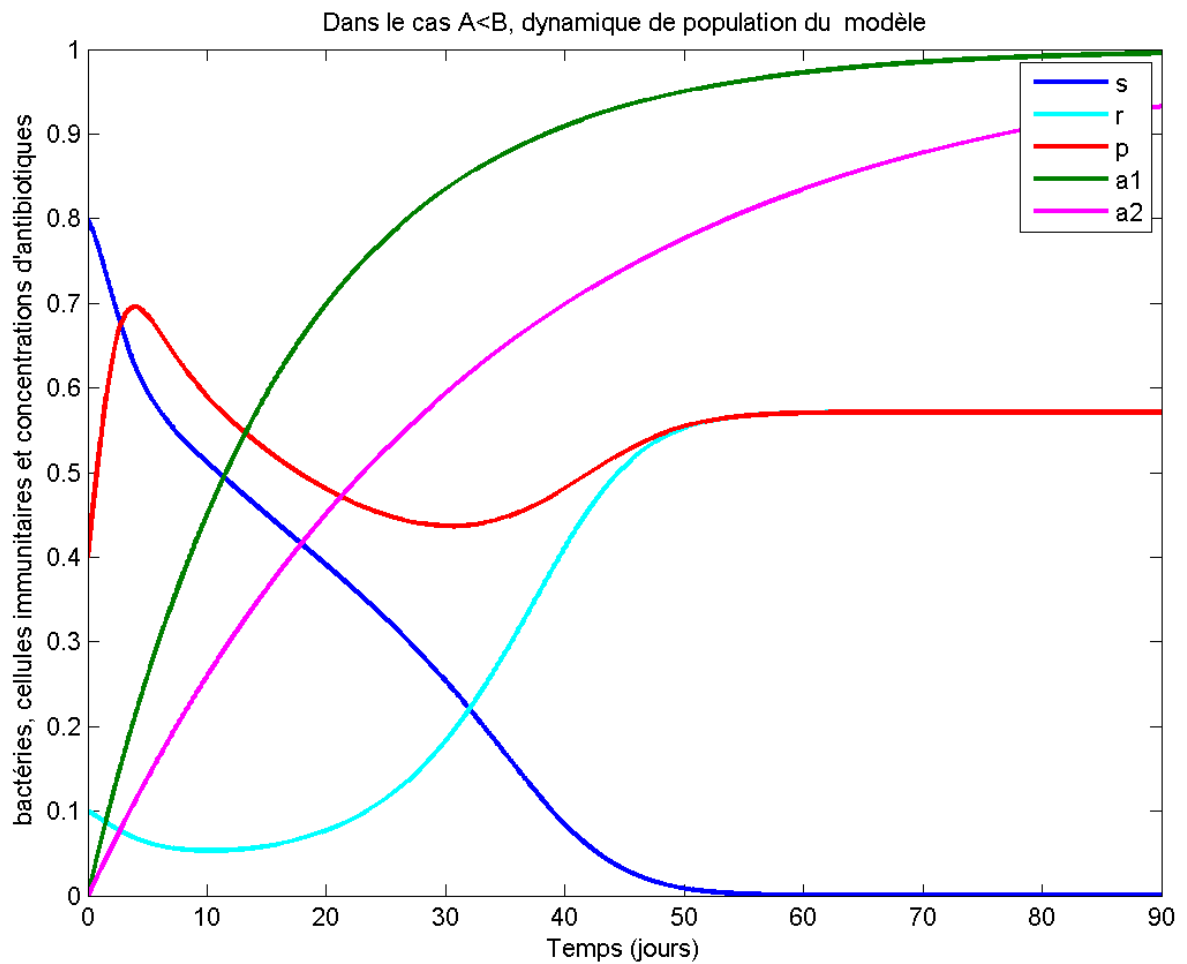


FIGURE 3.1 – Dans le cas de (i) dans le Tableau 3.3, la dynamique de population du modèle

résultats dans notre modèle mettent en évidence le fait que ceux dont la réponse immunitaire contre les infections a diminué, souffrent plus des mêmes infections bactériennes.

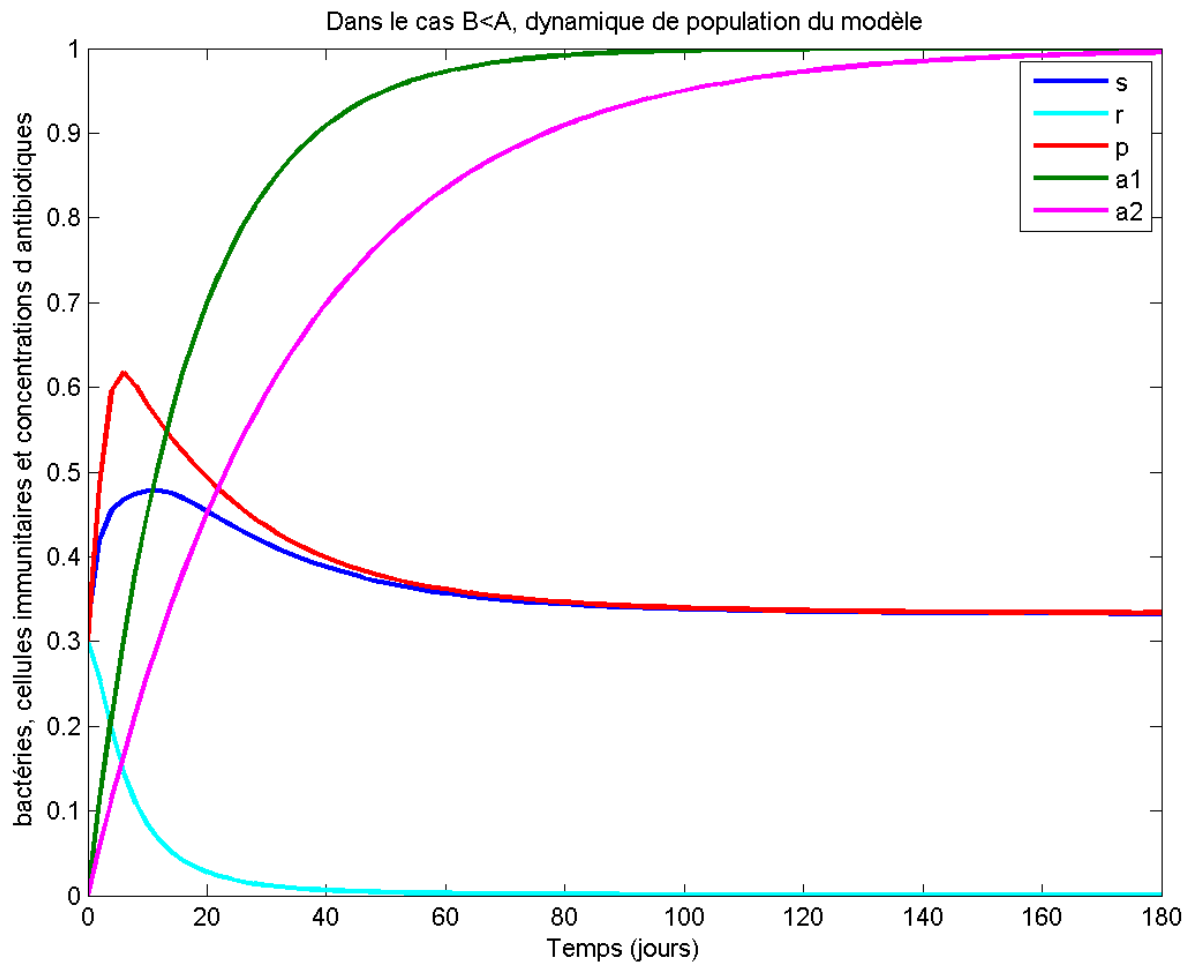


FIGURE 3.2 –
 Dans le cas de (ii) dans le Tableau 3.3, la dynamique de population du modèle

Chapitre 4

Étude d'un modèle mathématique des bactéries résistantes traitées par l'antibiotique est l'anti-virulence

Dans ce chapitre, on développe l'article [11] citée dans les références. On présente un modèle d'équations différentielles qui se compose de cinq éléments en interaction :

- population des bactéries sensibles aux antibiotiques notée s ,
- population des bactéries résistantes aux antibiotiques r ,
- cellules immunitaires, par exemple phagocytes p ,
- concentrations d'antibiotiques A ,
- médicaments anti-virulence d'antibiotiques A^* .

