

**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 : Biomathématiques et Modélisation

**Modélisation et analyse mathématique de quelques  
modèles de la résistance bactérienne et de la  
phagothérapie**

**Présenté Par : Djamane Fatima Zahra**

Mémoire soutenu le 25 juin devant le jury composé de :

|                             |                         |           |
|-----------------------------|-------------------------|-----------|
| <i>M. M. T. Touaoula</i>    | PROFESSEUR UABB TLEMCEM | Président |
| <i>M. T. Mahdjoub</i>       | MCA UABB TLEMCEM        | Examineur |
| <i>M. A. Bensedik</i>       | MCB UABB TLEMCEM        | Examineur |
| <i>Dr. I. M. Mostefaoui</i> | MCB ESG2E ORAN          | Encadreur |

Année universitaire 2017-2018



## Remerciements

En préambule à ce mémoire je remercie ALLAH qui m'aide et me donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de mon cursus universitaire.

Ces remerciements vont tout d'abord au corps professionnel oral et administratif de la faculté des Sciences et département de Mathématique, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour nous assurer à leurs une formation actualisée.

Je tiens à remercier sincèrement **Madame Imene Meriem Mostefaoui**, qui, en tant que directrice de mémoire, s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu me consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Je suis très honorée à remercier la présence de mon jury de mémoire et je tiens à remercier :

**Monsieur M. T. Touaoula**. Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Acceptez pour cela mes plus sincères remerciements. Toute ma reconnaissance également pour votre lecture de ce mémoire.

**Messieurs A. Bensedik** et **T. Mahjoub**, je vous exprime toute ma gratitude d'avoir accepté d'être dans le jury et surtout d'en être examinateurs. Je vous remercie pour le temps consacré à la lecture de ce travail.

Je remercie mes chers parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience. Je remercie mon cher frère Mohamed pour son soutien, son amour et sa douceur. J'adresse un grand merci pour mes deux sœurs et amies qui m'ont partagé mes 5 ans universitaires, Asma et Imen. Je remercie M. Meziane pour sa présence et son aide, je suis tellement reconnaissante de t'avoir dans ma vie.

Enfin, J'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches, ma cousine Amel, mes amies, mes collègues qui étaient toujours à l'aide et qui ont toujours créé une ambiance familiale, je remercie mes enseignants pour leurs nobles messages et excellentes formations, et je remercie tout qui m'ont toujours encouragée de la réalisation de ce mémoire.

# sommaire

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Préliminaires</b>                                      | <b>6</b>  |
| 1.1      | Généralités . . . . .                                     | 6         |
| 1.1.1    | Existence et unicité des solutions . . . . .              | 6         |
| 1.1.2    | Bornitude des solutions . . . . .                         | 8         |
| 1.2      | Étude qualitative . . . . .                               | 9         |
| 1.2.1    | Stabilité des points d'équilibre . . . . .                | 10        |
| 1.2.2    | Stabilité locale . . . . .                                | 10        |
| 1.2.3    | Stabilité globale . . . . .                               | 12        |
| 1.3      | Modélisation mathématique . . . . .                       | 13        |
| <b>2</b> | <b>Résistance bactérienne aux antibiotiques</b>           | <b>16</b> |
| 2.1      | Petite introduction . . . . .                             | 16        |
| 2.2      | Résistance des bactéries . . . . .                        | 17        |
| 2.2.1    | Résistance naturelle . . . . .                            | 17        |
| 2.2.2    | Résistance acquise . . . . .                              | 18        |
| 2.2.3    | Bactéries multi-résistantes . . . . .                     | 18        |
| 2.3      | Que signifie une phagothérapie? . . . . .                 | 20        |
| <b>3</b> | <b>Résistance d'une bactérie à plusieurs antibiotique</b> | <b>21</b> |
| 3.1      | Formulation du modèle . . . . .                           | 21        |
| 3.2      | Existence et positivité de la solution . . . . .          | 23        |
| 3.3      | Analyse qualitative du modèle . . . . .                   | 24        |
| 3.3.1    | Points d'équilibres . . . . .                             | 24        |
| 3.3.2    | Stabilité locale des points d'équilibre . . . . .         | 27        |
| 3.3.3    | Stabilité globale . . . . .                               | 29        |
| 3.4      | Simulations numériques . . . . .                          | 30        |
| <b>4</b> | <b>Modèle mathématique décrivant la phagothérapie</b>     | <b>34</b> |
| 4.1      | Formulation du modèle . . . . .                           | 34        |
| 4.2      | L'existence et la positivité de la solution . . . . .     | 36        |
| 4.3      | Analyse qualitative du modèle . . . . .                   | 39        |
| 4.3.1    | Points d'équilibre . . . . .                              | 39        |

4.3.2 Stabilité locale des équilibres . . . . . 42  
4.4 Simulations numériques . . . . . 46

## Introduction générale

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. Elle peut toucher toute personne, à n'importe quel âge et dans n'importe quel pays. Cette résistance aux antibiotiques entraîne une prolongation des hospitalisations, une augmentation des dépenses médicales et une mortalité supérieure.

D'après les organisations mondiales de santé (OMS) [14], l'utilisation fréquente ou non contrôlée des antibiotiques provoque des infections plus difficiles à traiter. Par exemple, la surveillance au Danemark a permis de réduire le pourcentage de l'utilisation des antibiotiques contre *Staphylococcus aureus*<sup>1</sup>[16], la faisant baisser de 30% des infections en milieu hospitalier durant les années 1970 à 0.1% aujourd'hui. Ainsi que, l'*Alliance for the prudent Use of Antibiotics* (Alliance pour la prudence dans l'utilisation des antibiotiques) est une organisation internationale qui contrôle et encourage une meilleure utilisation des antibiotiques.

Mais la résistance bactérienne reste toujours un grand problème pour la santé publique, et pour soigner des infections dues à des bactéries multi résistantes telles que *staphylocoque doré*, *pseudomonas*, *escherichia coli*, ... . Il existe une autre solution plus puissante et plus efficace que les antibiotiques, sans aucun effet secondaire qui est la phagothérapie.

Cette technique découverte en France en 1917 à l'institut *Pasteur*, est tombée en désuétude avec l'arrivée des antibiotiques. Il s'agit d'un virus bactériophage, que l'on appelle simplement phage ou bactériophage. Elle est aujourd'hui une meilleure solution connue pour soigner des bactéries multi résistantes car ces soins sont très naturels.

L'objectif de ce mémoire est l'étude de deux modèles mathématiques qui modélisent les phénomènes de la résistance bactérienne. 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 de ce phénomène étudié. Ensuite, nous présentons les différents types de la résistance bactérienne et une définition générale de la phagothérapie.

---

1. **Staphylococcus aureus** :est une bactérie fréquemment présente sur la peau ou dans le nez.

- **Chapitre 3** : Cette étape concerne l'étude de la dynamique d'un système différentiel modélisant un problème de la résistance bactérienne. L'analyse mathématique de ce modèle va permettre de prouver que notre problème est bien posé. Nous discutons aussi l'existence et la stabilité des équilibres, en plus des simulations sont présentés pour illustrer le résultat obtenu.
- **Chapitre 4** est consacré à l'étude mathématique d'un modèle décrivant la thérapie par les phages.

# Chapitre 1

## Préliminaires

Dans ce chapitre, nous allons rappeler quelques notions sur les systèmes d'équations différentielles, notamment les théorèmes d'existence des solutions, la stabilité des points d'équilibre, l'existence et la non existence des solutions périodiques. Après, nous commençons par présenter la relation entre les mathématiques et les phénomènes de l'émergence de bactéries résistantes et pour plus de détails, nous allons donner quelques exemples.

### 1.1 Généralités

En général, un système d'équations différentielles s'écrit sous la forme

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = F(t, x(t)), & t \geq t_0 \geq 0, \\ x(t_0) = x_0, \end{cases} \quad (1.1)$$

avec  $x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t))$  pour tout  $t \geq 0$ , et  $(t, x(t)) \in \Omega$  où  $\Omega$  est un ouvert de  $\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n$ . De plus  $F : \Omega \mapsto \mathbb{R}^n$  avec

$$F(t, x(t)) = (F_1(t, x(t)), F_2(t, x(t)), \dots, F_n(t, x(t))).$$

et  $(t_0, x_0) \in \Omega$  est la condition initiale de système. Si la fonction  $F$  ne dépend pas explicitement de  $t$ , alors (1.1) est un système **autonome**, dans le cas contraire, le système (1.1) est **non autonome**.

Si on suppose  $F(t, x(t)) \in \mathcal{C}(\Omega)$ , la solution  $x(t)$  de (1.1) est une fonction dérivable où  $x : I \mapsto \mathbb{R}^n$ , telle que pour tout  $t$  de  $I \subset \mathbb{R}_+$ ,  $(t, x(t))$  appartient à  $\Omega$ , et  $x(t)$  vérifie le système d'équations différentielle (1.1) avec

$$x(t) = x_0 + \int_{t_0}^t F(s, x(s)) ds.$$

#### 1.1.1 Existence et unicité des solutions

L'étude mathématique de système d'équations différentielles autonomes ou non autonomes commence par prouver l'existence et l'unicité de la solution du (1.1). Tout d'abord, nous commençons par la définition ci-dessus :



**Définition 1.1.1** (Fonction lipschitzienne)[11]

Soit  $\Omega \subset \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n$  et la fonction  $F : \Omega \mapsto \mathbb{R}^n$  est dite ***k*-lipschitzienne** par rapport à la deuxième variable, s'il existe une constante  $k > 0$  telle que pour tout  $(t, x), (t, y) \in \Omega$  on a

$$\|F(t, x) - F(t, y)\|_{\mathbb{R}^n} \leq k \|x - y\|_{\mathbb{R}^n}.$$

La fonction  $F$  est dite **localement lipschitzienne** par rapport à la deuxième variable, si pour tout  $(t_0, x_0) \in \Omega$ , il existe  $k_0 > 0$  telle que pour tout  $x, y \in N_\varepsilon(x_0)$  on a

$$\|F(t, x) - F(t, y)\|_{\mathbb{R}^n} \leq k_0 \|x - y\|_{\mathbb{R}^n}.$$

Avec  $N_\varepsilon(x_0) = \{x \in \mathbb{R}^n : \|x - x_0\|_{\mathbb{R}^n} < \varepsilon\}$ , un voisinage de  $x_0$ .

**Théorème 1.1.1** (Théorème de Cauchy-Lipschitz)[11]

Si  $F$  est localement Lipschitzienne par rapport à  $x$ , et continue par rapport à  $t$ , alors pour tout  $(t_0, x_0)$  appartient à  $\Omega$ , le système (1.1) admet une unique solution dans  $\Omega$ , définie sur un intervalle maximal  $[t_0, T_{max})$  avec  $T_{max} > t_0 \geq 0$ .

**Exemple 1.1.1** On considère l'équation différentielle suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = -\frac{1}{x}, \\ x(0) = x_0, \end{cases} \quad (1.2)$$

avec  $x_0$  est la condition initiale de ce problème, telle que la solution de (1.2) est donnée par

$$x(t) = \sqrt{x_0^2 - 2t},$$

alors il existe  $T_{max} = \frac{x_0^2}{2}$ , où la solution est définie pour tout  $t \in \left[0, \frac{x_0^2}{2}\right)$ .

**Théorème 1.1.2** (Théorème fondamentale d'existence et d'unicité de la solution globale)[11]

Soit  $T > 0$  et  $x(t)$  la solution de (1.1) définie pour  $t < T_{max}$ . Si  $x$  est bornée sur  $[0, T_{max})$ , alors  $T_{max} = +\infty$ .

**Théorème 1.1.3** (Principe de comparaison) [11]

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

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = f(t, x(t)), \\ x(0) = x_0, \end{cases} \quad \begin{cases} \dot{y}(t) = g(t, y(t)), \\ y(0) = y_0. \end{cases}$$

Supposons que  $g(t, x) \geq f(t, x)$  pour tout  $(t, x) \in U$  et que  $y_0 \geq x_0$ , alors  $y(t) \geq x(t)$  pour tout  $t \geq 0$ .

**Exemple 1.1.2** On considère deux problèmes de Cauchy suivants :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = \ln x(t), \\ x(0) = \frac{1}{2}, \end{cases} \quad \begin{cases} \dot{y}(t) = e^{y(t)}, \\ y(0) = 1. \end{cases}$$

On sait que  $e^x \geq \ln x$  pour tout  $(t, x) \in U$ , avec  $U$  est un ouvert de  $\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n$ , de plus on a  $y(0) \geq x(0)$ , d'après le principe de comparaison, on trouve que  $x(t) \leq y(t)$  pour tout  $t \geq 0$ .

Dans la pratique, on s'intéresse qu' aux les solutions positives. La proposition suivante donne des conditions pour la positivité des solutions d'un système différentiel [12].

**Proposition 1.1.1**

On considère le système d'équations différentielle (1.1), où  $F(t, x(t))$  est définie pour tout  $t \geq t_0 \geq 0$ ,  $x \in \mathbb{R}^n$ . Supposons que  $F$  a la propriété tel que les solutions des problèmes a valeur initiale  $x(t_0) = x_0$  existent et sont uniques pour tous  $x_0 \in [0, +\infty)^n$ ,  $t_0 \geq 0$ . De plus, supposons que pour tous  $j = 1, \dots, n$ ,  $t \geq 0$ , on a :

$$F_j(t, x) \geq 0 \text{ pour tous } x \in [0, +\infty)^n : x_j = 0, \quad t \geq 0.$$

Alors  $x(t) \in [0, +\infty)^n$  pour tous  $t \geq t_0 \geq 0$  pour lequel elle est défini pour tous  $x(t_0) \in [0, +\infty)^n$ .

**Exemple 1.1.3** Soit le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = -\beta SI = f_1(S, L, I), \\ \dot{L} = \beta SI - kL = f_2(S, L, I), \\ \dot{I} = kL - \alpha I = f_3(S, L, I), \end{cases} \quad (1.3)$$

où  $\beta, k$  et  $\alpha$  sont des paramètres positif. On montre que la solution de ce système  $(S(t), L(t), I(t))$  est positive pour tout  $t \geq 0$ . D'après la **Proposition 1.1.1** on a :

$$f_1(S = 0, L \geq 0, I \geq 0) = 0 \geq 0,$$

$$f_2(S \geq 0, L = 0, I \geq 0) = \beta SI \geq 0,$$

$$f_3(S \geq 0, L \geq 0, I = 0) = kL \geq 0.$$

Ceci implique que  $(S(t), L(t), I(t)) \geq 0$ , pour tout  $t \geq 0$ .

## 1.1.2 Bornitude des solutions

Dans ce mémoire, on considère les systèmes d'équations différentielle autonomes de la forme suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = F(x(t)), \quad t \geq t_0 \geq 0, \\ x(t_0) = x_0, \end{cases} \quad (1.4)$$

avec  $x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \in \Omega \subset \mathbb{R}^n$  pour tout  $t \geq 0$ , où  $n \geq 2$ , et  $F : \Omega \mapsto \mathbb{R}^n$  avec,

$$F(x(t)) = (F_1(x(t)), F_2(x(t)), \dots, F_n(x(t))),$$

et  $x_0$  est une condition initiale appartenant à  $\Omega$ .

**Définition 1.1.2** [13]

Soit  $\Sigma \subset \mathbb{R}_+^n$ , on dit que  $\Sigma$  est un domaine positivement invariant si et seulement si pour toute condition initiale  $x_0 \in \Sigma$  de système (1.4), la solution  $x(t)$  de (1.4) reste dans  $\Sigma$ , pour tous  $t > t_0 \geq 0$ .

**Exemple 1.1.4** Soit le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = y^3 - 4x, \\ \dot{y} = y^3 - y - 3x, \end{cases} \quad (1.5)$$

Montrons que  $\Sigma$  est positivement invariant pour le système (1.5), où  $\Sigma$  est défini par

$$\Sigma = \{(x, y) \in \mathbb{R}_+^2 : x = y\}.$$

En effet, soit  $(x_0, y_0)$  la condition initiale de système (1.5), telle que  $(x_0, y_0) \in \Sigma$ , donc  $(x_0, y_0) = (\alpha, \alpha)$  avec  $\alpha \in \mathbb{R}_+$ .

$$(1.5) \Rightarrow \dot{x} - \dot{y} = -x + y.$$

On pose  $\varphi(t) = y(t) - x(t)$ ,

$$\Rightarrow \varphi'(t) = -\varphi(t),$$

$$\Rightarrow \varphi(t) = \varphi(0)e^{-t}.$$

Comme,  $\varphi(0) = y(0) - x(0) = 0$ , alors on a

$$\varphi(t) = 0.$$

Ainsi

$$y(t) = x(t), \quad \forall t \geq 0.$$

Alors,  $\Sigma$  est positivement invariant.

## 1.2 Étude qualitative

En général, les systèmes d'équations différentielles (1.4) n'admettent pas des solutions explicites. C'est pourquoi une étude qualitative de ses solutions est nécessaire. Cette étude commence par la recherche des points d'équilibre, encore appelés points stationnaires, points fixes, ou simplement équilibres. Un point  $x^* \in \mathbb{R}^n$  est dit équilibre du système

$$x'(t) = F(x(t)),$$

si

$$F(x^*) = 0.$$

Un système d'équations différentielles peut admettre un point d'équilibre, plusieurs points d'équilibre, ou aucun.

### 1.2.1 Stabilité des points d'équilibre

Les points d'équilibre du système (1.4) peuvent être stables ou instables. Pour plus de détails, nous allons maintenant introduire la définition de la stabilité des points fixes.

### 1.2.2 Stabilité locale

**Définition 1.2.1** (Stabilité au sens de Liapunov)[13]

L'équilibre  $x^*$  est dit **localement stable** au sens de Liapunov si et seulement si

$$\forall \epsilon > 0, \exists \delta > 0 : \|x_0 - x^*\|_{\mathbb{R}^n} \leq \delta \implies \|x(t) - x^*\|_{\mathbb{R}^n} \leq \epsilon, \text{ pour tous } t \geq 0.$$

**Définition 1.2.2** (Stabilité Asymptotique)[13]

L'équilibre  $x^*$  est dit **localement asymptotiquement stable** si et seulement si

$$\exists \delta > 0 : \|x_0 - x^*\|_{\mathbb{R}^n} < \delta \implies \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x^*.$$

**Définition 1.2.3** [11]

Soient le système (1.4) avec  $F \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R}^n, \mathbb{R}^n)$  et  $x^* \in \mathbb{R}^n$ . Le système linéarisé en  $x^*$  est le système d'équations différentielle

$$\frac{dx}{dt} = F(x^*) + DF(x^*)(x - x^*).$$

C'est le système d'équations différentielles linéaires obtenu en remplaçant  $F(x)$  par son développement de Taylor du premier ordre en  $x^*$ , où  $Df(x^*)$  est la matrice Jacobienne de  $F$  au point  $x^*$  défini par :

$$DF(x^*) = \begin{pmatrix} \frac{dF_1}{dx_1} & \cdots & \frac{dF_1}{dx_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{dF_n}{dx_1} & \cdots & \frac{dF_n}{dx_n} \end{pmatrix}.$$

Puisque  $F(x^*) = 0$ , alors le système linéarisé est

$$\frac{dy}{dt} = DF(x^*)y, \text{ avec } y = x - x^*.$$

**Théorème 1.2.1** [13]

- Le point d'équilibre  $x^*$  est localement asymptotiquement stable si les valeurs propres de la matrice Jacobienne  $DF(x^*)$  sont toutes à parties réelle strictement négatives.
- le point d'équilibre  $x^*$  est instable si au moins l'une des valeurs propres de la matrice Jacobienne  $DF(x^*)$  est à partie réelle strictement positive.

**Exemple 1.2.1** On considère le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = px - \alpha xy, & \text{avec } p, \alpha, \beta, \gamma, \mu, \delta > 0, \\ \dot{y} = \beta xy - \gamma yz - \mu y, \\ \dot{z} = z(1 - z) + \delta yz, \end{cases} \quad (1.6)$$

Montrons que  $(0, 0, 0)$  est un point d'équilibre instable. Tout d'abord, on calcule la matrice Jacobienne, elle est donnée par

$$DF(0,0,0) = \begin{pmatrix} p & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \implies \begin{cases} \lambda_1 = p > 0, \\ \lambda_2 = -\mu < 0, \\ \lambda_3 = 1 > 0. \end{cases}$$

Puisque  $\lambda_1, \lambda_3 > 0$ , le point d'équilibre  $(0,0,0)$  est instable.

**Remarque:**

Soient  $\Omega \subset \mathbb{R}_+^2$ , et le système d'équation différentielle suivant :

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

La matrice Jacobienne au point d'équilibre  $(x^*, y^*)$  est la suivante :

$$DF(x^*, y^*) = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}.$$

Pour étudier la stabilité du point d'équilibre  $(x^*, y^*)$ , il faut étudier le signe des valeurs propres, où l'équation caractéristique est de la forme

$$\lambda^2 - \text{trace}DF(x^*, y^*)\lambda + \det DF(x^*, y^*) = 0.$$

Rappelons que pour une équation du second degré  $ax^2 + bx + c = 0$ , la somme des racines est égale à  $-\frac{b}{a}$ , et le produit des racines est égal à  $\frac{c}{a}$ . En conséquence, si  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  sont les valeurs propres racines de l'équation caractéristique, nous avons les relations suivantes :

$$\text{trace}DF(x^*; y^*) = \lambda_1 + \lambda_2,$$

$$\det DF(x^*, y^*) = \lambda_1 \lambda_2.$$

Dans ce cas, on peut dire que si

$$\lambda_1 \lambda_2 > 0 \text{ et } \lambda_1 + \lambda_2 < 0,$$

alors le point d'équilibre  $(x^*, y^*)$  est stable.

**Remarque:**

Lorsqu'au moins une des parties réelles des valeurs propres est nulle, les termes non-linéaires peuvent conduire à des résultats de stabilité différents de ceux obtenus par linéarisation. Dans ce cas, on fait appel à d'autres procédés pour l'étude de la stabilité non linéaire.

### Critère de Dulac[13]

Soit  $D \subset \mathbb{R}_+^2$ , s'il existe  $\phi(x, y) \in C^1(D)$  vérifiant

$$\frac{d}{dx}\phi(x, y)f(x, y) + \frac{d}{dy}\phi(x, y)g(x, y),$$

est de signe constant, alors le système

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, y), \\ \dot{y} = g(x, y), \end{cases}$$

n'admet pas des solutions périodiques.

### 1.2.3 Stabilité globale

Avant de passer à la stabilité globale, nous allons rappeler quelques notions sur la dynamique des solutions des systèmes d'équations différentielles (1.4). Si la fonction  $F$  de système (1.4) vérifie les hypothèses du théorème Cauchy-lipschitz, alors le système (1.4) admet une unique solution  $x(t)$ , on peut la définir aussi par une fonction  $\phi(t, x)$  telle que  $\phi : E \mapsto \Omega$  où

$$E = \{(t, x) \in \mathbb{R}_+ \times \Omega : t \in I(x)\},$$

avec  $I(x)$  est l'intervalle maximal d'existence et d'unicité de la solution, et  $x_0$  est la condition initiale de système (1.4) où

$$x_0 = \phi(0, x_0).$$

Dans ce qui suit, nous allons donner quelques définitions pour rappeler le théorème de Poincaré Bendixson.

#### Définition 1.2.4 [13]

1.  $p$  est un point  $\omega$ -limite s'il existe une suite  $\{t_n\}$  telle que si  $t_n \rightarrow +\infty$ , alors

$$\lim_{t_n \rightarrow +\infty} \phi(t_n, x) = p$$

et on le note par  $\omega(x)$ .

2.  $q$  est un point  $\alpha$ -limite s'il existe une suite  $\{t_n\}$  telle que si  $t_n \rightarrow -\infty$ , alors

$$\lim_{t_n \rightarrow -\infty} \phi(t_n, x) = q$$

et on le note par  $\alpha(x)$ .

**Exemple 1.2.2** Dans la figure (1.1), on va définir géométriquement le point  $\omega$ -limite noté  $P$ .

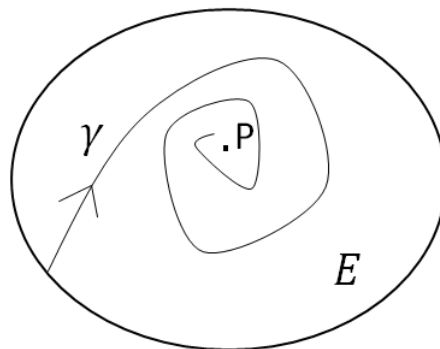


Figure 1.1 – [10] une trajectoire  $\gamma$  de système (1.4) qui approche  $p$  point  $\omega$ -limite quand  $t \rightarrow +\infty$

3. L'ensemble  $\omega$ -limite c'est l'ensemble qui contient tous les points  $\omega$ -limite.
4. L'ensemble  $\alpha$ -limite c'est l'ensemble qui contient tous les points  $\alpha$ -limite.
5. Soient  $x_1$  et  $x_2$  deux points d'équilibre différents de système (1.4) et  $x \in \Omega$ , donc il existe un orbite  $\gamma \subset \omega(x)$  telle que  $\alpha(\gamma) = x_1$  et  $\omega(\gamma) = x_2$ , ( $\alpha(\gamma)$  désigne un ensemble  $\alpha$ -limite de tous les points du  $\gamma$ , même chose pour  $\omega(\gamma)$ ).

**Théorème 1.2.2** (Théorème de Poincaré-Bendixson) [13]

Soit  $\Omega$  un domaine positivement invariant contenant un nombre fini des équilibres et soient  $x \in \Omega$  et  $\omega(x)$  l'ensemble  $\omega$ -limite, donc on a l'une des possibilités suivantes :

1.  $\omega(x)$  est un point d'équilibre,
2.  $\omega(x)$  est un orbite périodique,
3.  $\omega(x)$  contient un nombre finis des équilibres  $x_1, x_2, \dots, x_n$  et un orbite  $\gamma$  avec  $\alpha(\gamma) = x_i$  et  $\omega(\gamma) = x_j$ .

### 1.3 Modélisation mathématique

Pour les phénomènes d'émergence et de diffusion de bactéries résistantes, la modélisation mathématique peut apporter une meilleure compréhension de la dynamique d'émergence, de sélection et de diffusion des souches résistantes. Ainsi, la modélisation a permis de mettre en évidence le lien fort qui existe entre la consommation des antibiotiques et l'évolution de l'antibiorésistance [6]. L'étude mathématique de ces phénomènes se base sur :

1. **Les données** : taux des bactéries résistantes et des bactéries sensibles, la consommation des antibiotiques, ..., autrement dit des chiffres.
2. **La modélisation** : ce qui revient à convertir un problème concret, en un problème mathématique.
3. **L'analyse** : permet de comprendre le phénomène, de prédire, d'agir.

La modélisation mathématique est parfois la seule approche possible pour explorer différents phénomènes. Elle permet de mettre à l'épreuve, sans perte de temps, ni de frais. Cette étape consiste alors à appliquer des outils mathématiques à un fragment de réalité. En effet, il faut bien comprendre le problème réel pour tenter de proposer un modèle adapté. Si cette étape est négligée et si les contraintes ne sont pas bien posées, alors on aboutit à une formulation mathématique erronée et une solution non adaptée au problème concret. En fin, si le problème est bien posé, alors l'étape suivante consiste à le résoudre et d'analyser le modèle dans le but de comprendre.

#### Exemple 1 :

Nous commençons par présenter les travaux portant sur une modélisation des phénomènes intra-hôte [9] qui décrivent le plus souvent la dynamique de croissance des colonies

bactériennes au sein d'un hôte<sup>1</sup>. Ainsi les modèles peuvent formaliser la croissance bactérienne, les mutations associées à l'acquisition de résistance, la sensibilité de la souche à l'antibiotique,...etc. Les modèles intra-hôte prennent en compte une ou plusieurs souches en compétition pour la niche, une pression antibiotique constante ou variant dans le temps et une réaction immunitaire de l'hôte.

Voici un modèle simple de la dynamique bactérienne intra-hôte pouvant être décrit par l'équation suivante [2] et [8] :

$$\frac{dN}{dt} = \underbrace{\alpha \times N(t) \times \left[1 - \frac{N(t)}{N_{max}}\right]}_{\text{Multiplication}} - \underbrace{k(C(t)) \times N(t)}_{\text{Effet de l'antibiotique}} - \underbrace{\mu(t) \times N(t)}_{\text{Immunité}}, \text{ et } N(0) = N_0.$$

où

- $N(t)$  : le nombre de bactérie à l'instant  $t$ .
- $N_{max}$  : la taille maximale de la colonie dans la niche.
- $\alpha$  : le taux de croissance effectif de la bactérie (intégrant la division et la mort naturelle des bactérie).
- $k(C(t))$  le taux d'élimination de bactéries induit par l'antibiotique en fonction de la concentration d'antibiotique  $C(t)$ .
- $\mu(t)$  : le taux d'élimination de la bactérie par le système immunitaire à un instant  $t$ .

La croissance des bactéries est représentée par un terme de la forme logistique  $\alpha N \left[1 - \frac{N}{N_{max}}\right]$ , et  $k(C(t)) \times N(t)$  est le terme d'élimination des bactéries sous l'effet d'une concentration  $C(t)$  d'antibiotique, autrement dit La forme de  $k(C(t))$  dépend de l'espèce bactérienne et de l'antibiotique. Enfin,  $\mu(t) \times N(t)$  est le terme d'élimination des bactéries par le système immunitaire.

## Exemple 2 :

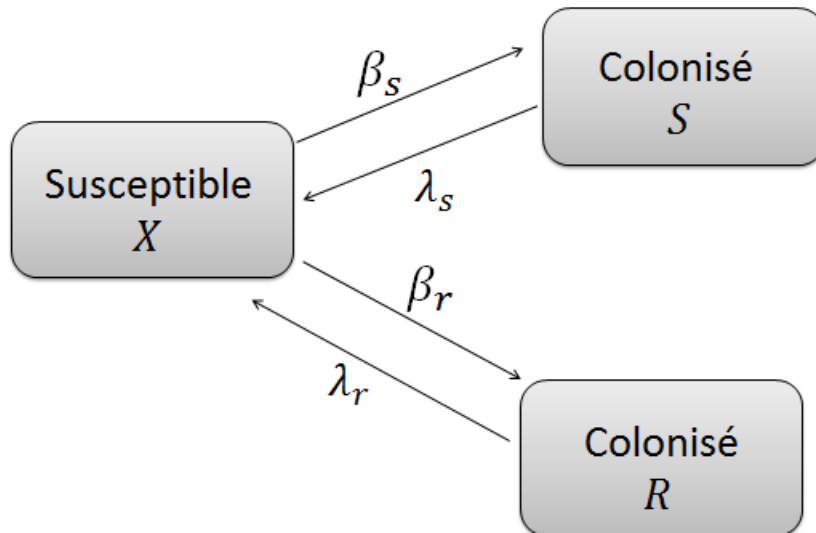
Dans cet exemple [9], nous abordons un modèle populationnel qui décrit la dynamique de transmission des pathogènes au sein d'une population. On considère qu'une partie de cette population est exposée à un ou plusieurs antibiotiques et que les souches peuvent être sensibles ou résistantes à ces antibiotiques. Voici un modèle simple, dans lequel les individus sont répartis dans trois compartiments en fonction de leur colonisation ( non-colonisé, colonisé par une souche sensible et colonisé par une souche résistante). Le système d'équations différentielles ordinaires peut être décrit par :

$$\begin{cases} \dot{X} = -X(\beta_s S + \beta_r R) + \lambda_s S + \lambda_r R \\ \dot{S} = \beta_s X S - \lambda_s S \\ \dot{R} = \beta_r X R - \lambda_r R \end{cases} \quad (1.8)$$

et le schéma est définis par la forme suivante :

1. La colonisation de l'hôte est un phénomène qui dépend du pathogène et de l'antibiotique étudiés.





où

- $X$  : représente la proportion de la population susceptible (non colonisée).
- $S$  : la proportion la de population colonisée par une souche sensible.
- $R$  : la proportion de la de population colonisée par une souche résistante.
- $\beta_s$  : le taux de contact efficace pour les souches sensibles.
- $\beta_r$  : le taux de contact efficace pour les souches résistantes.

Ainsi,  $\frac{1}{\lambda_s}$  et  $\frac{1}{\lambda_r}$  sont les durées moyennes de colonisation par les souches sensibles et résistantes.

Bref, la modélisation mathématique reste toujours un outil pour approfondir des questions ou tester des idées pour des systèmes complexes, à fin de pouvoir répondre aux questions posées.