Les phagocytes et les antibiotiques empêchent la croissance bactérienne. L'antibiotique ayant un effet plus important sur les bactéries sensibles que sur les bactéries résistantes c'est à dire en supposant une résistance seulement partielle. Le médicament anti-virulence augmente l'efficacité de la réponse immunitaire afin d'éliminer les bactéries plus naturellement, en travaillant de la même manière sur les bactéries sensibles et résistantes. L'objectif de ce chapitre est de révéler les circonstances dans lesquelles les médicaments anti-virulence peuvent ou non réussir en utilisant l'étude mathématique.

4.1 Formulation du modèle

$s(t)$ et $r(t)$ suivent une croissance logistique avec une capacité limite K . La résistance d'une bactérie à un antibiotique pourrait engendrer un coût, dans ce cas le taux de croissance η_r de la souche résistante est plus petit que le taux de reproduction η_s de la bactérie sensible. De plus, nous incluons un taux d'élimination ψ représentant les mécanismes de clairance physique endogènes de l'organisme.

Le transfert plasmidique se produit entre les bactéries adjacentes, et nous supposons une population bien mélangée, nous représentons cette interaction par une cinétique d'action de masse avec un taux de conjugaison λ proportionnel aux niveaux de bactéries résistantes aux antibiotiques dans la population. Il a également été observé qu'il est possible de perdre le plasmide portant les gènes de résistance et que celui-ci est également incorporé dans le modèle via un taux de réversion constant ρ . Nous supposons que les bactéries sont consommées par les phagocytes (cellules immunitaires) à un taux γ .

En utilisant un terme de style logistique, les phagocytes sont recrutés sur le site d'infection à un taux proportionnel à la quantité de bactéries présentes soumises à une capacité de charge phagocytaire spécifique au site d'infection, on note la capacité maximale des phagocytes par p_{max} . Les bactéries tuent les phagocytes à un taux δ et on considère la clairance naturelle (au taux δ_p).

Paramètres	Description
α	Taux d'élimination de l'antibiotique à des doses distincts
k	Taux d'élimination du médicament anti-virulence
β	Taux de recrutement des phagocytes
p_{max}	Nombre maximum de phagocytes
δ	Taux de mortalité des bactéries par les cellules immunitaire
δ_p	Taux de clairance des phagocytes
η_s	Taux de croissance des bactéries sensibles
$(1 - c)\eta_s$	Taux de croissance des bactéries résistantes ($0 < c < 1$)
K	Capacité d'accueil
μ_s	Effet de l'antibiotique sur les bactéries sensibles
γ	Taux de clairance des bactéries par les phagocytes
ξ	Effet de médicament anti-virulence
λ	Taux de conjugaison
ρ	Taux de réversion
μ_r	Effet de l'antibiotique sur les bactéries résistantes
ψ	Taux d'enlèvement

TABLE 4.1 – Table des paramètres

Le modèle mathématique est donné comme suit :

$$\frac{dA}{dt} = -\alpha A \quad (4.1)$$

$$\frac{dA^*}{dt} = -kA^* \quad (4.2)$$

$$\frac{dp}{dt} = \beta(s + r) \left(1 - \frac{p}{p_{max}}\right) - \delta(s + r)p - \delta_p p \quad (4.3)$$

$$\frac{ds}{dt} = \eta_s s \left(1 - \frac{s + r}{K}\right) - \mu_s A s - (\gamma + \xi A^*) p s - \lambda s r + \rho r - \psi s \quad (4.4)$$

$$\frac{dr}{dt} = (1 - c)\eta_s r \left(1 - \frac{s + r}{K}\right) - \mu_r A r - (\gamma + \xi A^*) p r + \lambda s r - \rho r - \psi r \quad (4.5)$$

Les paramètres sont donnés dans le Tableau 4.1.

Remarque :

On prend $\mu_s = \mu_r = \mu$ afin de simplifier le calcul mathématique.

Pour réduire le nombre de paramètres, les variables sont modifiées par ;

$$\bar{p} = \frac{p}{p_{max}}, \bar{s} = \frac{s}{K}, \bar{r} = \frac{r}{K}.$$

Avec les nouvelles variables le système normalisé est donné comme suit ;

$$\frac{dA}{dt} = -\alpha A \quad (4.6)$$

$$\frac{dA^*}{dt} = -kA^* \quad (4.7)$$

$$\frac{d\bar{p}}{dt} = \beta'(\bar{s} + \bar{r})(1 - \bar{p}) - k'(\bar{s} + \bar{r})\bar{p} - \delta_p \bar{p} \quad (4.8)$$

$$\frac{d\bar{s}}{dt} = \eta_s \bar{s}(1 - \bar{s} - \bar{r}) - \mu A \bar{s} - (\gamma_1 + \gamma_2 A^*) \bar{p} \bar{s} - \lambda' \bar{s} \bar{r} + \rho \bar{r} - \psi \bar{s} \quad (4.9)$$

$$\frac{d\bar{r}}{dt} = \eta_r \bar{r}(1 - \bar{s} - \bar{r}) - \mu A \bar{r} - (\gamma_1 + \gamma_2 A^*) \bar{p} \bar{r} + \lambda' \bar{s} \bar{r} - \rho \bar{r} - \psi \bar{r} \quad (4.10)$$

Où,

$$\beta' = \frac{\beta K}{p_{max}}, k' = K\delta, \gamma_1 = \gamma p_{max}, \gamma_2 = \xi p_{max}, \lambda' = \lambda K, \eta_r = (1 - c)\eta_s.$$

Pour la simplification des calculs on utilise p, s, r au lieu de $\bar{p}, \bar{s}, \bar{r}$ et β, k, λ au lieu de β', k', λ' . Le système (4.6)-(4.10) devient

$$\frac{dA}{dt} = -\alpha A = f_1(A, A^*, p, s, r) \quad (4.11)$$

$$\frac{dA^*}{dt} = -kA^* = f_2(A, A^*, p, s, r) \quad (4.12)$$

$$\frac{dp}{dt} = \beta(s + r)(1 - p) - k(s + r)p - \delta_p p = f_3(A, A^*, p, s, r) \quad (4.13)$$

$$\frac{ds}{dt} = \eta_s s(1 - s - r) - \mu A s - (\gamma_1 + \gamma_2 A^*) p s - \lambda s r + \rho r - \psi s = f_4(A, A^*, p, s, r) \quad (4.14)$$

$$\frac{dr}{dt} = \eta_r r(1 - s - r) - \mu A r - (\gamma_1 + \gamma_2 A^*) p r + \lambda s r - \rho r - \psi r = f_5(A, A^*, p, s, r) \quad (4.15)$$

Remarque :

Dans la suite on prend $\eta_s = \eta_r = \eta$.

4.2 Positivité et bornitude des solutions

Dans la pratique, on s'intéresse seulement à des solutions positives bornées. On va démontrer que la région Σ définie par

$$\Sigma = \{(A, A^*, s, r, p) \in \mathbb{R}^5 : 0 \leq s + r \leq 1, 0 \leq A \leq 1, 0 \leq A^* \leq 1, 0 \leq p \leq 1\} \quad (4.16)$$

est positivement invariante, c'est à dire le champ de vecteurs du système (4.11)-(4.15) reste dans Σ s'il commence dans Σ .

Théoreme 13 :

Pour toute condition initiale $(A(0), A^*(0), p(0), s(0), r(0)) \in \Sigma$, Le système (4.11)-(4.15) admet une solution unique $(A(t), A^*(t), p(t), s(t), r(t))$ dans Σ .

Démonstration :

L'unicité de la solution locale découle du fait que $f = (f_1, f_2, f_3, f_4, f_5)$ est une fonction de classe C^1 donc elle est localement Lipschitzienne (voir le Théorème 1).

En utilisant la Proposition 1 on montre que notre solution est positive.

$$f_1(0, A^* \geq 0, s \geq 0, r \geq 0, p \geq 0) = 0 \geq 0 \Rightarrow s \geq 0,$$

$$f_2(A \geq 0, 0, s \geq 0, r \geq 0, p \geq 0) = 0 \geq 0 \Rightarrow r \geq 0,$$

$$f_3(A \geq 0, A^* \geq 0, 0, r \geq 0, p \geq 0) = \beta(s + r) \geq 0 \Rightarrow p \geq 0,$$

$$f_4(A \geq 0, A^* \geq 0, s \geq 0, 0, p \geq 0) = \rho r \geq 0 \Rightarrow s \geq 0,$$

$$f_5(A \geq 0, A^* \geq 0, s \geq 0, r \geq 0, 0) = 0 \geq 0 \Rightarrow r \geq 0.$$

D'autre part,

On commence par l'équation (4.11)

$$\frac{dA}{dt} = -\alpha A.$$

On résoud cette équation, on obtient

$$A(t) = A(0) \exp(-\alpha t).$$

Ce qui implique

$$0 \leq A(t) \leq A(0) \quad \forall t \geq 0.$$

On déduit que

$$A(0) \leq 1 \Rightarrow A(t) \leq 1.$$

Ensuite, l'équation (4.12) par le même calcul que précédemment, on a

$$A^*(0) \leq 1 \Rightarrow A^*(t) \leq 1.$$

D'autre part, en utilisant une technique introduite dans l'article [4]

$$\begin{aligned} \frac{d(s+r)}{dt} &= \eta s(1-s-r) - \mu A s - (\gamma_1 + \gamma_2 A^*) p s - \lambda s r + \rho r - \psi s + \eta r(1-s-r) - \mu A r - (\gamma_1 \\ &+ \gamma_2 A^*) p r + \lambda s r - \rho r - \psi r \\ &\leq \eta(s+r)(1-s-r). \end{aligned} \tag{4.17}$$

A partir de l'inégalité (4.17) on conclut que $s(t) + r(t) \leq 1$ pour tout $t \geq 0$.

Montrons que

$$p(t) \leq 1, \quad \forall t \geq 0.$$

Raisonnons par l'absurde. Supposons qu'il existe $t_0 > 0$ tel que

$$p(t_0) > 1.$$

Donc,

$$\exists t_1, 0 < t_1 < t_0 : p(t_1) = 1.$$

Le système (3.5) donne l'expression suivante

$$p'(t_1) = -k(s+r)(t_1) - \delta_p < 0.$$

Donc, on a trouvé une contradiction avec l'hypothèse que nous avons supposée, on conclut que

$$0 \leq p(t) \leq 1, \quad \forall t \geq 0.$$

En conclusion, les solutions qui appartiennent à Σ restent dans la région Σ pour tout $t \geq 0$.

4.3 Étude qualitative du modèle

4.3.1 Points d'équilibre

Les équilibres du système (4.11)-(4.15) sont donnés par les solutions du système des équations algébriques suivantes :

$$\begin{aligned} -\alpha A &= 0 \\ -kA^* &= 0 \\ -kp\left(1 - \frac{p}{s+r}\right) &= 0 \\ \beta(s+r)(1-p) - k(s+r)p - \delta p &= 0 \\ \eta r(1-s-r) - \mu Ar - (\gamma_1 + \gamma_2 A^*)pr + \lambda sr - \rho r - \psi r &= 0 \end{aligned} \tag{4.18}$$

A partir de la première et la deuxième équation de (4.18) on trouve

$$A = 0, A^* = 0.$$

On pose $w = s + r$. Le système (4.18) devient

$$\begin{aligned} \beta w(1-p) - kwp - \delta_p p &= 0 \\ \eta s(1-w) - \gamma_1 ps - \lambda sr + \rho r - \psi s &= 0 \\ \eta r(1-w) - \gamma_1 pr + \lambda sr - \rho r - \psi r &= 0 \end{aligned} \tag{4.19}$$

Ce qui donne

$$\begin{aligned} \beta w(1-p) - kwp - \delta_p p &= 0 \\ \eta w(1-w) - \gamma_1 pw - \psi w &= 0 \end{aligned}$$

Ce qui implique

$$\begin{aligned} \beta w(1-p) - kwp - \delta_p p &= 0 \\ w[\eta(1-w) - \gamma_1 p - \psi] &= 0 \end{aligned} \tag{4.20}$$

On déduit que

$$\begin{aligned} \beta w(1-p) - kwp - \delta_p p &= 0 \\ w = 0 \quad \text{ou} \quad \eta(1-w) - \gamma_1 p - \psi &= 0 \end{aligned}$$

Alors,

$$\begin{aligned} \beta w(1-p) - kwp - \delta_p p &= 0 \\ w = 0 \quad \text{ou} \quad w = \frac{\eta - \gamma_1 p - \psi}{\eta} \end{aligned}$$

Si $w = 0$. La première équation de (4.20) donne $p = 0$. On obtient le point d'équilibre

$$E_0 = (0, 0, 0, 0, 0).$$

Si

$$w = \frac{\eta - \gamma_1 p - \psi}{\eta}.$$

La première équation de système (4.20) donne

$$w(\beta(1-p) - kp) - \delta_p p = 0.$$

Ce qui implique

$$w = \frac{\delta_p p}{\beta(1-p) - kp}.$$

Donc oa aura

$$\frac{\eta - \gamma_1 p - \psi}{\eta} = \frac{\delta_p p}{\beta(1-p) - kp}.$$

Ce qui implique

$$(\eta - \gamma_1 p - \psi)(\beta(1-p) - kp) = \eta \delta_p p.$$

Ce qui donne

$$\gamma_1(\beta + k)p^2 + (\beta\psi - k\eta - \beta\eta - \beta\gamma_1 + k\psi - \eta\delta_p)p + \beta\eta - \psi\beta = 0.$$

Donc

$$\gamma_1(\beta + k)p^2 + ((\beta + k)(\psi - \eta) - \beta\gamma_1 - \eta\delta_p) + \beta(\eta - \psi) = 0.$$

On cherche les solutions de cette dernière équation

$$\Delta = ((\beta + k)(\psi - \eta) - (\beta\gamma_1 + \eta\delta_p))^2 - 4\gamma_1\beta(\beta + k)(\eta - \psi).$$

Alors,

$$\Delta = (\beta + k)^2(\psi - \eta)^2 + (\beta\gamma_1 + \eta\delta_p)^2 - 2(\beta + k)(\psi - \eta)(\beta\gamma_1 + \eta\delta_p) + 4\gamma_1\beta(\beta + k)(\psi - \eta).$$

Ainsi,

$$\Delta = (\beta + k)^2(\psi - \eta)^2 + (\beta\gamma_1 + \eta\delta_p)^2 + 2(\beta + k)(\psi - \eta)(\beta\gamma_1 - \eta\delta_p) + (\beta\gamma_1 - \eta\delta_p)^2 - (\beta\gamma_1 - \eta\delta_p)^2.$$

Enfin, on obtient

$$\Delta = ((\beta + k)(\psi - \eta) + (\beta\gamma_1 - \eta\delta_p))^2 + 4\beta\gamma_1\eta\delta_p.$$

Il est clair que

$$\Delta > 0.$$

$$\Delta = ((\beta + k)(\psi - \eta) + (\beta\gamma_1 - \eta\delta_p))^2 + 4\beta\gamma_1\eta\delta_p \quad (4.21)$$

$$\Delta = ((\beta + k)(\psi - \eta) - (\beta\gamma_1 + \eta\delta_p))^2 - 4\gamma_1\beta(\beta + k)(\eta - \psi)$$

Ce qui implique

$$\Delta = (\beta + k)^2(\psi - \eta)^2 + (\beta\gamma_1 + \eta\delta_p)^2 - 2(\beta + k)(\psi - \eta)(\beta\gamma_1 + \eta\delta_p) + 4\gamma_1\beta(\beta + k)(\psi - \eta).$$

Ce qui donne

$$\begin{aligned} \Delta &= (\beta + k)^2(\psi - \eta)^2 + (\beta\gamma_1 + \eta\delta_p)^2 - 2(\beta + k)(\eta - \psi)(\eta\delta_p - \beta\gamma_1) + 2(\eta - \psi)(\beta + k)(\delta_p\eta \\ &\quad + \beta\gamma_1) - 2(\eta - \psi)(\beta + k)(\delta_p\eta + \beta\gamma_1). \end{aligned}$$

Alors,

$$\Delta = ((\beta + k)(\eta - \psi) + \beta\gamma_1 + \eta\delta_p)^2 - 4(\eta - \psi)(\beta + k)\beta\gamma_1.$$