## Chapitre 2

### Résistance bactérienne aux antibiotiques

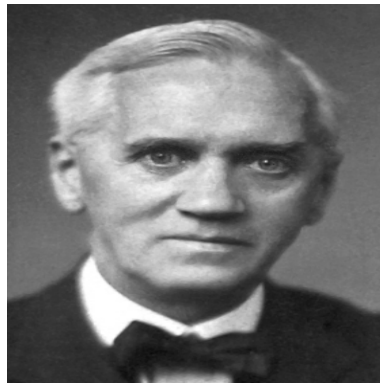


Figure 2.1 – **Alexander Fleming** est un médecin, biologiste né le 6 août 1881 à *Darvel, Ayrshire* en *Écosse* et mort le 11 mars 1955. Ses découvertes les plus connues sont celle de l'enzyme lysozyme en 1922 et celle d'une substance antibiotique appelée pénicilline qu'il a isolée à partir du champignon *Penicillium notatum* en 1928.

### 2.1 Petite introduction

Les antibiotiques sont des substances chimiques qui possèdent une activité antibactérienne. Cette activité se manifeste de manière spécifique par 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<sup>1</sup>) ou ralentir leur croissance (effet bactériostatique<sup>2</sup>). Tout d'abord, les premiers agents antibactériens efficaces sont les sulfamides qui ont été développés dans les années 1930 et ils sont encore utilisés aujourd'hui. Ces médicaments n'ont tué qu'un nombre limité d'espèces bactériennes et ils n'ont eu aucun effet sur de nombreux microbes importants. Après, la pénicilline et d'autres antibiotiques ont été utilisés dans les années 1940 et ils étaient capables

---

1. **Bactéricide** : est une substance ayant la capacité de tuer des bactéries. Les propriétés bactéricides varient d'une substance à l'autre, en termes de spectres d'action, d'efficacité, de durée d'action.

2. **Bactériostatique** : désigne l'action de certaines substances permettant de suspendre la multiplication des bactéries, ce qui aboutit au vieillissement de celles-ci et à leur mort, à condition que la dose utilisée soit suffisante.

d'arrêter de nombreux agents pathogènes<sup>3</sup>, par ailleurs mortels.

Tout d'abord, il faut rappeler que les antibiotiques ne détruisent pas toute la bactérie. Les antibiotiques s'attachent à certaines parties de la bactérie mais ils ont différents moyens d'action. Certains antibiotiques inhibent la formation des enveloppes protectrices (membrane et paroi). Il y a aussi ceux qui bloquent les réactions chimiques permettant à la bactérie de se former et leur empêcher la traduction de leurs gènes en protéines.

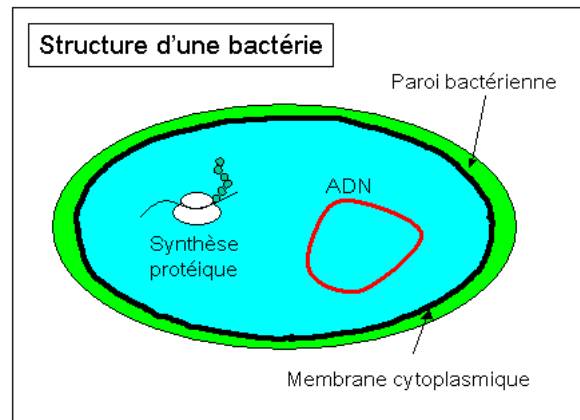


Figure 2.2 – La structure d'une bactérie



Figure 2.3 – La penicillium

## 2.2 Résistance des bactéries

Dans cette section, on définit la résistance d'une bactérie à un antibiotique lorsque celle-ci est inefficace contre la bactérie et que celle-ci peut continuer son développement. Dans ce qui suit, on distingue trois types de résistance bactérienne.

### 2.2.1 Résistance naturelle

Lorsque toutes les bactéries issues d'une même souche sont résistantes à un antibiotique, on parle de résistance **naturelle** ou **innée**. Selon le mode d'action de l'antibiotique,

3. **Pathogène**, aussi appelé agent biologique pathogène, est tout agent infectieux qui peut provoquer, induire ou générer une maladie.

différentes souches de bactéries seront insensibles. En effet c'est le spectre d'activité de l'antibiotique qui détermine l'ensemble de bactéries qui y seront sensibles. Généralement, on trouvera ce type de résistance chez les souches bactériennes sauvages, qui n'ont jamais rencontré d'antibiotiques.

### 2.2.2 Résistance acquise

La résistance que l'on appelle **acquise** est le fait qu'une souche bactérienne était sensible à un antibiotique mais ne le soit plus et devient résistante.

L'origine de cette résistance est la mutation dans les gènes de la bactérie, ce qui permet à cette bactérie de résister partiellement ou totalement à l'antibiotique qui devait être efficace. Les antibiotiques ne provoquent pas les mutations directement mais les favorisent, la mutation est un phénomène naturel. En effet, lorsque l'antibiotique est utilisé, il détruit la partie non mutée mais la partie mutée reste intacte et peut ensuite se développer. Ces facteurs de résistances acquises peuvent se transmettre entre bactéries, c'est pourquoi ce phénomène pose énormément de problème. Aussi, on peut remarquer que lorsque l'antibiotique est présent mais en quantité trop faible ou pendant un temps trop court, même les plus faibles bactéries deviennent résistantes, c'est pourquoi les médecins insistent sur l'importance de la durée du traitement.

### 2.2.3 Bactéries multi-résistantes

Les bactéries deviennent multi-résistantes aux antibiotiques dans le cas de l'accumulation de résistance acquise à plusieurs familles d'antibiotiques. Elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques. Cette multi-résistance est un véritable problème pour les médecins de nos jours. **La tuberculose** est une maladie qui pose un grand problème. Plusieurs souches de cette maladie sont devenues résistantes ou multi-résistantes aux antibiotiques antituberculeux (peu nombreux). La médecine pourrait se trouver sans aucun moyen de soigner cette maladie.

## Conclusion

Finalement, on peut dire que l'efficacité des antibiotiques est d'abord due à sa composition. Les différentes familles d'antibiotiques agissent sur différentes bactéries, certaines seront sensibles, d'autres non. Les différentes caractéristiques des familles d'antibiotiques jouent donc un rôle important pour expliquer l'efficacité des antibiotiques. Il ya ensuite le fonctionnement des antibiotiques, leurs différents modes d'action qui permettent d'expliquer que tel antibiotique est actif sur telle bactérie. Lorsque l'antibiotique agit sur la bactérie, il ne la détruit pas complètement mais plutôt partiellement. L'antibiotique s'attaque soit à la membrane, soit à la paroi, etc. Mais l'efficacité des antibiotiques ne dure pas longtemps si utilisation de ce derniers est abusive, car si on continue de prescrire les antibiotiques inutilement, les bactéries seront encore plus résistantes quelles le sont aujourd'hui,

ce qui empêcherait l'efficacité des antibiotiques d'agir contre les maladies bactériennes les plus communes.

Dans ce cadre, Nous sommes face à un problème de santé publique majeure et il devient urgent de trouver de nouvelles stratégies pour combattre la résistance bactérienne comme la phagothérapie [15].

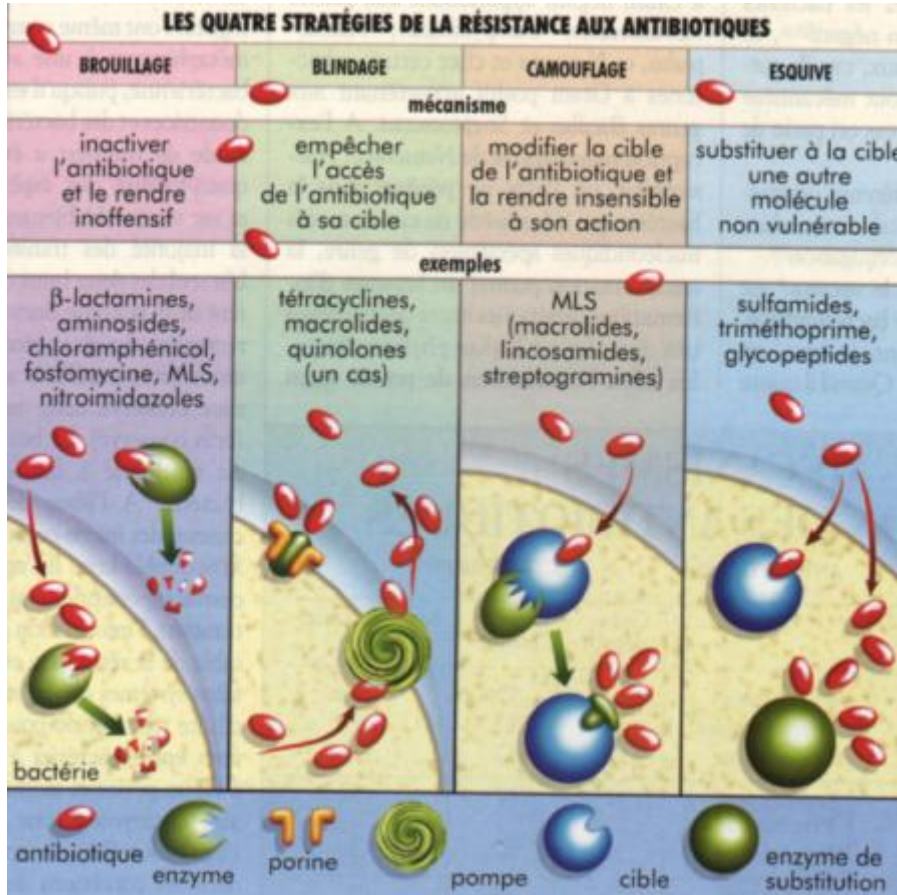


Figure 2.4 – Les modalités de résistance

### 2.3 Que signifie une phagothérapie ?

La phagothérapie est un procédé thérapeutique créé dans les années 1917, visant à utiliser les phages<sup>4</sup> pour détruire les bactéries infectieuses. L'idée est d'utiliser un phage qui attaque spécifiquement une bactérie pathogène<sup>5</sup> afin de traiter une infection. Elle est aujourd'hui la seule solution connue pour soigner des bactéries multi résistantes car la bactériophage est le prédateur de la bactérie, à chaque type de bactériophage est alloué un type bien précis de bactéries à détruire. Contrairement aux antibiotiques qui attaquent un spectre de bactéries sans faire de distinction entre les bonnes et les mauvaises bactéries. A noter que le bactériophage n'a pas d'effets secondaires.

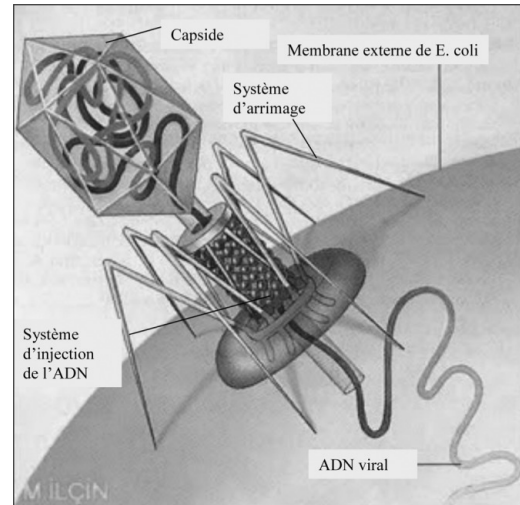


Figure 2.5 – La structure d'un phage lambda sur E. coli

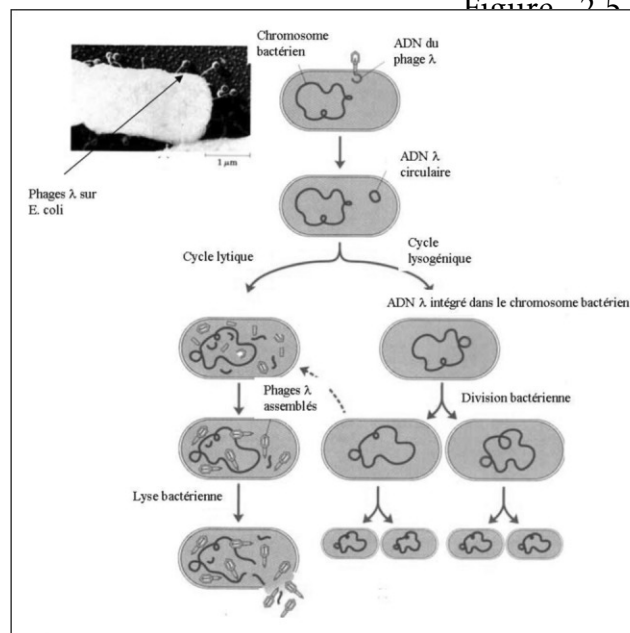


Figure 2.6 – Phage  $\lambda$  sur E. coli

Mais la découverte de la pénicilline, après la seconde guerre mondiale qui a compromis le développement de la phagothérapie a été abandonnée dans les années 1980 en Europe de l'Ouest. Par contre, les pays de l'Est ont continué à utiliser la phagothérapie et développer ainsi leur savoir qui, aujourd'hui, intéresse de plus en plus l'Europe de l'Ouest.

4. Le phage (bactériophage) est un virus dirigé contre une bactérie.

5. Un pathogène, aussi appelé agent biologique pathogène, est tout agent infectieux qui peut provoquer, induire ou générer une maladie.

## Chapitre 3

### Résistance d'une bactérie à plusieurs antibiotique

la résistance bactérienne à plusieurs antibiotiques est devenue un problème de santé publique majeur, tels que le choix de la dose et de la durée de traitement peuvent jouer un rôle important dans l'efficacité de ce dernier. Pour plus de détails, nous renvoyons le lecteur au **Chapitre 2**. Dans la section suivante, on propose un modèle qui décrit une situation où une personne reçoit plusieurs traitements contre les bactéries (comme dans le cas de la tuberculose).

#### 3.1 Formulation du modèle

Dans le modèle, on considère les éléments d'interaction suivants :

- $S(t)$  : la population des bactéries sensibles à plusieurs antibiotiques à l'instant  $t$ .
- $R(t)$  : la population des bactéries résistantes à plusieurs antibiotiques à l'instant  $t$ .
- $C_i(t)$  : la concentration du  $i^{eme}$  antibiotique à l'instant  $t$ , où  $i = 1, \dots, n$ .

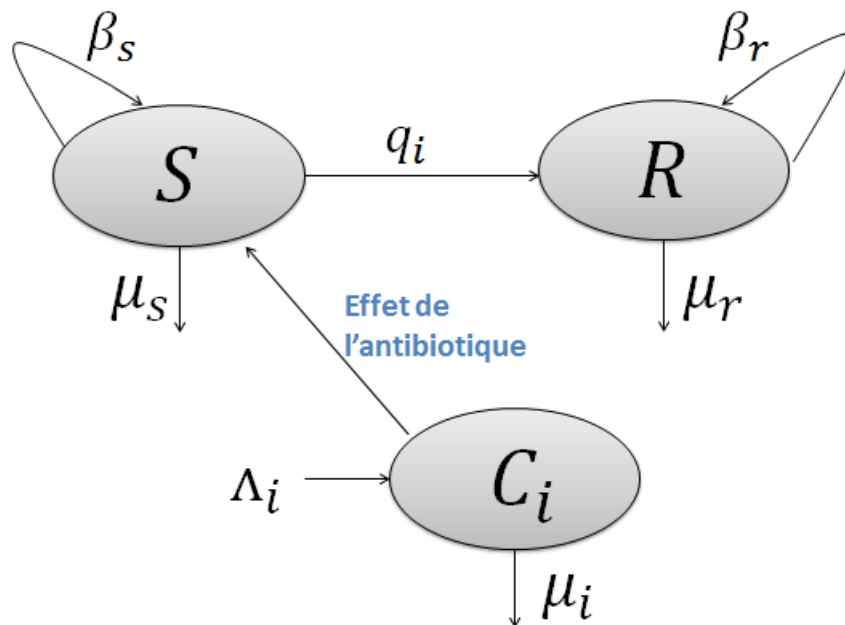
$S(t)$  et  $R(t)$  suivent une croissance logistique avec une capacité limite  $k$ . La résistance d'une bactérie à un antibiotique pourrait engendrer un coût, dans ce cas le taux de croissance  $\beta_r$  de la souche résistante est plus petit que le taux de reproduction  $\beta_s$  de bactérie sensible. D'autre part, un certain nombre de bactéries résistantes peuvent émerger en raison des mutations de bactéries sensibles exposées à de tels antibiotiques, on modélise cette situation par le terme  $\bar{q}_i C_i S$ . L'antibiotique possède une activité antibactérienne donc il élimine les bactéries sensibles avec un taux  $\bar{\alpha}_i$ . Finalement, le  $i^{eme}$  antibiotique est fourni à un taux constant  $\Lambda_i$  et est pris à un taux  $\mu_i$ .