Donc

$$\Delta = ((\beta + k)(\eta - \psi) + \beta\gamma_1 + \eta\delta_p)^2 + 4(\psi - \eta)(\beta + k)\beta\gamma_1.$$

Ainsi, On peut écrire Δ comme suit

$$\Delta = ((\beta + k)(\eta - \psi) + \beta\gamma_1 + \eta\delta_p)^2 + \underbrace{4(\psi - \eta)(\beta + k)\beta\gamma_1}_c. \quad (4.22)$$

Les deux racines distinctes sont données comme suit

$$p_1 = \frac{\overbrace{(\eta - \psi)(\beta + k) + \beta\gamma_1 + \eta\delta_p}^b - \sqrt{\Delta}}{2\gamma_1(\beta + k)};$$

$$p_2 = \frac{(\eta - \psi)(\beta + k) + \beta\gamma_1 + \eta\delta_p + \sqrt{\Delta}}{2\gamma_1(\beta + k)} \geq 0.$$

D'autre part,

$$\frac{dw}{dt} = (\eta - \psi)w - \eta w^2 - \gamma_1 p w,$$

si $\eta \leq \psi$, on obtient $\dot{w} \leq 0 \Rightarrow w$ est décroissante. Donc

$$\eta > \psi.$$

On peut écrire p_1 comme suit

$$p_1 = \frac{b - \sqrt{b^2 + c}}{2\gamma_1(\beta + k)}.$$

On a

$$b^2 + c \leq b^2.$$

Ce qui implique

$$b - \sqrt{b^2 + c} \geq 0.$$

Ce qui donne

$$p_1 \geq 0.$$

D'autre part,

$$\Delta = (\beta + k)^2(\psi - \eta)^2 + (\beta\gamma_1 + \eta\delta_p)^2 + 2(\beta + k)(\psi - \eta)(\beta\gamma_1 - \eta\delta_p) + 2(\beta + k)(\psi - \eta)(\beta\gamma_1 + \eta\delta_p) - 2(\beta + k)(\psi - \eta)(\beta\gamma_1 + \eta\delta_p).$$

Ce qui donne

$$\begin{aligned} \Delta &= ((\beta + k)(\psi - \eta) + \beta\gamma_1 + \eta\delta_p)^2 - 4(\psi - \eta)(\beta + k)\eta\delta_p \\ \Delta &= ((\beta + k)(\psi - \eta) + \beta\gamma_1 + \eta\delta_p)^2 + 4(\eta - \psi)(\beta + k)\eta\delta_p \end{aligned} \quad (4.23)$$

Ce qui implique

$$\sqrt{\Delta} \geq (\beta + k)(\psi - \eta) + (\beta\gamma_1 + \eta\delta_p).$$

Ce qui donne

$$-\sqrt{\Delta} \leq (\beta + k)(\eta - \psi) - \beta\gamma_1 - \eta\delta_p.$$

Comme

$$p_1 = \frac{(\eta - \psi)(\beta + k) + \beta\gamma_1 + \eta\delta_p - \sqrt{\Delta}}{2\gamma_1(\beta + k)}.$$

Ce qui donne

$$p_1 \leq \frac{\eta - \psi}{\gamma_1}.$$

Ce qui implique

$$\frac{\eta - \psi - \gamma_1 p_1}{\eta} \geq 0.$$

Ainsi

$$w \geq 0.$$

De (4.23) on obtient

$$\sqrt{\Delta} \geq (\beta + k)(\eta - \psi) - \delta_p \eta - \beta \gamma_1.$$

Ce qui donne

$$\sqrt{\Delta} + \delta_p \eta + \beta \gamma_1 \geq (\beta + k)(\eta - \psi).$$

Alors

$$p_2 = \frac{(\eta - \psi)(\beta + k) + \beta \gamma_1 + \eta \delta_p + \sqrt{\Delta}}{2\gamma_1(\beta + k)} \geq \frac{\eta - \psi}{\gamma_1}.$$

Ensuite

$$\frac{\eta - \psi - \gamma_1 p_2}{\eta} \leq 0.$$

Ainsi

$$w \leq 0.$$

Donc on prend

$$p = p_1.$$

De (4.21) on obtient

$$-\sqrt{\Delta} \leq (\beta + k)(\psi - \eta) - \eta \delta_p + \beta \gamma_1.$$

On suppose $p_1 > 1$, alors

$$\frac{(\beta + k)(\eta - \psi) + \beta \gamma_1 + \eta \delta_p - \sqrt{\Delta}}{2\gamma_1(\beta + k)} > 1.$$

Ce qui donne

$$(\beta + k)(\eta - \psi) + \beta \gamma_1 + \eta \delta_p - \sqrt{\Delta} > 2\gamma_1(\beta + k).$$

Ce qui implique

$$(\beta + k)(\psi - \eta) - \eta \delta_p + \beta \gamma_1 + (\beta + k)(\eta - \psi) + \beta \gamma_1 + \eta \delta_p > (\beta + k)(\eta - \psi) + \beta \gamma_1 + \eta \delta_p - \sqrt{\Delta} > 2\gamma_1(\beta + k).$$

Alors

$$\beta \gamma_1 > \gamma_1(\beta + k).$$

Ce qui donne

$$\beta > \beta + k.$$

Contradiction, donc

$$p_1 \leq 1.$$

La troisième équation de (4.19) donne

$$r = 0 \text{ ou } s = \frac{\eta(w - 1) + \gamma_1 p + \rho + \psi}{\lambda}.$$

Si $r = 0$. Alors

$$s = w = \frac{\eta - \gamma_1 p - \psi}{\eta}.$$

On obtient le point d'équilibre

$$E_1 = \left(0, 0, p_1, \underbrace{\frac{\eta - \gamma_1 p_1 - \psi}{\eta}}_{s^*}, 0 \right).$$

Si

$$s = \frac{\eta(w-1) + \gamma_1 p + \rho + \psi}{\lambda}.$$

Alors

$$s = \frac{\rho}{\lambda}.$$

D'autre part,

$$r = w - s = \frac{\eta - \gamma_1 p - \psi}{\eta} - \frac{\rho}{\lambda}.$$

On obtient le point d'équilibre

$$E_2 = \left(0, 0, p_1, \underbrace{\frac{\rho}{\lambda}}_{\bar{s}}, \underbrace{\frac{\eta - \gamma_1 p_1 - \psi}{\eta} - \frac{\rho}{\lambda}}_{r^*} \right).$$

Le point d'équilibre E_2 existe si

$$s^* > \frac{\rho}{\lambda}.$$

On obtient les points d'équilibre du système (3.1)-(3.4) dans Σ sont :

$$\begin{aligned} E_0 &= (0, 0, 0, 0, 0), \\ E_1 &= (0, 0, p_1, s^*, 0), \\ E_2 &= (0, 0, p_1, \frac{\rho}{\lambda}, r^*). \end{aligned}$$

4.3.2 Stabilité des points d'équilibre

La stabilité locale

Tout d'abord, on calcule le jacobienne associée au système (4.11)-(4.15). On note la valeur propre de la jacobienne par σ .

$$J(E) = \begin{pmatrix} -\alpha & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -k & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(\beta + k)(s + r) - \delta_p & \beta - p(\beta + k) & \beta - p(\beta + k) \\ -\mu s & -\gamma_2 p s & -(\gamma_1 + \gamma_2 A^*)s & g_1 & -(\eta + \lambda)s + \rho \\ -\mu r & -\gamma_2 p r & -(\gamma_1 + \gamma_2 A^*)r & (\lambda - \eta)r & g_2 \end{pmatrix}.$$

Où,

$$g_1 = \eta(1 - s - r) - \eta s - \mu A - (\gamma_1 + \gamma_2 A^*)p - \lambda r - \psi,$$

et

$$g_2 = -\eta r - \mu A - (\gamma_1 + \gamma_2 A^*)p + \lambda s - \rho - \psi.$$

La matrice jacobienne calculée au point E_0 est donnée comme suit

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -\alpha & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -k & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\delta_p & \beta & \beta \\ 0 & 0 & 0 & \eta - \psi & \rho \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \eta - \rho - \psi \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres de la jacobienne $J(E_0)$ sont

$$\sigma_{0,1} = -\alpha, \sigma_{0,2} = -k, \sigma_{0,3} = -\delta_p, \sigma_{0,4} = \eta - \psi, \sigma_{0,5} = \eta - \rho - \psi.$$

On remarque que

$$\sigma_{0,4} = \eta - \psi > 0.$$

Grâce au Théorème 5 E_0 est instable.

La matrice jacobienne évaluée au point E_1 est donnée par

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -\alpha & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -k & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(\beta + k)s^* - \delta_p & \beta - p_1(\beta + k) & \beta - p_1(\beta + k) \\ -\mu s^* & -\gamma_2 p_1 s^* & -\gamma_1 s^* & -\eta s^* & -(\eta + \lambda)s^* + \rho \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda s^* - \rho \end{pmatrix}.$$

Les trois valeurs propres de la jacobienne $J(E_1)$ sont

$$\sigma_{1,1} = -\alpha, \sigma_{1,2} = -k, \sigma_{1,3} = \lambda s^* - \rho.$$

Les deux valeurs propres qui restent sont obtenues à partir de la matrice suivante

$$A = \begin{pmatrix} -(\beta + k)s^* - \delta_p & \beta - p_1(\beta + k) \\ -\gamma_1 s^* & -\eta s^* \end{pmatrix}.$$

L'équation caractéristique de A est

$$\sigma^2 + \sigma((\beta + k)s^* + \delta_p + \eta s^*) + ((\beta + k)s^* + \delta_p)\eta s^* + \gamma_1 s^* \underbrace{(\beta - p_1(\beta + k))}_D = 0.$$

Alors

$$D = \beta - \frac{(\eta - \psi)(\beta + k) + \beta\gamma_1 + \eta\delta_p - \sqrt{\Delta}}{2\gamma_1}.$$

Ce qui implique

$$D = \frac{(\psi - \eta)(\beta + k) + \beta\gamma_1 - \eta\delta_p + \sqrt{\Delta}}{2\gamma_1}.$$

De (4.21) on obtient

$$D > 0.$$

En raison de Théorème 6

$$Re(\sigma_{1,4}) < 0 \text{ et } Re(\sigma_{1,5}) < 0.$$

On remarque que

$$\sigma_{1,3} < 0 \Leftrightarrow s^* < \frac{\rho}{\lambda}.$$

On déduit que si

$$s^* < \frac{\rho}{\lambda}.$$

D'après le Théorème 4 E_1 est localement asymptotiquement stable.

La matrice jacobienne au point E_2 est donnée comme suit

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} -\alpha & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -k & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\beta w^*}{p_1} & \frac{\delta_p p_1}{w^*} & \frac{\delta_p p_1}{w^*} \\ -\mu \bar{s} & -\gamma_2 p_1 \bar{s} & -\gamma_1 \bar{s} & -\lambda r^* - \eta \bar{s} & -\eta \bar{s} \\ -\mu r^* & -\gamma_2 p_1 r^* & -\gamma_1 r^* & (\lambda - \eta)r^* & -\eta r^* \end{pmatrix}.$$

Les deux valeurs propres de la jacobienne $J(E_2)$ sont

$$\sigma_{2,1} = -\alpha, \sigma_{2,2} = -k.$$

Les trois valeurs propres qui restent sont déterminées à partir de la matrice suivante

$$B = \begin{pmatrix} -\frac{\beta w^*}{p_1} & \frac{\delta_p p_1}{w^*} & \frac{\delta_p p_1}{w^*} \\ -\gamma_1 \bar{s} & -\lambda r^* - \eta \bar{s} & -\eta \bar{s} \\ -\gamma_1 r^* & (\lambda - \eta) r^* & -\eta r^* \end{pmatrix}.$$

Le polynôme caractéristique de B est donné comme suit

$$P_\sigma(B) = \begin{vmatrix} -\frac{\beta w^*}{p_1} - \sigma & \frac{\delta_p p_1}{w^*} & \frac{\delta_p p_1}{w^*} \\ -\gamma_1 \bar{s} & -\lambda r^* - \eta \bar{s} - \sigma & -\eta \bar{s} \\ -\gamma_1 r^* & (\lambda - \eta) r^* & -\eta r^* - \sigma \end{vmatrix}.$$

$$\begin{aligned} P_\sigma(B) &= -\left(\frac{\beta w^*}{p_1} + \sigma\right) ((\lambda r^* + \eta \bar{s} + \sigma)(\eta r^* + \sigma) + \eta \bar{s}((\lambda - \eta) r^*)) - \frac{\delta_p p_1}{w^*} (\gamma_1 \bar{s}(\eta r^* + \sigma) - \gamma_1 r^* \eta \bar{s}) \\ &\quad + \frac{\delta_p p_1}{w^*} (\gamma_1 \bar{s}(\eta - \lambda) r^* - \gamma_1 r^* (\lambda r^* + \eta \bar{s} + \sigma)). \end{aligned}$$

Ensuite

$$\begin{aligned} P_\sigma(B) &= -\frac{\beta w^*}{p_1} \sigma^2 - \frac{\beta w^*}{p_1} \sigma (\lambda r^* + \eta w^*) - \frac{\beta w^*}{p_1} \lambda \eta w^* r^* - \frac{\delta_p p_1}{w^*} \gamma_1 \bar{s} \sigma - \sigma^3 - \sigma^2 (\lambda r^* + \eta w^*) \\ &\quad - \sigma \lambda \eta r^* w^* + \frac{\delta_p p_1}{w^*} (-\gamma_1 \lambda r^* w^* - \gamma_1 r^* \sigma). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} P_\sigma(B) &= \sigma^3 + \sigma^2 \left(\lambda r^* + \eta w^* + \frac{\beta w^*}{p_1} \right) + \sigma \left((\lambda r^* + \eta w^*) \frac{\beta w^*}{p_1} + \lambda \eta r^* w^* + \gamma_1 \delta_p p_1 \right) + \frac{\beta w^*}{p_1} \lambda \eta r^* w^* \\ &\quad + \delta_p p_1 \gamma_1 \lambda r^*. \end{aligned}$$

Ce qui donne

$$\begin{aligned} P_\sigma(B) &= \sigma^3 + \sigma^2 \underbrace{\left(\lambda r^* + \eta w^* + \frac{\beta w^*}{p_1} \right)}_{a_1} + \sigma \underbrace{\left((\lambda r^* + \eta w^*) \frac{\beta w^*}{p_1} + \lambda \eta r^* w^* + \gamma_1 \delta_p p_1 \right)}_{a_2} \\ &\quad + \underbrace{\frac{\beta w^*}{p_1} \lambda \eta r^* w^* + \delta_p p_1 \gamma_1 \lambda r^*}_{a_3}. \end{aligned}$$

On remarque

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

Ensuite

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &= (\lambda r^* + \eta w^* + \frac{\beta w^*}{p_1}) \left((\lambda r^* + \eta w^*) \frac{\beta w^*}{p_1} + \lambda \eta r^* w^* + \gamma_1 \delta_p p_1 \right) - \frac{\beta w^*}{p_1} \lambda \eta r^* w^* - \delta_p p_1 \gamma_1 \lambda r^* \\ &= \lambda r^* \left((\lambda r^* + \eta w^*) \frac{\beta w^*}{p_1} + \lambda \eta r^* w^* \right) + \lambda r \delta_p p_1 \gamma_1 + \eta w^* \left((\lambda r^* + \eta w^*) \frac{\beta w^*}{p_1} + \lambda \eta r^* w^* + \gamma_1 \delta_p p_1 \right) \\ &\quad + \frac{\beta w^*}{p_1} \left((\lambda r^* + \eta w^*) \frac{\beta w^*}{p_1} + \gamma_1 \delta_p p_1 \right) + \frac{\beta w^*}{p_1} \lambda \eta r^* w^* - \frac{\beta w^*}{p_1} \lambda \eta r^* w^* - \delta_p p_1 \gamma_1 \lambda r^*. \end{aligned}$$

Les points d'équilibres	Conditions d'existence biologique	Conditions LAS
E_0	toujours existe	instable
E_1	toujours existe	$s^* < \frac{\rho}{\lambda}$
E_2	$s^* > \frac{\rho}{\lambda}$	Quand il existe

TABLE 4.2 – Conditions d'existence et stabilité des équilibres du système (4.11)-(4.15)

Ce qui donne

$$\begin{aligned}
a_1 a_2 - a_3 &= \lambda r^* ((\lambda r^* + \eta w^*) \frac{\beta w^*}{p_1} + \lambda \eta r^* w^*) + \eta w^* ((\lambda r^* + \eta w^*) \frac{\beta w^*}{p_1} + \lambda \eta r^* w^* + \gamma_1 \delta_p p_1) \\
&\quad + \frac{\beta w^*}{p_1} ((\lambda r^* + \eta w^*) \frac{\beta w^*}{p_1} + \gamma_1 \delta_p p_1) > 0.
\end{aligned}$$

En raison du Théorème 6

$$Re(\sigma_{1,3}) < 0, Re(\sigma_{1,4}) < 0 \text{ et } Re(\sigma_{1,5}) < 0.$$

Grâce au Théorème 4 E_2 localement asymptotiquement stable si elle existe.