Sous ses hypothèses, on obtient [7] le système et le schéma suivant :

$$\begin{cases} \dot{S} = \beta_s S \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) - \sum_{i=1}^n (\bar{q}_i + \bar{\alpha}_i) C_i S - \mu_s S, \\ \dot{R} = \beta_r R \left(1 - \frac{S+R}{K}\right) + \sum_{i=1}^n \bar{q}_i C_i S - \mu_r R, \\ \dot{C}_i = \Lambda_i - \mu_i C_i, \quad \text{avec } i = 1, \dots, n. \end{cases} \quad (3.1)$$

| Paramètre        | Description  |
|------------------|--|
| $\beta_s$        | Taux de croissance des bactéries sensibles ( $jours^{-1}$ ).                                       |
| $\beta_r$        | Taux de croissance des bactéries résistantes ( $jours^{-1}$ ).                                     |
| $\mu_s$          | Taux de mortalité naturelle par rapport à les bactéries sensibles ( $jours^{-1}$ ).                |
| $\mu_r$          | Taux de mortalité naturelle par rapport à les bactéries résistantes ( $jours^{-1}$ ).              |
| $K$              | La capacité limite.  |
| $\bar{q}_i$      | Taux de mutation d'une bactérie sensible à une bactérie résistante, ( $10^{-6} doit \times gen$ ). |
| $\bar{\alpha}_i$ | Taux d'élimination des bactéries sensibles par l'antibiotique ( $jours^{-1}$ ).                    |
| $\Lambda_i$      | La dose d'antibiotique, ( $5mg/kg/jours$ ).  |
| $\mu_i$          | Taux de mortalité naturelle par rapport à l'antibiotique ( $jours^{-1}$ ).                         |

Figure 3.1 – Description des paramètres du modèle



Pour réduire le nombre de paramètres, on passe par un changement de variable suivant

$$s = \frac{S}{K}, \quad r = \frac{R}{K}, \quad \text{et} \quad c_i = \frac{C_i}{\Lambda_i/\mu_i}.$$

Donc le système réduit est donné sous la forme

$$\begin{cases} \dot{s} = \beta_s s(1 - (s + r)) - \sum_{i=1}^{i=n} (q_i + \alpha_i) c_i s - \mu_s s, \\ \dot{r} = \beta_r r(1 - (s + r)) + \sum_{i=1}^{i=n} q_i c_i s - \mu_r r, \\ \dot{c}_i = \mu_i - \mu_i c_i, \quad \text{avec} \quad i = 1, \dots, n. \end{cases} \quad (3.2)$$

Où

$$q_i = \bar{q}_i \frac{\Lambda_i}{\mu_i}, \quad \text{et} \quad \alpha_i = \bar{\alpha}_i \frac{\Lambda_i}{\mu_i}.$$



Biologiquement, on s'intéresse qu'aux solutions positives bornées. Soit  $\Omega$  défini par :

$$\Omega = \left\{ (s, r, c_1, c_2, \dots, c_n) \in \mathbb{R}^{n+2} \mid 0 \leq s; 0 \leq r \leq 1; 0 \leq s + r \leq 1; 0 \leq c_i \leq 1; i = 1, \dots, n \right\}. \quad (3.3)$$

On va montrer dans la suivante que le domaine  $\Omega$  est positivement invariant.

### 3.2 Existence et positivité de la solution

Le théorème fondamental 1.1.1 d'existence et d'unicité de la solution que nous avons cité dans le **Chapitre 1** assure que la solution existe, et est unique.

#### Proposition 3.2.1

Le domaine  $\Omega$  défini dans (3.3) est positivement invariant pour le système (3.2).

#### Preuve:

Dans le modèle (3.2), on pose :

$$\begin{cases} \dot{s} = f_s(s, r, c_1, \dots, c_n), \\ \dot{r} = f_r(s, r, c_1, \dots, c_n), \\ \dot{c}_i = f_i(s, r, c_1, \dots, c_n), \end{cases} \quad \text{avec } i = 1, \dots, n. \quad (3.4)$$

Si on applique la **Proposition 1.1.1**, on trouve

$$f_s(s = 0, r \geq 0, c_1 \geq 0, \dots, c_n \geq 0) = 0 \geq 0, \quad \text{donc } s(t) \geq 0 \text{ pour tout } t \geq 0,$$

$$f_r(s \geq 0, r = 0, c_1 \geq 0, \dots, c_n \geq 0) = \sum_{i=1}^{i=n} q_i c_i s \geq 0, \quad \text{donc } r(t) \geq 0 \text{ pour tout } t \geq 0,$$

$$f_1(s \geq 0, r \geq 0, c_1 = 0, c_2 \geq 0, \dots, c_n \geq 0) = \mu_1 \geq 0, \quad \text{donc } c_1(t) \geq 0 \text{ pour tout } t \geq 0,$$

$$f_2(s \geq 0, r \geq 0, c_1 \geq 0, c_2 = 0, \dots, c_n \geq 0) = \mu_2 \geq 0, \quad \text{donc } c_2(t) \geq 0 \text{ pour tout } t \geq 0,$$

⋮

$$f_n(s \geq 0, r \geq 0, c_1 \geq 0, \dots, c_n = 0) = \mu_n \geq 0, \quad \text{donc } c_n(t) \geq 0 \forall t \geq 0.$$

Alors, on peut dire que la solution  $s(t), r(t), c_1(t), \dots, c_n(t) \geq 0$  pour tout  $t \geq 0$ , maintenant, il reste à vérifier que  $r(t) \leq 1, 0 \leq s(t) + r(t) \leq 1$  et  $0 \leq c_i(t) \leq 1$ , pour  $i = 1, \dots, n$ .

1. **Montrons que**  $0 \leq s(t) + r(t) \leq 1$ . On suppose par absurde qu'il existe un  $t_1 > 0$  tel que

$$s(t_1) + r(t_1) > 1.$$

Le système (3.2) donne l'expression suivante :

$$\dot{s} + \dot{r} = (\beta_s s + \beta_r r)(1 - (s + r)) - \left( \mu_s s + \mu_r r + \sum_{i=1}^{i=n} \alpha_i s c_i \right),$$

ceci implique que

$$\dot{s} + \dot{r} \leq (\beta_s s + \beta_r r)(1 - (s + r)),$$

Comme,  $0 \leq s(0) + r(0) \leq 1$ , avec  $s(t)$  et  $r(t)$  sont des fonctions continues, alors il existe un  $\bar{t} \in [0, t_1)$  qui vérifie

$$(s + r)(\bar{t}) = 1,$$

donc

$$(\dot{s} + \dot{r})(\bar{t}) \leq 0,$$

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

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

Comme  $s(t)$  et  $r(t)$  sont positive pour tout  $t \geq 0$ , On déduit que

$$0 \leq r(t) \leq 1,$$

et

$$0 \leq s(t) \leq 1.$$

2. **Montrons que**  $0 \leq c_i(t) \leq 1$ . On résout le système d'équation (3.5)

$$\begin{cases} \dot{c}_i = \mu_i - \mu_i c_i, \\ c_i(0) = \bar{c}_i, \quad \text{avec } i = 1, \dots, n. \end{cases} \quad (3.5)$$

Où  $\bar{c}_i \leq 1$  pour  $i = 1, \dots, n$ . la solution du système d'équation (3.5) est donné par

$$c_i(t) = 1 + (\bar{c}_i - 1)e^{-\mu_i t}.$$

Donc

$$c_i(t) \leq 1.$$

Alors le domaine  $\Omega$  est positivement invariant.

### 3.3 Analyse qualitative du modèle

Dans cette section, nous allons chercher les points d'équilibre et montrer la stabilité des équilibres du système (3.2).

#### 3.3.1 Points d'équilibres

Nous avons résumé l'existence des points d'équilibre dans la proposition suivante :

##### Proposition 3.3.1

1. Le modèle (3.2) a toujours l'équilibre  $E_0 = (0, 0, 1, \dots, 1)$ , avec  $E_0 \in \Omega$ .
2. Si  $R_1 > 1$ ,  $E_1 = \left(0, \frac{R_1 - 1}{R_1}, 1, \dots, 1\right)$  est le second équilibre dans  $\Omega$ .

3. Si  $s_0 > 1$  et  $s_0 > R_1$ ,  $E_2 = (\bar{s}, \bar{r}, 1, \dots, 1)$  est le troisième équilibre dans  $\Omega$ , où  $\bar{s}, \bar{r}$  sont donnée par

$$\bar{r} = \frac{\sum_{i=1}^{i=n} q_i (s_0 - 1)}{\left( \sum_{i=1}^{i=n} q_i + \mu_r \right) \left( s_0 - \frac{\mu_r}{\left( \sum_{i=1}^{i=n} q_i + \mu_r \right)} R_1 \right)},$$

et

$$\bar{s} = \frac{s_0 - 1}{s_0} - \bar{r}.$$

**Preuve:**

Les équilibres du système (3.2) sont donnés par

$$\begin{cases} \beta_s s(1 - (s + r)) - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) c_i s - \mu_s s = 0, & (1) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \beta_r r(1 - (s + r)) + \sum_{i=1}^n q_i c_i s - \mu_r r = 0, & (2) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \mu_i - \mu_i c_i = 0, \quad \text{avec } c_i = 1, \dots, n. & (3) \end{cases}$$

La 3<sup>ème</sup> équation donne

$$c_i = 1, \quad \text{avec } i = 1, \dots, n.$$

On remplace  $c_i = 1$  dans les équations (1) et (2), donc on trouve le système d'équations suivant

$$\begin{cases} \beta_s s(1 - (s + r)) - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) s - \mu_s s = 0, & (4) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \beta_r r(1 - (s + r)) + \sum_{i=1}^n q_i s - \mu_r r = 0, & (5) \end{cases}$$

l'équation (4) donne

$$(s = 0) \quad \vee \quad \left( \beta_s (1 - (s + r)) - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) - \mu_s = 0 \right).$$

**1** Si  $s = 0$ , l'équation (5) implique que

$$\beta_r r(1 - r) - \mu_r r = 0,$$

d'où

$$r = 0 \quad \vee \quad r = \frac{R_1 - 1}{R_1},$$

avec

$$R_1 = \frac{\beta_r}{\mu_r}$$

donc si  $s = 0$  les points d'équilibre sont

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

et

$$E_1 = \left( 0, \frac{R_1 - 1}{R_1}, 1, \dots, 1 \right), \quad \text{avec } R_1 > 1.$$

2 Si  $s \neq 0$ , On résout le système d'équation suivant

$$\begin{cases} \beta_s(1 - (s + r)) - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) - \mu_s = 0 & (6) \\ \beta_r r(1 - (s + r)) + \sum_{i=1}^n q_i s - \mu_r r = 0 & (7) \end{cases}$$

l'équation (6) donne les relations, données par

$$\bar{s} + \bar{r} = \frac{s_0 - 1}{s_0}, \text{ où } s_0 = \frac{\beta_s}{\mu_s + \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i)},$$

donc

$$\bar{s} = \frac{s_0 - 1}{s_0} - \bar{r}. \quad (8)$$

Si  $\bar{s} \geq 0$ , alors on a

$$\frac{s_0 - 1}{s_0} \geq \bar{r}. \quad (3.6)$$

De plus, si  $\bar{s}$  et  $\bar{r}$  sont positives, alors

$$\bar{s} + \bar{r} \geq 0,$$

dans ce cas, on a

$$\frac{s_0 - 1}{s_0} \geq 0 \implies s_0 \geq 1.$$

D'autre part, si on remplace (8) dans (7), on trouve

$$\bar{r} = \frac{\sum_{i=1}^n q_i (s_0 - 1)}{\left( \sum_{i=1}^n q_i + \mu_r \right) \left( s_0 - \frac{\mu_r}{\left( \sum_{i=1}^n q_i + \mu_r \right)} R_1 \right)},$$

$\bar{r}$  existe si et seulement si  $\bar{r} \geq 0$ , alors

$$\frac{\sum_{i=1}^n q_i (s_0 - 1)}{\left( \sum_{i=1}^n q_i + \mu_r \right) \left( s_0 - \frac{\mu_r}{\left( \sum_{i=1}^n q_i + \mu_r \right)} R_1 \right)} \geq 0,$$

implique que

$$s_0 \geq \frac{\mu_r}{\sum_{i=1}^n q_i + \mu_r} R_1,$$

car on a  $s_0 \geq 1$ . D'après (3.6),  $\bar{r}$  vérifie l'inégalité suivante

$$\frac{\sum_{i=1}^n q_i (s_0 - 1)}{\left( \sum_{i=1}^n q_i + \mu_r \right) \left( s_0 - \frac{\mu_r}{\left( \sum_{i=1}^n q_i + \mu_r \right)} R_1 \right)} \leq \frac{s_0 - 1}{s_0},$$

donc

$$\sum_{i=1}^n q_i s_0 \leq \left( \sum_{i=1}^n q_i + \mu_r \right) \left( s_0 - \frac{\mu_r}{\left( \sum_{i=1}^n q_i + \mu_r \right)} R_1 \right),$$

ce qui donne

$$-\mu_r s_0 \leq -\mu_r R_1,$$

enfin, on trouve

$$s_0 \geq R_1.$$

En conclusion, le point  $(\bar{s}, \bar{r}, 1, \dots, 1)$  existe si et seulement si  $s_0 > R_1$  et  $s_0 > 1$ .

### 3.3.2 Stabilité locale des points d'équilibre

Tout d'abord, on calcule la jacobienne associée au système (3.2) :

$$J_{(s,r,c_1,\dots,c_n)} = \begin{pmatrix} f_1(s,r,c_1,\dots,c_n) & -\beta_s s & -(q_1 + \alpha_1)s & -(q_2 + \alpha_2)s & \dots & -(q_n + \alpha_n)s \\ f_2(r,c_1,\dots,c_n) & f_3(s,r) & q_1 s & q_2 s & \dots & q_n s \\ 0 & 0 & -\mu_1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & 0 & -\mu_2 & & \vdots \\ & & & & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & -\mu_n \end{pmatrix}$$

où,

$$f_1(s,r,c_1,c_2,\dots,c_n) = \beta_s(1 - 2s - r) - \sum_{i=1}^{s=n} (q_i + \alpha_i)c_i - \mu_s,$$

$$f_2(s,r,c_1,c_2,\dots,c_n) = -\beta_r r + \sum_{i=1}^{i=n} q_i c_i,$$

et

$$f_3(s,r) = \beta_r(1 - 2r - s) - \mu_r.$$

#### Proposition 3.3.2

Le point d'équilibre  $E_0 = (0,0,1,\dots,1)$  est localement asymptotiquement stable (L.A.S) si et seulement si  $s_0 < 1$  et  $R_1 < 1$ , et  $E_0$  est instable si  $s_0 > 1$  ou  $R_1 > 1$ .

Pour monter la stabilité de point  $E_0$ , on passe par le calcul de La matrice jacobienne au point  $E_0$ , où  $J_{E_0}$  est donnée par :

$$J_{E_0} = \begin{pmatrix} \beta_s - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) - \mu_s & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \sum_{i=1}^n q_i & \beta_r - \mu_r & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & 0 & -\mu_2 & & 0 \\ & & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & -\mu_n \end{pmatrix}$$

Donc, les valeurs de  $J_{E_0}$  sont définies par

$$\lambda_1 = \beta_s \left( \frac{s_0 - 1}{s_0} \right),$$

$$\lambda_2 = \beta_r \left( \frac{R_1 - 1}{R_1} \right),$$

$$\lambda_i = -\mu_i < 0 \text{ pour } i = 1, \dots, n.$$

Les valeurs propres de la matrice  $J_{E_0}$  sont négatives si et seulement si

$$s_0 < 1, \text{ et } R_1 < 1.$$

Dans le cas où  $s_0 < 1$  et  $R_1 < 1$ , l'équilibre  $E_0$  est localement asymptotiquement stable.