4.4 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un modèle qui représente une stratégie de traitement généralisée pour changer la cible du médicament afin de promouvoir la clairance naturelle. Nos résultats appuient la poursuite de la recherche sur les médicaments anti-virulence dans le contexte du traitement des infections et dans l'aide à l'élimination de la propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques d'une infection et à travers les milieux hospitaliers.

Chapitre 5

Étude numérique d'un modèle bien posé sur les bactéries résistantes traitées par l'antibiotique et l'anti-virulence

Dans ce chapitre on va analyser un modèle numériquement en utilisant l'article [11]. On considère deux scénarios dans nos solutions numériques :

- Une infection est traitée par des antibiotiques seuls,
- Les deux médicaments en combinaison (antibiotiques et médicament anti-virulence).

Dans chaque cas, nous souhaitons voir à quel point les stratégies de traitement sont efficaces pour abaisser la charge bactérienne, mais aussi pour lutter contre l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques pendant l'infection. Tout d'abord, on démontre que notre solution a une signification biologique après on passe à l'analyse numérique. Le modèle mathématique est donné comme suit

$$\frac{dA}{dt} = -\alpha A \quad (5.1)$$

$$\frac{dA^*}{dt} = -kA^* \quad (5.2)$$

$$\frac{dp}{dt} = \beta(s+r) \left(1 - \frac{p}{p_{max}}\right) - \delta(s+r)p - \delta_p p \quad (5.3)$$

$$\frac{ds}{dt} = \eta_s s \left(1 - \frac{s+r}{K}\right) - \mu_s(A)s - (\gamma + \xi(A^*))ps - \lambda sr + \rho r - \psi s \quad (5.4)$$

$$\frac{dr}{dt} = (1-c)\eta_r r \left(1 - \frac{s+r}{K}\right) - \mu_r(A)r - (\gamma + \xi(A^*))pr + \lambda sr - \rho r - \psi r \quad (5.5)$$

Où

$$\mu_i(A) = E_{max}^i A / (A_{50}^i + A)$$

est l'effet de l'antibiotique sur les bactéries sensibles et résistantes respectivement pour $i = s, r$ et

$$\xi(A^*) = \gamma_{max} A^* / (\gamma_{50} + A^*)$$

est l'effet du médicament anti-virulence.

On note $(f_1, f_2, f_3, f_4, f_5)$ le second membre de système (5.1)-(5.5).

5.1 Existence et positivité de la solution

Biologiquement, on s'intéresse que par des solutions positives bornées.

Théorème 14 Pour toute conditions initiale $(A(0), A^*(0), p(0), s(0), r(0)) \in \Omega$, le système (5.1)-(5.5) admet une solution unique positive et globale $(A(t), A^*(t), p(t), s(t), r(t))$ dans Ω .

Démonstration :

L'unicité locale découle de fait que $f = (f_1, f_2, f_3, f_4, f_5)$ est une fonction de classe C^1 dans Ω on utilise le Théorème 1 alors la solution existe et elle est unique sur $[0, T_{max}]$.

En utilisant la Proposition 1 on montre que notre solution est positive.

$$\begin{aligned} f_1(0, A^* \geq 0, s \geq 0, r \geq 0, p \geq 0) &= 0 \geq 0 \Rightarrow s \geq 0, \\ f_2(A \geq 0, 0, s \geq 0, r \geq 0, p \geq 0) &= 0 \geq 0 \Rightarrow r \geq 0, \\ f_3(A \geq 0, A^* \geq 0, 0, r \geq 0, p \geq 0) &= \beta(s+r) \geq 0 \Rightarrow p \geq 0, \\ f_4(A \geq 0, A^* \geq 0, s \geq 0, 0, p \geq 0) &= \rho r \geq 0 \Rightarrow s \geq 0, \\ f_5(A \geq 0, A^* \geq 0, s \geq 0, r \geq 0, 0) &= 0 \geq 0 \Rightarrow r \geq 0. \end{aligned}$$

D'après le Théorème 2, L'existence globale résulte de la bornitude de A, A^*, p, s, r . Par le même calcul (voir chapitre précédent) on a

$$0 \leq A(t) \leq A(0) \quad \forall t \geq 0$$

et

$$0 \leq A^*(t) \leq A^*(0) \quad \forall t \geq 0.$$

On utilisant toujours la technique introduite dans l'article [4]. A partir de les deux équations (5.4) et (5.5), on obtient

$$\begin{aligned} \frac{d(s+r)}{dt} &= (\eta_s s + (1-c)\eta_r r) \left(1 - \frac{s+r}{K}\right) - \mu_s(A)s - \mu_r(A)r - (\gamma + \xi(A^*))p(s+r) - \psi(s+r) \\ &\leq (\eta_s s + (1-c)\eta_r r) \left(1 - \frac{s+r}{K}\right) \\ &\leq c^*(s+r) \left(1 - \frac{s+r}{K}\right). \end{aligned} \tag{5.6}$$

Où

$$c^* = \begin{cases} \eta_s & \text{si } s+r \leq K; \\ (1-c)\eta_s & \text{si } s+r > K. \end{cases}$$

A partir de l'inégalité (5.6) on conclut que $s(t) + r(t) \leq K$ pour tout $t \geq 0$. Comme s et r sont positives on déduit que

$$0 \leq s(t) \leq K \quad \forall t \geq 0$$

et

$$0 \leq r(t) \leq K \quad \forall t \geq 0.$$

Montrons que $p \leq p_{max}, \quad \forall t \geq 0$.

Raisonnons par l'absurde. Supposons qu'il existe $t_0 > 0$ tel que

$$p(t_0) > p_{max}.$$

Donc,

$$\exists t_1, 0 < t_1 < t_0 : p(t_1) = p_{max}.$$

Les paramètres	les valeurs
α	3.6
k	3.6
β	3
c	0.1
δ_p	1.512
δ	6×10^{-6}
A_{50}^s	0.25
A_{50}^r	5
E_{max}^s	36
E_{max}^r	26.4
γ_{50}	5
γ_{max}	0.035
K	10^9
η_s	24
p_{max}	1.8×10^5
γ	2.4×10^{-4}
λ	10^{-5}
ρ	10^{-6}
ψ	0.7

TABLE 5.1 – Valeurs réalistes des paramètres du système (5.1)-(5.5)

L'équation (4.13) donne

$$p'(t_1) = -\delta(s(t_1) + r(t_1))p_{max} - \delta_p p_{max} < 0.$$

Donc, on a trouvé une contradiction avec l'hypothèse que nous avons proposée, on conclut que

$$0 \leq p(t) \leq p_{max} \quad \forall t \geq 0.$$

Ceci termine la démonstration du théorème.

5.2 Simulation numérique

Nous utilisons les conditions initiales suivantes :

$$P(0) = 0, S(0) = 6000, R(0) = 20$$

1) Traitement antibiotique ($A(0) = 4, A^*(0) = 0$)

Notre modèle prédit que sous antibiothérapie toutes les bactéries sensibles peuvent être éliminées de l'infection. Cependant, lorsque l'antibiotique se dégrade du système, la population de bactéries résistantes augmente de façon exponentielle (Figure 5.1). Lors de l'administration d'une nouvelle dose d'antibiotiques, le taux de bactéries résistantes diminue légèrement (en raison de la résistance partielle seulement), puis augmente rapidement lorsque l'antibiotique se dégrade hors du système.