#### Proposition 3.3.3

L'équilibre  $E_1 = \left(0, \frac{R_1-1}{R_1}, 1, \dots, 1\right)$  est localement asymptotiquement stable si et seulement si  $R_1 > 1$  et  $s_0 < R_1$  et si le contraire  $E_1$  est instable.

La matrice jacobienne au point  $E_1$  est définie par :

$$J_{E_1} = \begin{pmatrix} \beta_s - \beta_s \left( \frac{R_1-1}{R_1} \right) - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) - \mu_s & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -\beta_r \left( \frac{R_1-1}{R_1} \right) + \sum_{i=1}^n q_i & \beta_r - 2\beta_r \left( \frac{R_1-1}{R_1} \right) - \mu_r & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_1 & & \vdots \\ \vdots & \vdots & 0 & \ddots & \\ 0 & 0 & \vdots & & 0 \\ 0 & 0 & 0 & & -\mu_n \end{pmatrix}$$

On remarque que les valeurs propres de la matrice  $J_{E_1}$  sont données par

$$\lambda_1 = \frac{\beta_s}{s_0} \left( \frac{s_0}{R_1} - 1 \right),$$

$$\lambda_2 = \beta_r \left( \frac{1-R_1}{R_1} \right),$$

$$\lambda_i = -\mu_i, \text{ pour } i = 3, \dots, n+2.$$

On dit que le point  $E_1$  est stable si et seulement si

$$R_1 > 1, \text{ et } s_0 < R_1.$$

#### Proposition 3.3.4

L'équilibre  $E_2 = (\bar{s}, \bar{r}, c_1, \dots, c_n)$  est localement asymptotiquement stable dans  $\Omega$  si et seulement si  $s_0 > 1$  et  $s_0 > R_1$ , sinon il est instable .

De la même manière, on trouve la matrice jacobienne associé au point  $E_2$  de la forme

$$J_{E_2} = \begin{pmatrix} -\beta_s \bar{s} & -\beta_s \bar{s} & -(q_1 + \alpha_1) \bar{s} & -(q_2 + \alpha_2) \bar{s} & \dots & -(q_n + \alpha_n) \bar{s} \\ -\beta_r \bar{r} + \sum_{i=1}^n q_i & -\frac{1}{\bar{r}} (\beta_r \bar{r}^2 + \sum_{i=1}^n q_i \bar{s}) & q_1 \bar{s} & q_2 \bar{s} & \dots & q_n \bar{s} \\ 0 & 0 & -\mu_1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & 0 & -\mu_2 & & \vdots \\ & & & & \ddots & \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & -\mu_n \end{pmatrix}$$

| Équilibre | Existence                | stabilité locale         |
|-----------|--------------------------|--------------------------|
| $E_0$     | Existe toujours          | $R_1 < 1$ et $s_0 < 1$   |
| $E_1$     | $R_1 > 1$                | $s_0 < R_1$ et $R_1 > 1$ |
| $E_2$     | $s_0 > R_1$ et $s_0 > 1$ | $s_0 > R_1$ et $s_0 > 1$ |

Table 3.1 – Stabilité locale des équilibres s'il existe.

les valeurs propres de  $J_{E_2}$  sont

$$\lambda_i = -\mu_i, \quad \text{pour } i = 3, \dots, n + 2,$$

donc il reste à vérifier le signe des valeurs propres  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$ . On considère alors la matrice  $A$  qui défini par :

$$A = \begin{pmatrix} -\beta_s \bar{s} & -\beta_s \bar{s} \\ -\beta_r \bar{r} + \sum_{i=1}^n q_i & -\frac{1}{\bar{r}} (\beta_r \bar{r}^2 + \sum_{i=1}^n q_i \bar{s}) \end{pmatrix}$$

Ainsi, le point d'équilibre  $E_2$  est stable si et seulement si

$$\text{trace}(A) = -(\beta_s \bar{s} + \frac{1}{\bar{r}} (\beta_r \bar{r}^2 + \sum_{i=1}^n q_i \bar{s})) < 0,$$

et

$$\det(A) = \left( \beta_s \frac{\bar{s}^2}{\bar{r}} + \beta_s \bar{s} \right) \sum_{i=1}^n q_i > 0.$$

Ces résultat sont citées dans le tableau 3.1 :

### 3.3.3 Stabilité globale

#### Proposition 3.3.5

1. Si  $s_0 < 1$  et  $R_1 < 1$ ,  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable dans  $\Omega$ .
2. Si  $s_0 < R_1$  et  $R_1 > 1$ ,  $E_1$  est globalement asymptotiquement stable dans  $\Omega$ .
3. Si  $s_0 > R_1$  et  $s_0 > 1$ ,  $E_2$  est globalement asymptotiquement stable dans  $\Omega - \{(s, r, c_1, \dots, c_n) \in \Omega : s = 0\}$ .

Nous avons utilisé la théorie des systèmes équivalent [1], donc nous travaillons sur le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{s} = \beta_s (1 - (s + r)) - \sum_{i=1}^n (q_i + \alpha_i) s - \mu_s s, \\ \dot{r} = \beta_r (1 - (s + r)) + \sum_{i=1}^n q_i s - \mu_r r, \end{cases} \quad (3.7)$$

avec

$$\Omega_1 = \{(s, r) \in \mathbb{R}^2 | 0 \leq s; 0 \leq r \leq 1; 0 \leq s + r \leq 1\}. \quad (3.8)$$

Pour montrer la stabilité globale des points d'équilibre, on utilise deux résultats fondamentaux :

- Critère de Dulac.
- Théorème de Poincaré-Bendixson.

D'après le Critère de Dulac que nous avons cité dans le **Chapitre 1**, il existe  $\phi(s, r)$  telle que

$$\phi(s, r) = \frac{1}{sr},$$

qui est de  $C^1$  à l'intérieur de  $\Omega_1$  et vérifie

$$\frac{d}{ds}\phi(s, r)f(s, r) + \frac{d}{dr}\phi(s, r)g(s, r) = -\left(\frac{\beta_s}{r} + \frac{\beta_r}{s} + \frac{\sum_{i=1}^{i=n} q_i}{r^2}\right) < 0,$$

donc le système (3.7) n'admet pas un cycle limite à l'intérieur de  $\Omega_1$ .

Le théorème de Poincaré-Bendixson assure que l'ensemble  $\omega$ -limite 1.2.2 est un point d'équilibre telle que :

- Si  $s_0 < 1$  et  $R_1 < 1$ ,  $(0, 0)$  est le seul point d'équilibre et il est L.A.S dans  $\Omega_1$ , donc la solution approche de  $(0, 0)$ .
- Si  $s_0 < R_1$  et  $R_1 > 1$ ,  $(0, 0)$  est instable et l'équilibre  $\left(0, \frac{R_1-1}{R_1}\right)$  est L.A.S, dans ce cas la solution approche de  $\left(0, \frac{R_1-1}{R_1}\right)$
- Si  $s_0 > R_1$  et  $s_0 > 1$ , il existe un seul point d'équilibre  $(\bar{s}, \bar{r})$  dans  $\Omega_1$ , où la solution approche  $(\bar{s}, \bar{r})$

### 3.4 Simulations numériques

Pour les simulations numériques, on considère une situation où une personne reçoit au moins deux antibiotiques contre les bactéries (comme dans le cas de la tuberculose). Dans le cas 3.2, on a  $R_1 = 1.28$  et  $s_0 = 0.95$ , ce qui implique que le point  $E_0$  est instable, et on a la stabilité globale de point  $E_1$  et la non existence de  $E_2$ . On peut observer que dans ces conditions, la population bactérienne sensible est éliminée en les premiers 20 jours de traitement en raison de l'utilisation de l'antibiotique 1 et l'antibiotique 2. Cependant, la population des bactéries résistantes diminue d'abord puis elle augmente jusqu'à ce qu'elle se stabilise.

Dans la figure 3.3, on a  $R_1 = 1.282$  et  $s_0 = 1.30$ , autrement dit l'équilibre  $E_2$  est globalement stable car il vérifie les conditions de la stabilité, où  $E_0$  dans ce cas est instable. Puisque le taux de reproduction  $\beta_s = 1.8$  est plus grand que  $\beta_r = 0.4$ , on a observé que  $\bar{s} > \bar{r}$ . Cependant, l'antibiotique 1 et 2 se sont stabilisés vers 1.



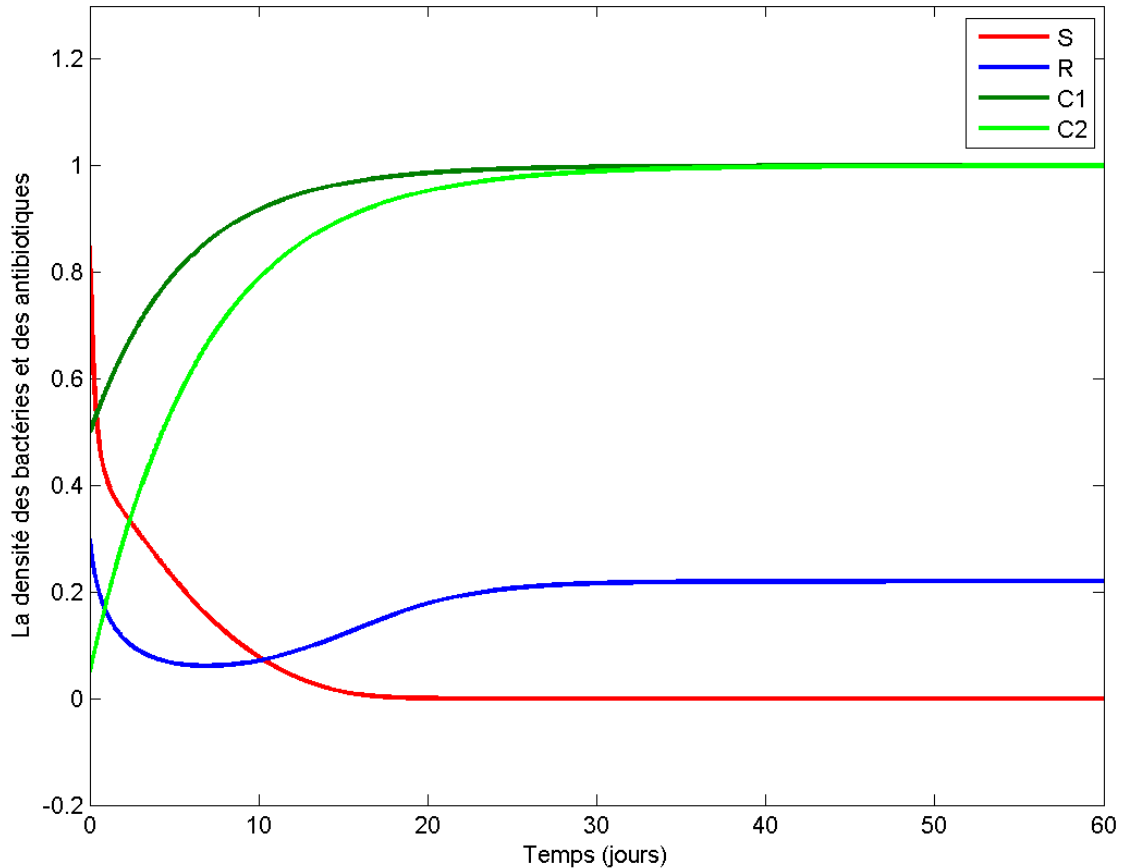


Figure 3.2 – La densité de la population bactérienne et de l'antibiotique en fonction du temps, où  $s(0) = 0.85$ ,  $r(0) = 0.5$ ,  $c_1(0) = 0.5$ ,  $c_2(0) = 0.05$ ,  $\beta_s = 1.3$ ,  $\beta_r = 0.4$ ,  $\mu_s = 0.312$ ,  $\mu_r = 0.312$ ,  $q_1 = 83.33 \times 10^{-6}$ ,  $q_2 = 200 \times 10^{-8}$ ,  $\alpha_1 = 0.325$ ,  $\alpha_2 = 0.74$ ,  $\mu_1 = 0.06$ ,  $\mu_2 = 0.05$ .

La figure 3.4 montre que le point d'équilibre  $E_0$  est globalement stable car les paramètres que nous avons utilisés vérifient  $s_0 = 0.95$  et  $R_1 = 0.96$ . Dans ce cas, on observe que la population bactérienne est éliminée avec le temps.

## Conclusion

Dans ce chapitre, on a formulé un modèle mathématique simple de la résistance bactérienne à plusieurs antibiotiques. Bien que ce modèle soit assez simple par rapport à la complexité du phénomène biologique. Il prédit en terme de paramètres  $s_0$  et  $R_1$ , où  $s_0$  est interprété comme le nombre de bactéries sensibles qui survivent aux effets dus aux mutations et aux antibiotiques. De manière analogue,  $R_1$  représente le nombre des bactéries générées par les bactéries résistantes.

Les résultats du modèle suggèrent que lorsque les bactéries résistantes persistent, le modèle prédit deux cas possibles : les bactéries sensibles sont totalement éliminées par les an-

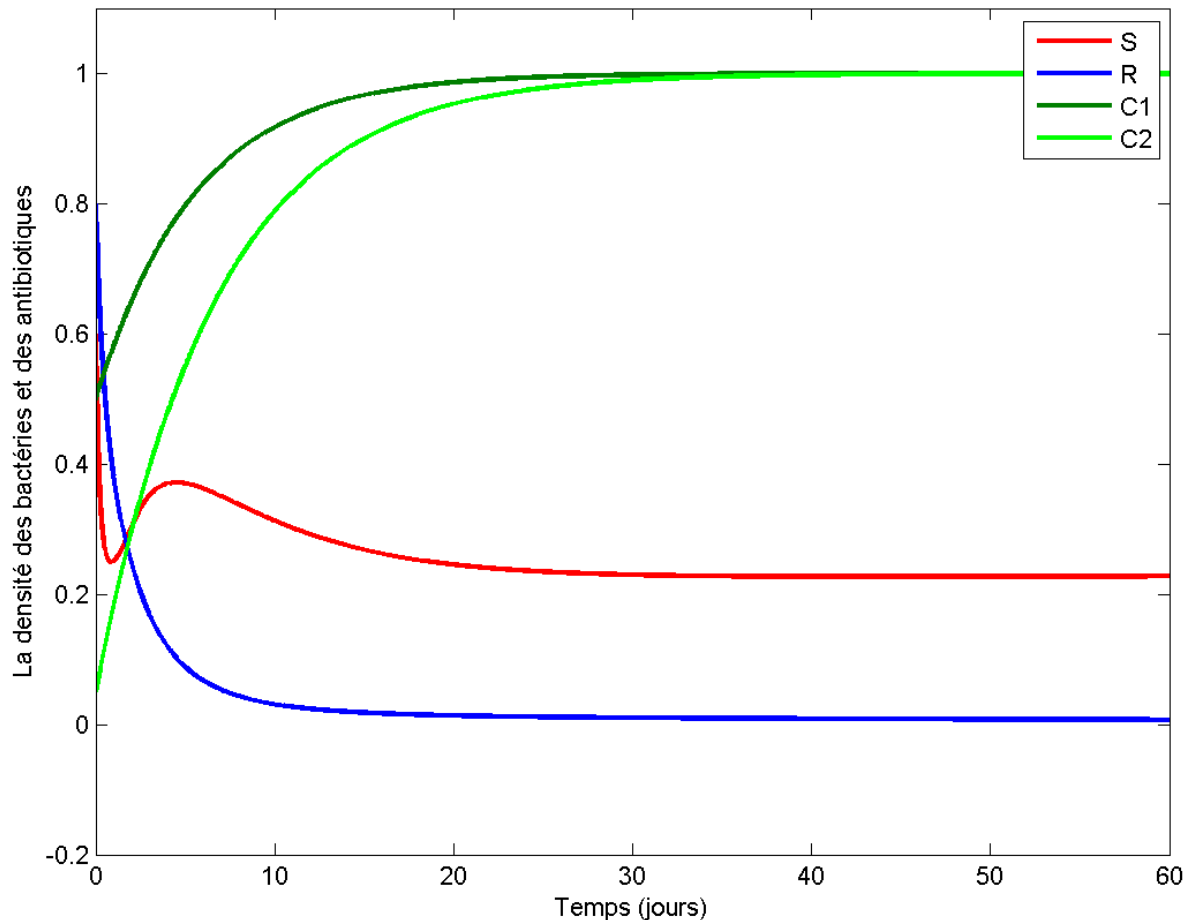


Figure 3.3 – La densité de la population bactérienne et de l'antibiotique en fonction du temps, où dans ce cas, on choisit  $s(0) = 0.6$ ,  $r(0) = 0.8$ ,  $c_1(0) = 0.5$ ,  $c_2(0) = 0.05$ ,  $\beta_s = 1.8$ ,  $\beta_r = 0.4$ ,  $\mu_s = 0.312$ ,  $\mu_r = 0.312$ ,  $q_1 = 83.33 \times 10^{-6}$ ,  $q_2 = 200 \times 10^{-8}$ ,  $\alpha_1 = 0.325$ ,  $\alpha_2 = 0.74$ ,  $\mu_1 = 0.06$ ,  $\mu_2 = 0.05$ .

antibiotiques ou ils ont acquis une résistance, ou l'action bactéricide<sup>1</sup> n'est pas suffisante pour les éliminer, et donc les deux types de bactéries coexistent. Donc, on peut dire que l'analyse mathématique établit que la reproduction des bactéries et les effets de l'antibiotique sont les facteurs les plus significatifs de la dynamique des populations de bactéries qui suivent des traitements par les antibiotiques.

Finalement, dans la dernière **Section 3.4**, nous avons effectué des simulations numériques d'un traitement avec des antibiotiques à action bactéricide. Nous avons constaté que ce type de traitement est inapproprié lorsque le taux de reproduction des bactéries résistantes est plus élevé.

1. **Une substance bactéricide** est une substance ayant la capacité de tuer des bactéries.

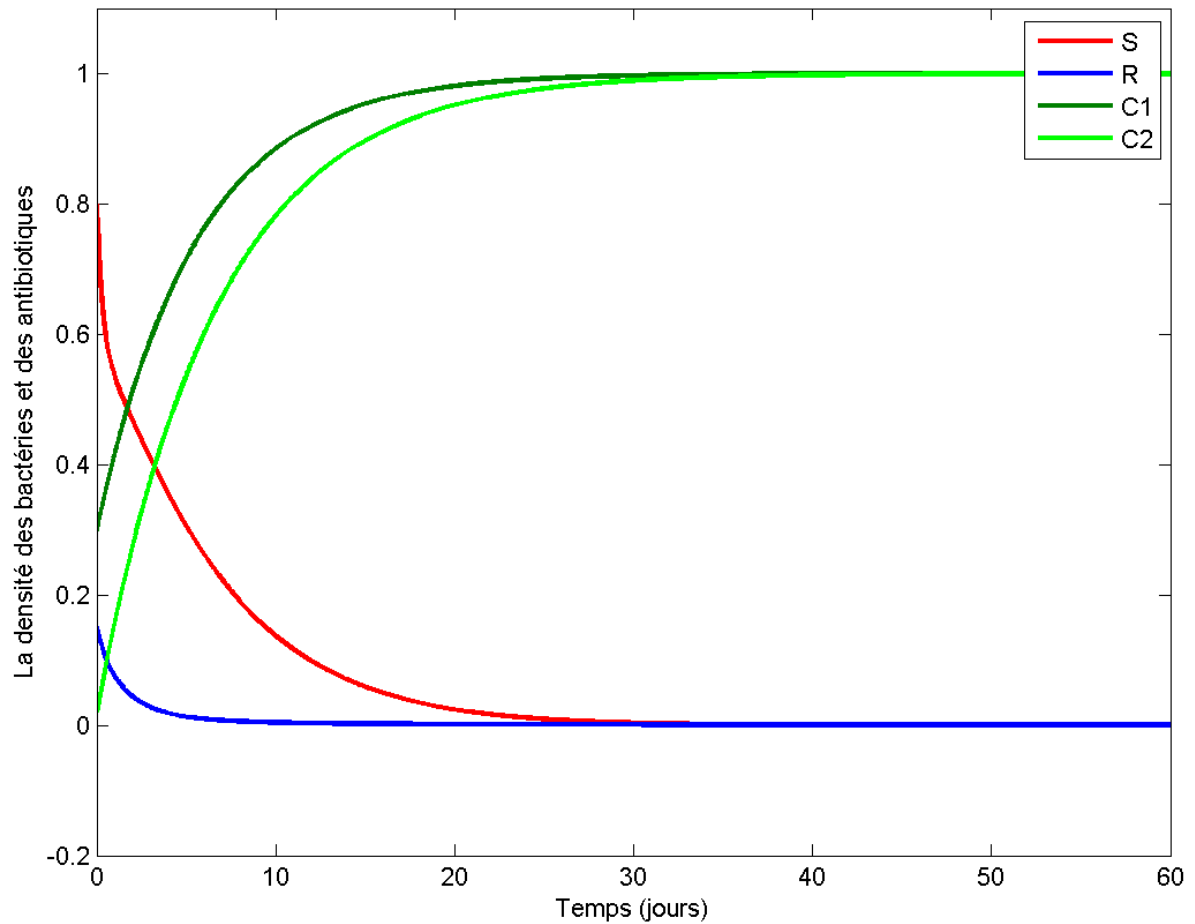


Figure 3.4 – La densité de la population bactérienne et de l'antibiotique en fonction du temps, où  $s(0) = 0.8$ ,  $r(0) = 0.15$ ,  $c_1(0) = 0.3$ ,  $c_2(0) = 0.02$ ,  $\beta_s = 1.308$ ,  $\beta_r = 0.2995$ ,  $\mu_s = 0.312$ ,  $\mu_r = 0.312$ ,  $q_1 = 83.33 \times 10^{-6}$ ,  $q_2 = 200 \times 10^{-8}$ ,  $\alpha_1 = 0.325$ ,  $\alpha_2 = 0.74$ ,  $\mu_1 = 0.06$ ,  $\mu_2 = 0.05$ .

# Chapitre 4

## Modèle mathématique décrivant la phagothérapie

La phagothérapie est une nouvelle stratégie pour combattre la résistance bactérienne. L'idée est d'utiliser un phage qui attaque spécifiquement une bactérie pathogène afin de traiter une infection. Donc la question qui se pose, quand et comment la thérapie par les phages peut être modélisée et décrits mathématiquement ?

Dans ce chapitre, on propose un modèle mathématique de la thérapie par les phages qui inclut des interactions entre les bactéries  $B$ , le phage  $P$  et la réponse immunitaire  $I$ .

### 4.1 Formulation du modèle

Dans le modèle [5], on considère les éléments d'interaction suivants :

- $B(t)$  : la population des bactéries à l'instant  $t$ .
- $P(t)$  : la population des phages à l'instant  $t$ .
- $I(t)$  : la population des cellules immunitaires à l'instant  $t$ .

Où la population bactérienne  $B(t)$  suit une croissance logistique avec un taux de croissance  $r$  et une capacité limite  $k_c$ . Les phages s'attachent aux bactéries et les infectent à un taux  $\phi$ , ils libèrent de nouvelles particules virales avec une taille  $\beta$ , et ils ont un taux de mortalité  $\omega$ .

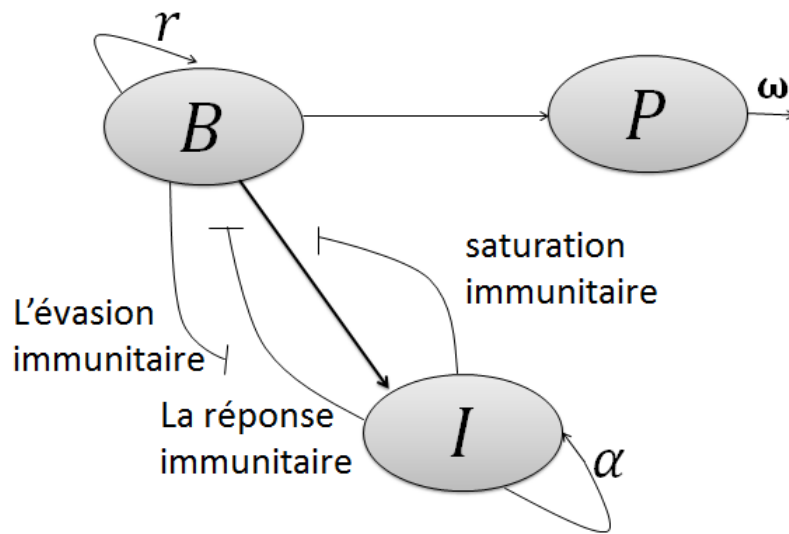
D'autre part, en absence d'évasion immunitaire par des bactéries, la réponse immunitaire dans un environnement bien mélangé devrait suivre la forme  $\gamma IB$  où  $\gamma$  est un paramètre d'élimination de bactéries. Pour modéliser l'évasion immunitaire par les bactéries, on utilise **Michaelis-Menten kinetics**. En effet, si la densité bactérienne est très grande alors la saturation immunitaire sera moins efficace autrement dit la saturation immunitaire ne dépasse pas un seuil  $(1 + \frac{B}{k_D})$ , où  $k_D$  est la densité bactérienne à laquelle la réponse immunitaire est moins efficace. Ce terme a été utilisé pour modéliser la saturation immunitaire à une charge bactérienne élevée [3] et [4].

La réponse des cellules immunitaires est activée par la présence de bactéries où les cellules immunitaires ont un taux de croissance  $\alpha$  et une capacité limite  $k_I$ . Finalement,  $k_N$  est la densité de la population bactérienne à laquelle le taux de croissance de la réponse immunitaire est la moitié de son maximum.

Sous ses hypothèses, on propose le modèle et le schéma associé suivant :

| Paramètre | Description  |
|-----------|--|
| $r$       | Taux de croissance bactérienne ( $h^{-1}$ ).   |
| $k_c$     | Capacité limite de bactérie ( $ml^{-1}$ ).   |
| $\beta$   | Taille de nouvelle particule virale.   |
| $\phi$    | Taux d'élimination bactérienne par les phages( $ml h^{-1}$ ).  |
| $\omega$  | Taux de mortalité de phage ( $h^{-1}$ ).   |
| $\alpha$  | Taux de croissance de la réponse immunitaire ( $h^{-1}$ ).   |
| $I_0$     | Taux de cellules immunitaire initiale ( $ml^{-1}$ ).   |
| $k_I$     | Capacité limite de la réponse immunitaire ( $ml^{-1}$ ).   |
| $\gamma$  | Taux d'élimination bactérienne par la réponse immunitaire en absence d'évasion immunitaire ( $ml h^{-1}$ ).                      |
| $k_d$     | Concentration bactérienne à laquelle la réponse immunitaire est la moitié saturer ( $ml^{-1}$ ).                                 |
| $k_N$     | Concentration bactérienne à laquelle le taux de croissance de la réponse immunitaire est la moitié de son maximum ( $ml^{-1}$ ). |
| $B_0$     | Densité bactérienne initiale ( $ml^{-1}$ ).  |
| $P_0$     | Dose de phage initiale ( $ml^{-1}$ ).  |

Table 4.1 – Description des paramètres du modèle



$$\begin{cases} \dot{B} = rB\left(1 - \frac{B}{k_c}\right) - \phi BP - \frac{\gamma IB}{1 + \frac{B}{k_d}}, \\ \dot{P} = \beta\phi BP - \omega P, \\ \dot{I} = \alpha I\left(1 - \frac{I}{k_I}\right) \frac{B}{B + k_N}. \end{cases} \quad (4.1)$$

Avant de passer à l'étude mathématique, on passe par un changement de variables, on pose :

$$b = \frac{B}{k_c}, \text{ et } i = \frac{I}{K_I}.$$

Après le changement de variable, le système (4.1) devient :

$$\begin{cases} b' = rb(1-b) - \phi pb - \frac{\gamma k_i i b}{1 + \frac{k_c}{k_d} b}, \\ p' = \beta \phi k_c b p - \omega p, \\ i' = \alpha i(1-i) \frac{k_c b}{k_c b + k_N}. \end{cases} \quad (4.2)$$

De plus, pour réduire les paramètres, on pose

$$\varepsilon = \gamma k_i, \quad k_D = \frac{k_d}{k_c}, \quad \bar{\beta} = \beta k_c, \quad k_n = \frac{k_N}{k_c}.$$

Donc le nouveau système est donné par :

$$\begin{cases} b' = rb(1-b) - \phi b p - \frac{\varepsilon i b}{1 + \frac{b}{k_D}}, \\ p' = \bar{\beta} \phi p b - \omega p, \\ i' = \alpha i(1-i) \frac{b}{b + k_n}. \end{cases} \quad (4.3)$$

## 4.2 L'existence et la positivité de la solution

Théorème fondamental d'existence et d'unicité assure que la solution locale  $(b(t), p(t), i(t))$  existe, et est unique pour tout  $t \in [0, T)$  où  $T$  est une constante positive. De plus, on s'intéresse qu'aux par des solutions positives bornées, on définit un domaine  $\Omega$  de la forme :

$$\Omega = \{(b, p, i) \in \mathbb{R}_+^3 : 0 \leq b; 0 \leq p; 0 \leq b + p \leq M_1; 0 \leq i \leq 1\} \quad (4.4)$$

où

$$M_1 = \frac{1}{M}, \quad \text{avec} \quad M = \min\{r, \phi(1 - \bar{\beta})\}, \quad \text{et} \quad \bar{\beta} < 1.$$

Dans la suite, on va montrer que le domaine  $\Omega$  est positivement invariant pour le système (4.3).

### Proposition 4.2.1

Le domaine  $\Omega$  défini dans (4.4) est positivement invariant pour le système (4.3).

**Preuve:**

Le domaine  $\Omega$  est positivement invariant si pour toute condition initiale  $(b(t_0), p(t_0), i(t_0))$  définie dans  $\Omega$ , la solution  $(b(t), p(t), i(t))$  reste dans  $\Omega$  pour tout  $t > t_0 \geq 0$ . Tout d'abord, on montre que

$$b(t), p(t), i(t) \geq 0, \quad \text{pour tout } t \geq 0.$$

Dans le modèle (4.3), on pose

$$\begin{cases} b' = f_1(b, p, i), \\ p' = f_2(b, p, i), \\ i' = f_3(b, p, i), \end{cases}$$

où  $(f_1, f_2, f_3)$  représente le seconde membre du système. Si on applique la **Proposition 1.1.1**, on trouve

$$f_1(b = 0, p \geq 0, i \geq 0) = 0 \geq 0, \text{ donc } b(t) \geq 0, \text{ pour tout } t \geq 0,$$

et

$$f_2(b \geq 0, p = 0, i \geq 0) = 0 \geq 0, \text{ donc } p(t) \geq 0, \text{ pour tout } t \geq 0,$$

enfin

$$f_3(b \geq 0, p \geq 0, i = 0) = 0 \geq 0, \text{ donc } i(t) \geq 0, \text{ pour tout } t \geq 0,$$

on conclut alors que la solution  $(b(t), p(t), i(t))$  est positive pour tout  $t \geq 0$ . Il reste à montrer que

$$i(t) \leq 1 \text{ et } b(t) + p(t) \leq M_1, \text{ pour tout } t \geq 0.$$

– **Montrons que**  $0 \leq b + p \leq M_1$ . La somme des deux premières équations de système(4.3) donne :

$$b' + p' = rb(1 - b) - \phi(1 - \bar{\beta})bp - \frac{\varepsilon ib}{1 + \frac{b}{k_D}} - \omega p,$$

puisque la solution  $(b(t), p(t), i(t)) \geq 0$ , on aura

$$(b + p)' \leq rb(1 - b) - \phi(1 - \bar{\beta})bp,$$

ce qui implique que

$$(b + p)' \leq rb(1 - (b + \frac{\phi}{r}(1 - \bar{\beta})p)).$$

On sait que  $\bar{\beta} < 1$ , donc on pose

$$M = \min \left\{ 1, \frac{\phi}{r}(1 - \bar{\beta}) \right\},$$

ce qui donne l'inégalité suivante :

$$(b + p)' \leq rb(1 - M(b + p)). \quad (4.5)$$

Par conséquent, on distingue deux cas différents,

– **Si**  $b + p \leq \frac{1}{M}$ , **on a**

$$(b + p)' \leq r(b + p)(1 - M(b + p)).$$

En pesant

$$U(t) = b(t) + p(t),$$

alors  $U$  vérifie

$$U' \leq rU(1 - MU),$$

si  $U(0) \leq \frac{1}{M}$ , alors on a le problème suivant

$$\begin{cases} U' \leq rU(1 - MU), \\ U(0) \leq \frac{1}{M}. \end{cases}$$

D'après le principe de comparaison 1.1.3, on conclut  $0 \leq U(t) \leq \frac{1}{M}$ , pour tout  $t \geq 0$  donc  $0 \leq b(t) + p(t) \leq \frac{1}{M}$  pour tout  $t \geq 0$ .