2) Thérapie combinée : antibiotiques et médicaments anti-virulence ($A(0) = 4, A^*(0) = 4$)

l'introduction des deux médicaments diminue rapidement la population de bactéries sensibles, nous voyons également une diminution du nombre de cellules immunitaires (Figure 5.2). En raison de l'effet du médicament anti-virulence vis-à-vis du système immunitaire. Dans la Figure 5.3, nous voyons que l'augmentation du coût à $c = 0.5$ peut conduire à l'élimination des deux groupes de population en raison de la faiblesse supplémentaire imposée aux bactéries résistantes aux antibiotiques.

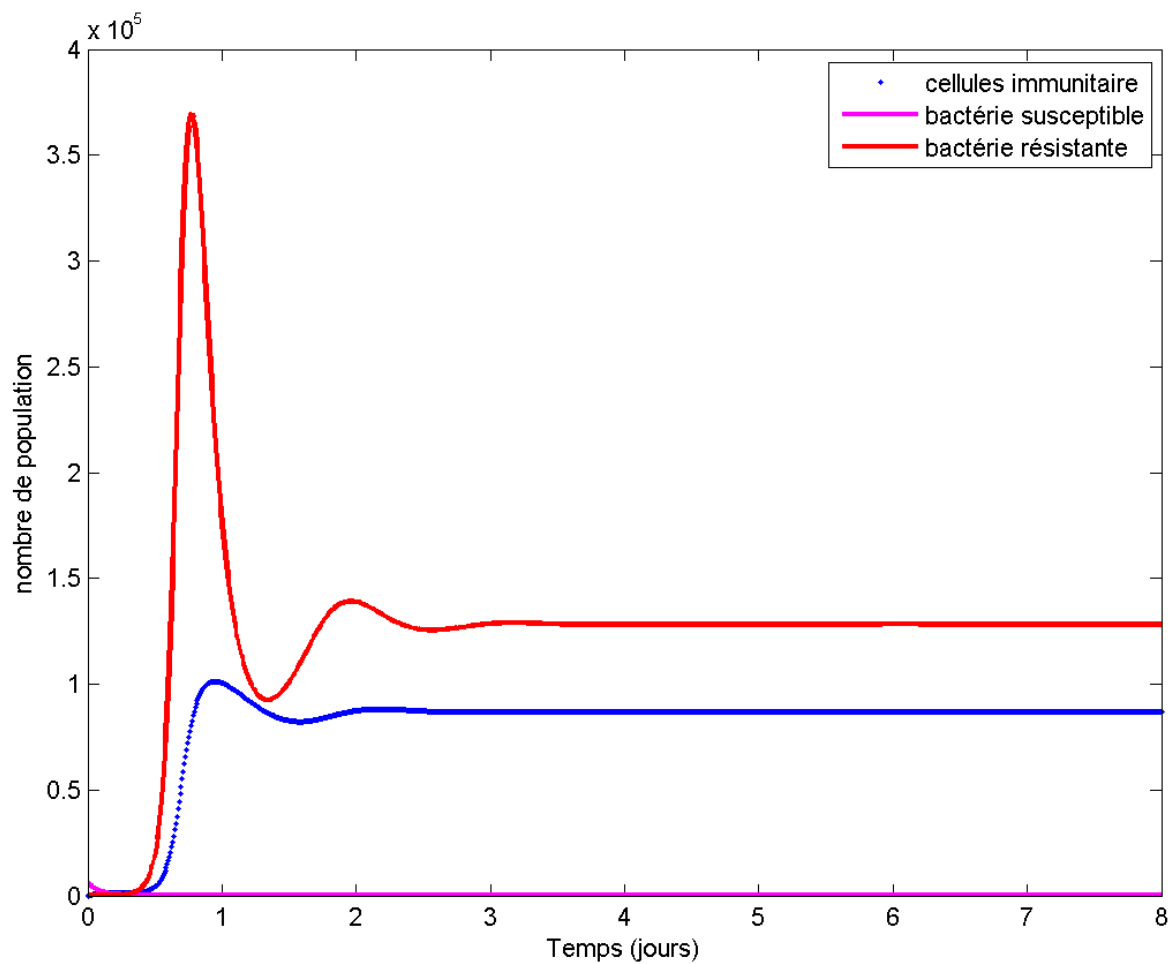


FIGURE 5.1 –
Solutions numériques, une dose d'antibiotique ($A(0) = 4, A^*(0) = 0$)

5.3 Conclusion

On conclut qu'en exploitant et en combinant les avantages des antibiotiques avec ceux fournis par les médicaments anti-virulence, étant donnés des paramètres spécifiques à l'infection, il est possible d'identifier des stratégies de traitement qui élimineraient efficacement les infections bactériennes, tout en empêchant l'émergence de sous-populations résistantes aux antibiotiques.

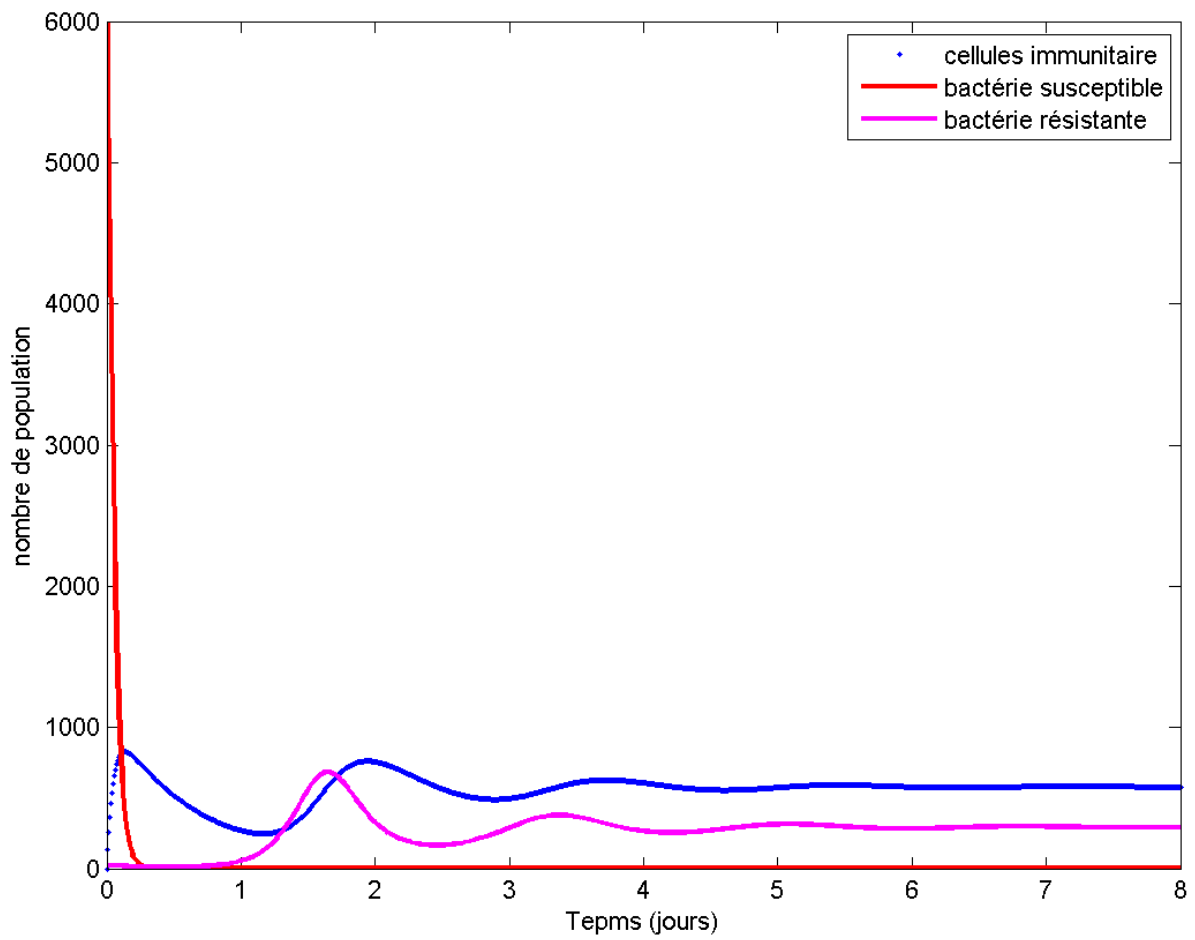


FIGURE 5.2 –
Simulation de la thérapie combinée ($A(0) = A^*(0) = 4, \alpha = k = 0$) avec $c = 0.1$