D'autre part, si on suppose qu'il existe  $t_1 > 0$  telle que  $(b + p)(t_1) > \frac{1}{M}$ . Comme  $b$  et  $p$  sont continues et  $b(0) + p(0) \leq \frac{1}{M}$ , alors il existe  $0 \leq \bar{t} < t_1$  qui vérifie

$$(b + p)(\bar{t}) = \frac{1}{M},$$

l'inégalité (4.5) donne

$$(b + p)'(\bar{t}) \leq rb(\bar{t})(1 - 1),$$

ce qui implique

$$(b + p)'(\bar{t}) \leq 0.$$

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

$$0 \leq b(t) + p(t) \leq \frac{1}{M}, \quad \forall t \geq 0.$$

Ce qui donne aussi

$$b(t) \leq \frac{1}{M}, \quad \forall t \geq 0,$$

et

$$p(t) \leq \frac{1}{M}, \quad \forall t \geq 0.$$

Maintenant, on montre que  $i(t) \leq 1$  pour tout  $t \geq 0$ . On sait que

$$\begin{aligned} i' &= \alpha i(1 - i) \frac{b}{b + k_n}, \\ i(0) &\leq 1. \end{aligned} \tag{4.6}$$

On suppose par absurde qu'il existe  $t_1 > 0$  qui vérifie

$$i(t_1) > 1. \tag{4.7}$$

Puisque  $i(t)$  est une fonction continue pour tout  $t \geq 0$  et  $i(0) \leq 1$ , alors il existe  $0 \leq \bar{t} < t_1$ , qui vérifie

$$i(\bar{t}) = 1,$$

donc

$$i'(\bar{t}) = 0,$$

ce qui donne une contradiction avec l'hypothèse (4.7)

Enfin le domaine (4.4) est positivement invariant.



- Si  $\bar{\beta} \geq 1$ , on va montrer que la solution  $(b(t), p(t), i(t))$  est bornée pour tout  $t \geq 0$ . La première équation de système (4.3) donne

$$b' \leq rb,$$

d'où

$$b(t) \leq b(0)e^{rt}.$$

Maintenant, on montre par absurde qu'il existe un  $T_{max} \geq 0$ , tel que

$$\lim_{t \rightarrow T_{max}} b(t) = +\infty.$$

Ce qui donne une contradiction avec la dernière inégalité, donc

$$b(t) \leq C \quad \text{pour tout } t \geq 0,$$

avec  $C$  une constante positive.

De la même manière, on montre  $p(t)$  est bornée. On trouve alors

$$p' \leq \bar{\beta}\phi pb,$$

ainsi

$$p(t) \leq p(0)e^{\bar{\beta}\phi t}.$$

On conclut que  $p(t)$  est borné pour tout  $t \geq 0$ . Il reste à montrer que  $i(t)$  est aussi définie pour tout  $t \geq 0$ . La dernière équation de système (4.3) donne

$$i' \leq \alpha i \frac{b}{b + k_n},$$

alors

$$i' \leq \alpha i \frac{b}{k_n}.$$

Puisque  $b(t) \leq C$ , on trouve

$$i' \leq \alpha i \frac{C}{k_n},$$

ceci implique que

$$i(t) \geq i(0)e^{\alpha \frac{C}{k_n} t}.$$

Donc, on peut dire que la solution  $(b(t), p(t), i(t))$  de système (4.3) est borné pour tout  $t \geq 0$ , si  $\bar{\beta} \geq 1$ .

### 4.3 Analyse qualitative du modèle

L'étude qualitative est toujours commencée par la recherche des points d'équilibre et leur stabilité.

#### 4.3.1 Points d'équilibre

**Proposition 4.3.1**

1. le modèle (4.3) a toujours les équilibres  $E_0 = (0, 0, 0)$ ,  $E_1 = (1, 0, 0)$  et  $E_2 = (0, 0, 1)$ .
2. l'équilibre  $E_3 = (B_p, P_B, 0)$  existe si et seulement si  $B_p < 1$ , avec

$$B_p = \frac{\omega}{\bar{\beta}\phi} \quad \text{et} \quad P_B = \frac{r}{\phi}(1 - B_p).$$

3. l'équilibre  $E_4 = (B_1, 0, 1)$  existe si et seulement si  $R_1 > 1$ , avec

$$B_1 = \frac{1 - k_D}{2} - D, \quad \text{avec} \quad D = \left[ \left( \frac{1 + k_D}{2} \right)^2 - k_D R_1 \right]^{1/2}.$$

4. l'équilibre  $E_5 = (B_2, 0, 1)$  existe si et seulement si  $R_1 < 1$ , avec

$$B_2 = \frac{1 - k_D}{2} + D.$$

5. l'équilibre  $E_6 = (B_p, P_{BI}, 1)$  existe si et seulement si  $B_1 < B_p < B_2$ , avec

$$P_{BI} = \frac{r}{\phi(k_D + B_p)} (B_p - B_1)(B_p - B_2).$$

**Preuve:**

Les points d'équilibre de système (4.3) sont les solutions du système algébrique suivant :

$$\begin{cases} rb(1 - b) - \phi bp - \frac{\varepsilon bi}{1 + \frac{b}{k_D}} = 0, & (1) \\ \bar{\beta}\phi bp - \omega p = 0, & (2) \\ \alpha i(1 - i) \frac{b}{b + k_n} = 0, & (3) \end{cases}$$

L'équation (3) implique que

$$i = 0, \quad \text{ou} \quad i = 1, \quad \text{ou} \quad b = 0.$$

**1** Si  $i = 0$ , on obtient les équations suivantes

$$rb(1 - b) - \phi bp = 0, \tag{4.8}$$

$$\bar{\beta}\phi bp - \omega p = 0, \tag{4.9}$$

De (4.9), on déduit que

$$p = 0, \quad \text{ou} \quad b = \frac{\omega}{\bar{\beta}\phi} = B_p.$$

**a** Si  $p = 0$ , on remplace dans l'équation (4.8), on obtient

$$rb(1 - b) = 0,$$

c'est à dire

$$b = 0, \quad \text{ou} \quad b = 1.$$

**b** Si  $b = B_p$ , l'équation (4.8) implique

$$P_B = \frac{r}{\phi}(1 - B_p).$$

On conclut que dans le cas où  $i = 0$ , les points stationnaires sont donnés par

$$\begin{cases} E_0 = (0, 0, 0), \\ E_1 = (1, 0, 0), \\ E_3 = (B_p, P_B, 0), \quad \text{avec } B_p = \frac{\omega}{\bar{\beta}\phi}, \quad \text{et } P_B = \frac{r}{\phi}(1 - B_p). \end{cases}$$

Où l'équilibre  $E_2$  existe si et seulement si  $B_p < 1$ .

**2** Si  $b = 0$ , l'équation (2) donne

$$p = 0,$$

et on sait que

$$i \leq 1.$$

Donc on peut dire que  $(0, 0, i^*)$  est un point d'équilibre avec  $i^* \leq 1$ .

**3** Si  $i = 1$ , on remplace dans les équations (1) et (2), on obtient

$$\begin{cases} rb(1 - b) - \phi bp - \frac{\varepsilon b}{1 + \frac{b}{k_D}} = 0, & (4) \\ \bar{\beta}\phi bp - \omega p = 0, & (5) \end{cases}$$

où l'équation (5) implique que

$$p = 0, \quad \text{ou } b = \frac{\omega}{\bar{\beta}\phi} = B_p.$$

**a** Dans le cas où  $p=0$ , on a

$$rb(1 - b) - \frac{\varepsilon b}{1 + \frac{b}{k_D}} = 0,$$

ce qui donne

$$b = 0, \quad \text{ou } (1 - b)\left(1 + \frac{b}{k_D}\right) - \frac{\varepsilon}{r} = 0 \dots (*)$$

on pose  $R_1 = \frac{\varepsilon}{r}$ , donc (\*) s'écrit de la forme

$$(1 - b)(k_D + b) - R_1 k_D = 0,$$

ce qui donne

$$b^2 - (1 - k_D)b - k_D(1 - R_1) = 0 \dots (**)$$

avec

$$\Delta = 4 \left[ \left( \frac{1 + k_D}{2} \right)^2 - k_D R_1 \right]$$

Si  $\Delta \geq 0$ , on trouve la condition suivante

$$k_D \geq 2\sqrt{k_D R_1} - 1,$$

donc il admet deux solution  $B_1$  et  $B_2$  où

$$\begin{cases} B_1 = \frac{1 - k_D}{2} - D, \\ B_2 = \frac{1 - k_D}{2} + D, \end{cases} \quad \text{avec } D = \frac{\sqrt{\Delta}}{2}.$$

Par conséquent, on conclut que si  $p = 0$ , on a les équilibres suivants :

$$E_2 = (0, 0, 1) \quad \text{existe toujours,}$$

$$E_4 = (B_1, 0, 1) \quad \text{existe si et seulement si } R_1 > 1,$$

$$E_5 = (B_2, 0, 1) \quad \text{exite si et seulement si } R_1 < 1.$$

**b** D'autre part, si  $b = B_p$ , l'équation (4) donne

$$rB_p(1 - B_p) - \phi B_p p - \frac{\varepsilon B_p}{1 + \frac{B_p}{k_D}} = 0,$$

ceci implique

$$p = \frac{r}{\phi(k_D + B_p)} \left( (1 - B_p)(k_D + B_p) - K_D R_1 \right),$$

on pose alors

$$P_{BI} = \frac{r}{\phi(k_D + B_p)} (B_p - B_1)(B_p - B_2).$$

Enfin, le point d'équilibre  $E_6 = (B_p, P_{BI}, 1)$  existe si et seulement si

$$B_1 < B_p < B_2.$$

### 4.3.2 Stabilité locale des équilibres

Pour étudier la stabilité des points d'équilibre, on calcule la matrice jacobienne de système (4.3) qui est de la forme

$$J_{(b,p,i)} = \begin{pmatrix} r - 2rb - \phi p - \frac{\varepsilon i(1 + \frac{b}{k_D}) - \frac{\varepsilon i b}{k_D}}{(1 + \frac{b}{k_D})^2} & -\phi b & -\frac{\varepsilon b}{1 + \frac{b}{k_D}} \\ \bar{\beta} \phi p & \bar{\beta} \phi b - \omega & 0 \\ \alpha i(1 - i) \frac{k_n}{(b + k_n)^2} & 0 & (\alpha - 2\alpha i) \frac{b}{b + k_n} \end{pmatrix}.$$

Après, on passe à l'étude de la stabilité de chaque point d'équilibre.

– **Stabilité de  $E_0 = (0, 0, 0)$** , où la matrice jacobienne au point  $E_0$  est

$$J_{(0,0,0)} = \begin{pmatrix} r & 0 & 0 \\ 0 & -\omega & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

on a une valeur propre de partie réelle nulle, donc on peut rien dire dans ce cas.

**Proposition 4.3.2**

*Le point d'équilibre  $E_1 = (1, 0, 0)$  est instable.*

De la même manière, la matrice jacobienne au point  $E_1$  est donnée par

$$J_{(1,0,0)} = \begin{pmatrix} -r & -\phi & -\frac{k_D \varepsilon}{k_D + 1} \\ 0 & \bar{\beta} \phi - \omega & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\alpha}{1 + k_n} \end{pmatrix}.$$

Pour déterminer la stabilité de point  $E_1$ , on étudie le signe des valeurs propres où

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -r, \\ \lambda_2 &= \bar{\beta} \phi - \omega, \\ \lambda_3 &= \frac{\alpha}{1 + k_n}, \end{aligned}$$

donc le point  $(1, 0, 0)$  est instable car il existe  $\lambda_3 > 0$ .

– **Stabilité de  $E_2 = (0, 0, 1)$** , toujours, on passe par le calcul de la jacobienne pour définir la stabilité du point d'équilibre  $E_2$ .

$$J_{(0,0,1)} = \begin{pmatrix} r - \varepsilon & 0 & 0 \\ 0 & -\omega & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

et les valeurs propres de cette matrice sont

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= r - \varepsilon, \\ \lambda_2 &= -\omega, \\ \lambda_3 &= 0. \end{aligned}$$

Puisque, il existe une valeur propre à partie réelle nulle, alors on peut rien dire.

**Proposition 4.3.3**

*Le point d'équilibre  $E_3 = (B_p, P_B, 0)$  est instable.*

La matrice jacobienne au point  $E_3$  est la suivante :

$$J_{(B_p, P_B, 0)} = \begin{pmatrix} -r B_p & -\phi B_p & 0 \\ \bar{\beta} \phi P_B & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\alpha B_p}{B_p + k_n} \end{pmatrix}.$$

On a remarqué que la troisième valeur propre est

$$\lambda_3 = \frac{\alpha B_p}{B_p + k_n} > 0,$$

donc, il reste à vérifier le signe des autres valeurs propres  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$ . Dans ce cas, on considère une matrice  $A$  où :

$$A = \begin{pmatrix} -rB_p & -\phi B_p \\ \bar{\beta}\phi P_B & 0 \end{pmatrix}.$$

Les signes des valeurs propres  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$  sont déterminées par les relations suivantes

$$\begin{cases} \det A = \phi^2 \bar{\beta} P_B B_p > 0, \\ \text{trace} = -rB_p < 0. \end{cases}$$

Alors  $(B_p, P_B, 0)$  est instable

**Proposition 4.3.4**

L'équilibre  $E_4 = (B_1, 0, 1)$  est stable si et seulement si

$$M_1 < B_1 < B_p,$$

avec  $M_1 = \sqrt{k_D R_1} - K_D$ .

La jacobienne au point  $E_4$  est donnée par

$$J_{(B_1, 0, 1)} = \begin{pmatrix} -rB_1 + \frac{\varepsilon \frac{B_1}{k_D}}{(1 + \frac{B_1}{k_D})^2} & -\phi B_p & -\frac{\varepsilon}{(1 + \frac{B_1}{k_D})} \\ 0 & \bar{\beta}\phi B_1 - \omega & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\alpha B_1}{B_1 + k_n} \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres de cette matrice ci-dessus sont

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -rB_1 + \frac{\varepsilon \frac{B_1}{k_D}}{(1 + \frac{B_1}{k_D})^2}, \\ \lambda_2 &= \beta\phi B_1 - \omega, \\ \lambda_3 &= -\alpha \frac{B_1}{B_1 + k_n} < 0. \end{aligned}$$

Le point  $E_4$  est stable si et seulement si

$$\begin{cases} \lambda_1 < 0, \\ \lambda_2 < 0, \end{cases}$$

c-à-d

$$-r + \frac{\varepsilon \frac{1}{k_D}}{\left(1 + \frac{B_1}{k_D}\right)^2} < 0,$$

i.e

$$-1 + \frac{R_1 k_D}{(k_D + B_1)^2} < 0,$$

ce qui donne

$$B_1 > \sqrt{k_D R_1} - K_D,$$

en posant

$$M_1 = \sqrt{k_D R_1} - K_D,$$

alors  $\lambda_1 < 0$  si  $B_1 > M_1$ . D'autre part, il faut que

$$B_1 < B_p,$$

pour dire que  $\lambda_2 < 0$ . Cela veut dire que le point  $E_4$  est stable si et seulement si

$$M_1 < B_1 < B_p.$$

#### Proposition 4.3.5

Le point d'équilibre  $E_5 = (B_2, 0, 1)$  est stable si et seulement si

$$M_1 < B_2 < B_p.$$

De la même manière que nous allons démontrer la stabilité de point  $E_4$ , on a trouvé d'équilibre  $E_5$  est stable si et seulement si

$$M_1 < B_2 < B_p.$$

#### Proposition 4.3.6

L'équilibre  $E_6 = (B_p, P_{BI}, 1)$  est stable si et seulement si

$$B_p > M_1.$$

la matrice jacobienne au point  $E_6$  est donnée par

$$J(B_p, P_{BI}, 1) = \begin{pmatrix} -rB_p + \frac{\varepsilon \frac{B_p}{k_D}}{\left(1 + \frac{B_p}{k_D}\right)^2} & -\phi B_p & -\frac{\varepsilon B_p}{1 + \frac{B_p}{k_D}} \\ \bar{\beta} \phi P_{BI} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha \frac{B_p}{B_p + k_n} \end{pmatrix},$$

où

$$\lambda_3 = -\alpha \frac{B_p}{B_p + k_n} < 0,$$

il reste à vérifier le signe des valeurs propres de la matrice  $A$  donnée par :

$$A = \begin{pmatrix} -rB_p + \frac{\varepsilon \frac{B_p}{k_D}}{\left(1 + \frac{B_p}{k_D}\right)^2} & -\phi B_p \\ \bar{\beta} \phi P_{BI} & 0 \end{pmatrix}.$$

De la même façon qu'auparavant, on calcule le déterminant et la trace de la matrice  $A$

$$\det(A) = \bar{\beta} \phi^2 P_{BI} B_p > 0,$$

$$\text{trace}(A) = -rB_p + \frac{\varepsilon k_D B_p}{(k_D + B_p)^2}.$$

Ainsi, l'équilibre  $E_6$  est stable si et seulement si

$$\text{trace}(A) < 0,$$

où

$$(k_D + B_p)^2 > R_1 k_D,$$

c'est à dire,

$$B_p > M_1.$$

Ces résultats sont résumés dans le tableau (4.2) :

| Équilibre | Condition d'existence | Stabilité locale  |
|-----------|-----------------------|-------------------|
| $E_0$     | existe toujours       | on peut rien dire |
| $E_1$     | existe toujours       | instable          |
| $E_2$     | existe toujours       | on peut rien dire |
| $E_3$     | $B_p < 1$             | instable          |
| $E_4$     | $R_1 > 1$             | $M_1 < B_1 < B_p$ |
| $E_5$     | $R_1 < 1$             | $M_1 < B_2 < B_p$ |
| $E_6$     | $B_1 < B_p < B_2$     | $B_p > M_1$       |

Table 4.2 – Existence et stabilité locale des points stationnaires

## 4.4 Simulations numériques

Pour les simulations numériques, on a utilisé le modèle (4.1) sans faire des changements de variables. Dans la figure 4.1, les bactéries interagissent avec la réponse immunitaire seulement car on a choisit le taux d'élimination bactérienne avec les phages  $\phi = 0$ , donc



$P$  tend vers 0 avec le temps. Initialement, il y a une reproduction rapide de la bactérie et la réponse immunitaire se développe. La figure 4.1 montre que le point d'équilibre  $E_5$  est stable avec

$$E_5 = (B_2, 0, k_I),$$

où

$$B_2 = \frac{k_c - k_D}{2} + \sqrt{(k_c + k_D)^2/4 - k_c k_D \gamma k_I / r}.$$

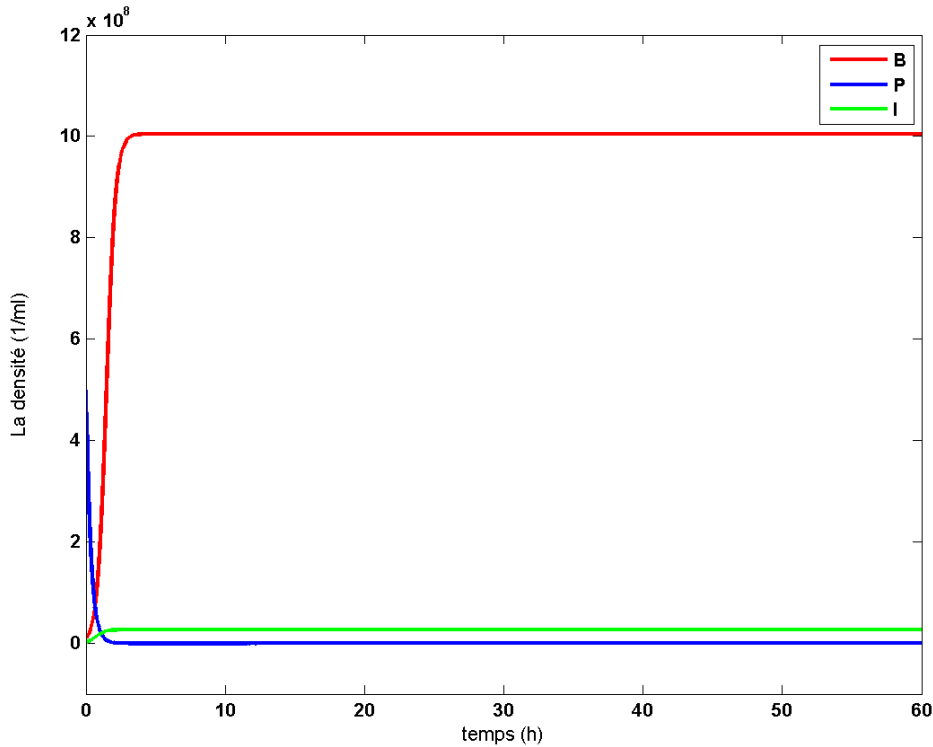


Figure 4.1 – La densité des phages, des bactéries et des cellules immunitaires en fonction du temps, où les paramètres utilisés sont  $r = 1$ ,  $k_c = 10^9$ ,  $\beta = 100$ ,  $\phi = 0$ ,  $\omega = 1$ ,  $\alpha = 0.97$ ,  $k_I = 2.7 \times 10^7$ ,  $\gamma = 8.2 \times 10^{-8}$ ,  $k_D = 2.2 \times 10^6$ ,  $k_N = 10^5$ ,  $I_0 = 2.7 \times 10^6$ ,  $B_0 = 10^7$ ,  $P_0 = 10^5$ .

Dans la figure 4.2, les phages et la réponse immunitaire fonctionnent pour éliminer les bactéries. Tout d'abord, les phages attaquent la population bactérienne en dessous d'un niveau de  $B_1 = 2.13 \times 10^6$ , à ce niveau, les bactéries sont contrôlées par la réponse immunitaire. Avec l'élimination de la population bactérienne, les phages sont également éliminés. Dans ce cas, on a montré que le point d'équilibre  $E_2 = (0, 0, k_I)$  est globalement stable.

Enfin, dans la figure 4.3, on observe qu'il y a des interactions entre le phage et les bactéries. De plus on a  $M_1 < B_p < B_2$ . Cependant la réponse immunitaire est très faible par rapport à l'effet de phage, ce qui montre que le point  $E_6$  est globalement stable.

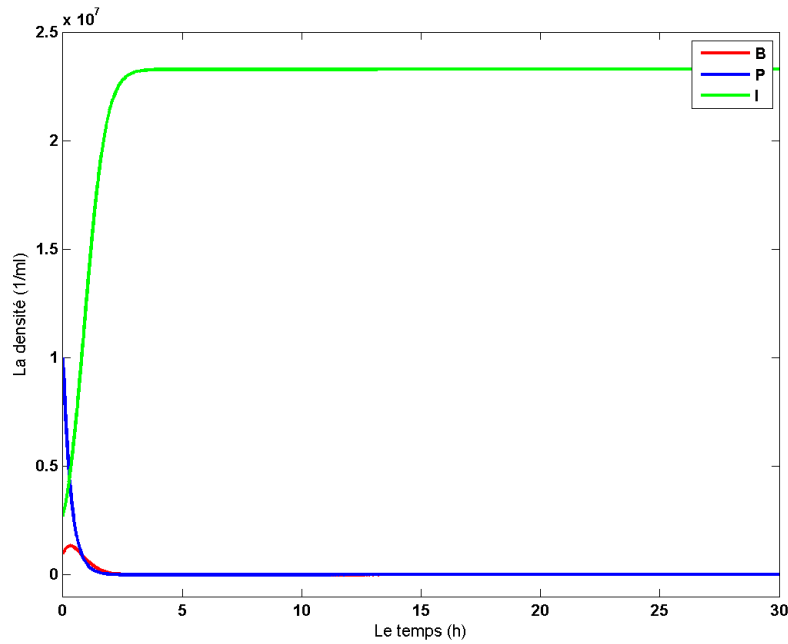


Figure 4.2 – La densité des phages, des bactéries et des cellules immunitaires en fonction du temps, où les paramètres utilisés sont  $r = 1$ ,  $k_c = 10^9$ ,  $\beta = 100$ ,  $\phi = 5 \times 10^{-8}$ ,  $\omega = 1$ ,  $\alpha = 0.97$ ,  $k_I = 2.4 \times 10^7$ ,  $\gamma = 8.2 \times 10^{-8}$ ,  $k_D = 2.2 \times 10^6$ ,  $k_N = 10^5$ ,  $I_0 = 2.7 \times 10^6$ ,  $B_0 = 10^6$ ,  $P_0 = 10^7$ .

## Conclusion

Dans ce chapitre, on a étudié un modèle mathématique décrivant la phagothérapie, où les résultats de ce dernier montrent que les points d'équilibre  $E_4$ ,  $E_5$ , et  $E_6$  sont localement asymptotiquement stables sous certaines conditions. Cependant, les points  $E_1$ ,  $E_3$  sont toujours instables dans  $\Omega$ . En parallèle de nos résultats théoriques nous avons réalisé des simulations numériques, la figure 4.2 montre que l'équilibre  $E_2$  est globalement stable. D'autre part, le point  $E_0$  est toujours instable car il n'y a aucun sens de point de vue biologique.

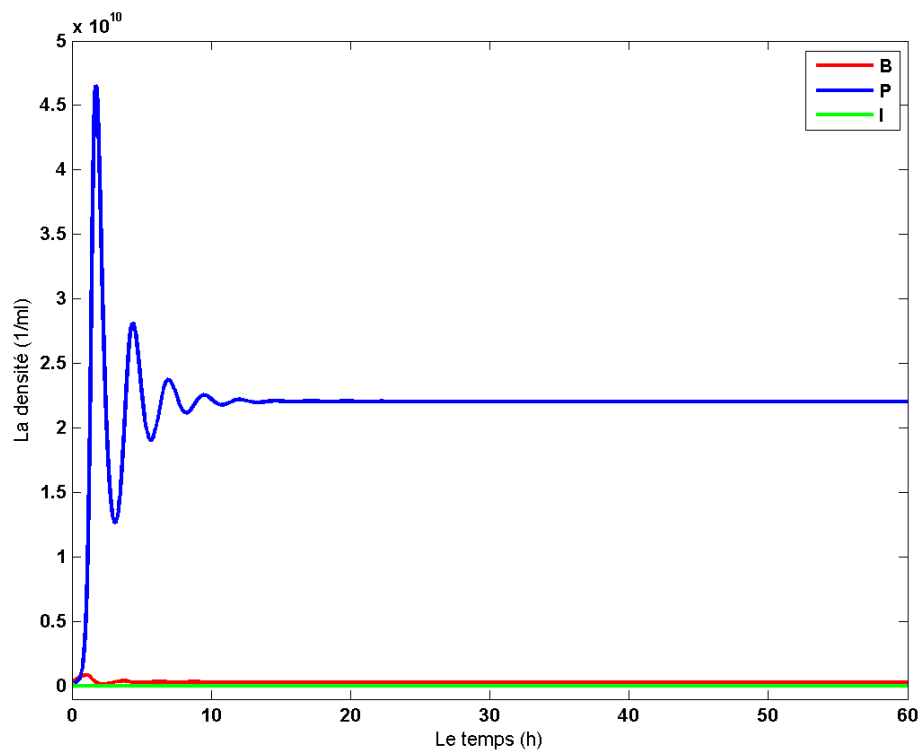


Figure 4.3 – La densité des phages, des bactéries et des cellules immunitaires en fonction du temps, où les paramètres utilisés sont  $r = 1$ ,  $k_c = 10^9$ ,  $\beta = 100$ ,  $\phi = 3.16 \times 10^{-11}$ ,  $\omega = 1$ ,  $\alpha = 0.97$ ,  $k_I = 2.4 \times 10^7$ ,  $\gamma = 8.2 \times 10^{-8}$ ,  $k_D = 2.2 \times 10^6$ ,  $k_N = 10^5$ ,  $I_0 = 2.7 \times 10^6$ ,  $B_0 = 3.16 \times 10^7$ ,  $P_0 = 2.65 \times 10^8$ .

## Conclusion générale

Dans ce mémoire, on a présenté les différentes caractéristiques des familles d'antibiotiques qui jouent un rôle important pour expliquer leur efficacité. Ainsi, on a bien distingué les types de résistance bactérienne dans une section. Après, on est passé à une présentation biologique de la phagothérapie.

Dans le **Chapitre 3**, on a étudié et analysé un modèle mathématique déterministe proposé par les auteurs dans [7], qui décrit la dynamique de la résistance bactérienne à plusieurs antibiotiques. L'étude mathématique établit que la reproduction des bactéries et l'effet des antibiotiques sont les facteurs les plus significatifs de la dynamique des populations bactérienne. En parallèle de nos résultats théoriques nous avons réalisé des simulations numériques, on a considéré une situation où une personne reçoit au moins deux antibiotiques contre les bactéries. Après, on a observé que le traitement avec des antibiotiques a une action bactéricide autrement dit le traitement par les antibiotiques a la capacité de tuer des bactéries, ou il n'est pas suffisante pour les éliminer.

D'autre part, dans le **Chapitre 4** on a présenté un modèle décrivant la thérapie par les phages [5]. les résultats obtenus montrent que cet traitement est efficace pour les infections bactériennes si le phage et la réponse immunitaire fonctionnent pour éliminer les bactéries, et le contraire, si la population bactérienne interagissent avec la réponse immunitaires seulement, ou bien cette dernière est affaiblie par l'effet de phage.

## Bibliographie

- [1] Castillo-Chavez, C., Thieme, T., **1995**. *Asymptotically autonomous epidemic models, Mathematical Population Dynamics. Analysis of Heterogeneity. Theory of Epidemics* **1**. 33–50.
- [2] D'Agata, EM., Rouzeyrol, M. D., Magal, P., Olivier, D., Ruan, S., **2008**. *The impact of different antibiotic regimens on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria*. PLoS ONE **3**-12.
- [3] DRUSANO, G. L., FREGEAU, C., LIU, W., BROWN, D. L., And LOUIE, A., **2010**. *Impact of burden on granulocyte clearance of bacteria in a mouse thigh infection model*. *Antimicrob Agents Chemother* **54(10)**, 4368-4372.
- [4] DRUSANO, G. L., VANSKOY, B., LIU, W., FIKES, S., BROWN, D., And LOUIE, A., **2011**. *Saturability of granulocyte kill of pseudomonas aeruginosa in a murine model of pneumonia*. *Antimicrob Agents Chemother* **55(6)**, 2693-2695.
- [5] Leung, C. Y., Weitz, J. S., **2016**. *Synergistic elimination of bacteria by phage and the innate immune system*. **10,1101-057927**.
- [6] Levin, BR., **2001**. *Minimizing potential resistance : a population dynamics view*. *Clin Infect Dis* **33** : S161-169.
- [7] Mondragón, E.I., Mosquera, S., Cerón, M., Rosero, E.M.B., Bonilla, S.P.H., Esteva, L., Leitón, J.P.R., **2014**. *Mathematical modeling on bacterial resistance to multiple antibiotics caused by spontaneous mutations*. *BioSystems* **117**, 60–67.
- [8] Nikolaou, M., Tam, VH., **2006**. *A new modeling approach to the effect of antimicrobial agents on heterogeneous microbial populations*. *J Math Biol* **52(2)** : 154-182.
- [9] Opatowski, L., **2009**. *Modélisation mathématique de la dynamique de diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques : application au pneumocoque*. *Biotechnology*. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.
- [10] Perco, L., **2000**. *Differential Equations and Dynamical Systems*, 3rd ed. Springer verla, New York.
- [11] Teschl, G., **1991**. *Ordinary differential equations and Dynamical systems*, Am. Mat. Soc.
- [12] Thieme, HR., **2003**. *Mathematics in population biology, Princeton series in theoretical and computational biology*, Princeton University Press.
- [13] Wiggins, S., **2000**. *Texts In Applied Mathematics. Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*,. Second Edition. Spriner, New York.

[14] **OMS**

<http://res.parl.gc.ca/content/LOP/ResearchPublications/Prb9910-f.htm>.

[http://www.parismatch.com/Actu/Sant/En-cas-de-resistance-  
auxantibiotiques-la-phagotherapie-9496](http://www.parismatch.com/Actu/Sant/En-cas-de-resistance-auxantibiotiques-la-phagotherapie-9496).

[15] **Phagothérapie**

<http://sesoignerengeologie.com/>.

[16] **Staphylocoque aureus**

<http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-sarm-16661/>