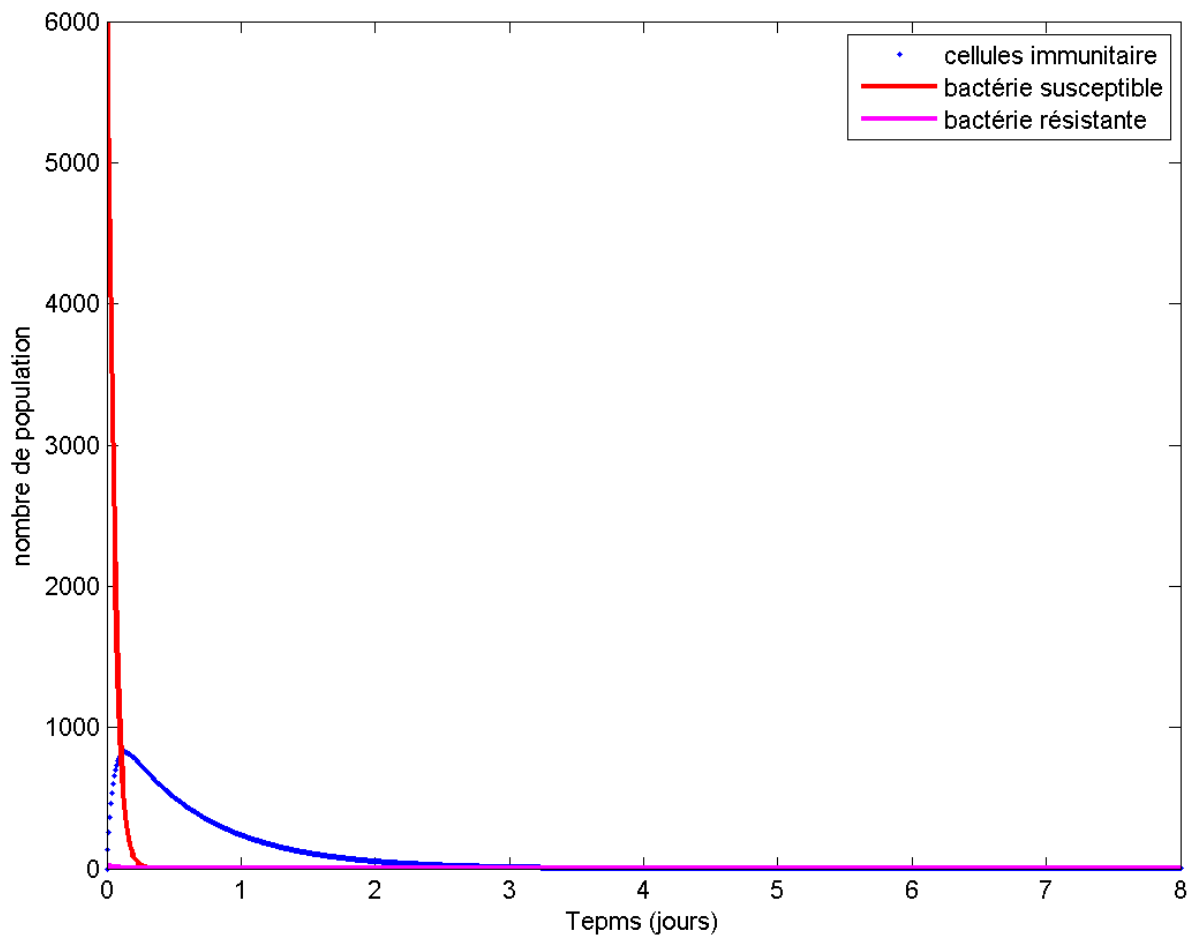


FIGURE 5.3 –
Simulation de la thérapie combinée ($A(0) = A^*(0) = 4, \alpha = k = 0$) avec $c = 0.5$

Conclusion :

Dans ce mémoire, nous avons étudié trois modèles mathématiques de résistance bactérienne à la réponse du système immunitaire et des antibiotiques, ils sont tout à fait appropriés par rapport à la complexité du phénomène biologique. De plus, ces modèles apportent une formalisation plus précise et des mécanismes d'acquisition de la résistance et proposent une formalisation de l'interaction entre les bactéries et les antibiotiques. Les résultats de ces analyses renforcent l'idée que l'infection ne disparaît jamais par multi-exposition aux antibiotiques mais si on combine les avantages des antibiotiques ceux fournis par les médicaments anti-virulence, étant donné les paramètres spécifiques de l'infection, il est possible d'identifier des stratégies de traitement. La modélisation mathématique est un instrument privilégié pour l'étude du phénomène de la résistance bactérienne. Elle a permis de quantifier à partir de données de surveillances hospitalières, des paramètres épidémiologiques essentiels à une meilleure compréhension des épidémies. Elle a aussi permis d'évaluer l'impact de différentes stratégies de contrôle. L'amélioration des modèles nécessite une meilleure connaissance des aspects microbiologiques et épidémiologiques des aspects bactériens. Enfin, des travaux de recherche visant à une meilleure description mathématique de la dynamique des bactéries exposées aux antibiotiques devront être menés.

Bibliographie

- [1] B. Daşbaşı and İ. Öztürk, *Modelling of bacterial resistance to multiple antibiotics and immune system response*. Springer plus, (2016)5 :408, pp 1-17.
- [2] bulletinepidemiologie.mag.anses.fr/sites/default/files/BEP-mg-BE53-art15.pdf
- [3] Castillo-Chavez, C, Thieme, T , 1995, Asymptotically autonomous epidemic models, Mathematical Population Dynamics. Analysis of Heterogeneity. Theory of Epidemics 1, 33-50.
- [4] E.I. Mondragon, Mathematical modelling of bacterial resistance to antibiotics by mutations and plasmids. Journal of biological systems, vol .24, No.1(2016) 129-146.
- [5] H.R. Thieme, *Mathematics in population Biology, Princeton Series In Theoretical and Computational Biology*. Princeton University,(2003).
- [6] [http : //banquemarcqsvt.blogspot.com/2017/03/resistance – aux – antibiotiques – 1ere – s.html](http://banquemarcqsvt.blogspot.com/2017/03/resistance-aux-antibiotiques-1ere-s.html)
- [7] [https : //www.aquaportail.com/definition – 13464 – systeme – immunitaire.html](https://www.aquaportail.com/definition-13464-systeme-immunitaire.html)
- [8] [https : //www.dna.fr/sante/2016/09/22/les-bacteries-repoussent-les-antibiotiques-danger](https://www.dna.fr/sante/2016/09/22/les-bacteries-repoussent-les-antibiotiques-danger)
- [9] J. Dieudonné. Foundations of modern analysis. pure and applied mathematics. Vol. x. Academic Press, New York, (1960).
- [10] L. Perko, *Differential Equation and Dynamical systems*. Springer , (2000).
- [11] L. Ternent, R.J. Dyson, A. Krachler, and S. Jabbari, *Bacterial fitness shapes the population dynamics of antibiotic-resistant and susceptible bacteria in a model of combined antibiotic and anti-virulence treatment*. Journal of Theoretical Biology, (2009), 372 : 1–11.
- [12] O. Knill, *Dynamical systems, Harvard University*. Springer semester, (2005).
- [13] P.G.Guilfoile, *Antibiotic-resistant bacteria*. Chelsea house, (2007).
- [14] R. Chill. *Equations différentielles et stabilité*. Université de Metz, (2006).
- [15] S. Wiggins, *Introduction to applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. Springer, (2003).
- [16] T.A. Burton, *Voltera intégral and differential Equations*. Elsevier, (2005).
- [17] Thèse, I.M. Mostefaoui, *Analyse mathématique d'un système dynamique/réaction-diffusion modélisant la distribution des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les rivières*. Université de La Rochelle, (2015).
- [18] Thèse, L. Opatowski, *Modélisation mathématique de la dynamique de diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques : application au pneumocoque*. Université Pierre et Marie Curie, (2016).
- [19] Thèse, Mme Rahou née S. Fekih, *Contribution à l'étude des modèles épidémiologiques et systèmes proie-prédateur*. Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, (2016).
- [20] www.ac2bmr.fr/index.php/fr/8-actualites/36-resistance-pb-santepub
- [21] www.antibiotique.eu/deacutefinition-histoire.html