Antibiorésistance/Bactériophage : Modélisation et approche mathématique

ELBISSOURI Marouane

Plan du travail :

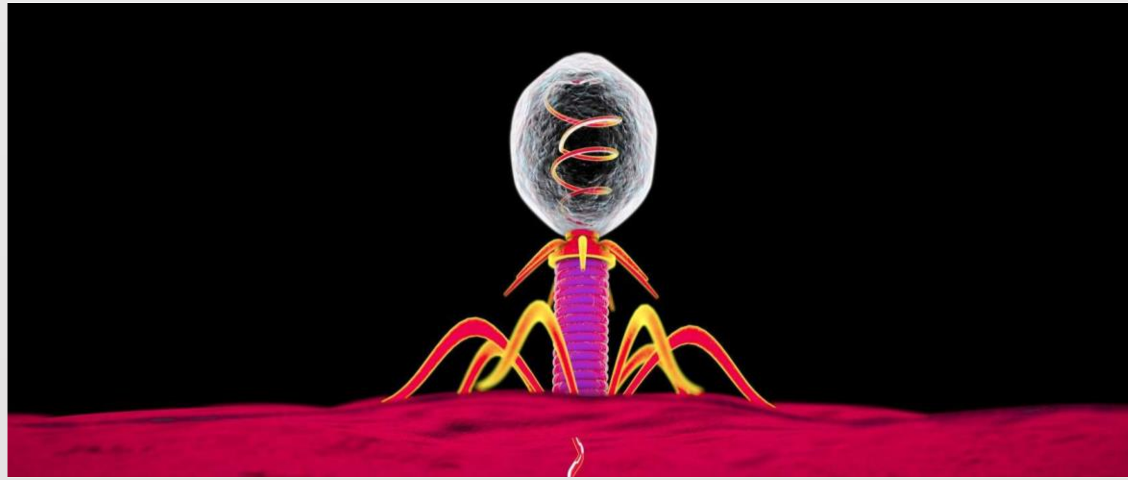
Introduction

La nature des phages

De la réalité vers la modélisation

Etude et analyse du modèle

Annexe



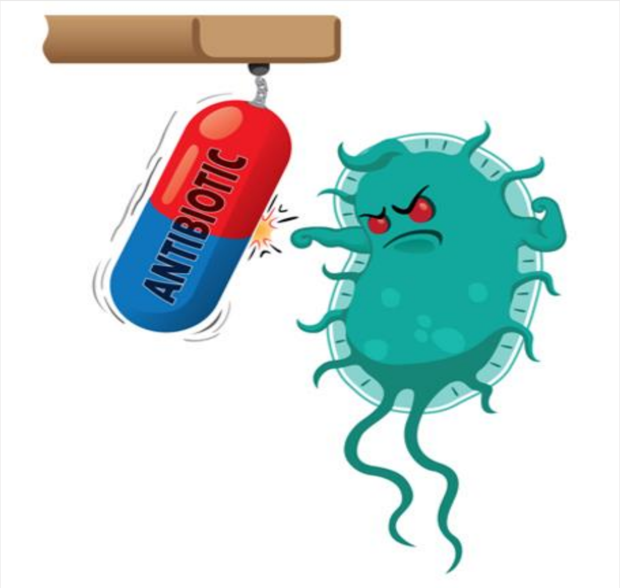
<u>Introduction : Histoire:</u>

Félix d'Hérelle, biologiste français et spécialiste de microbiologie est le premier à découvrir les bactériophages.

Introduction : Problématique :

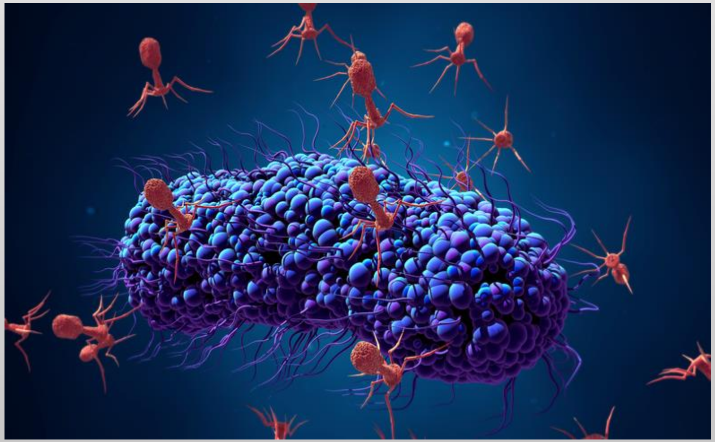
Le risque d'apparition d'une éventuelle

résistance chez les bactéries capable de rendre l'effet des antibiotiques inoffensif.



→ *regain d'intérêt pour l'utilisation*

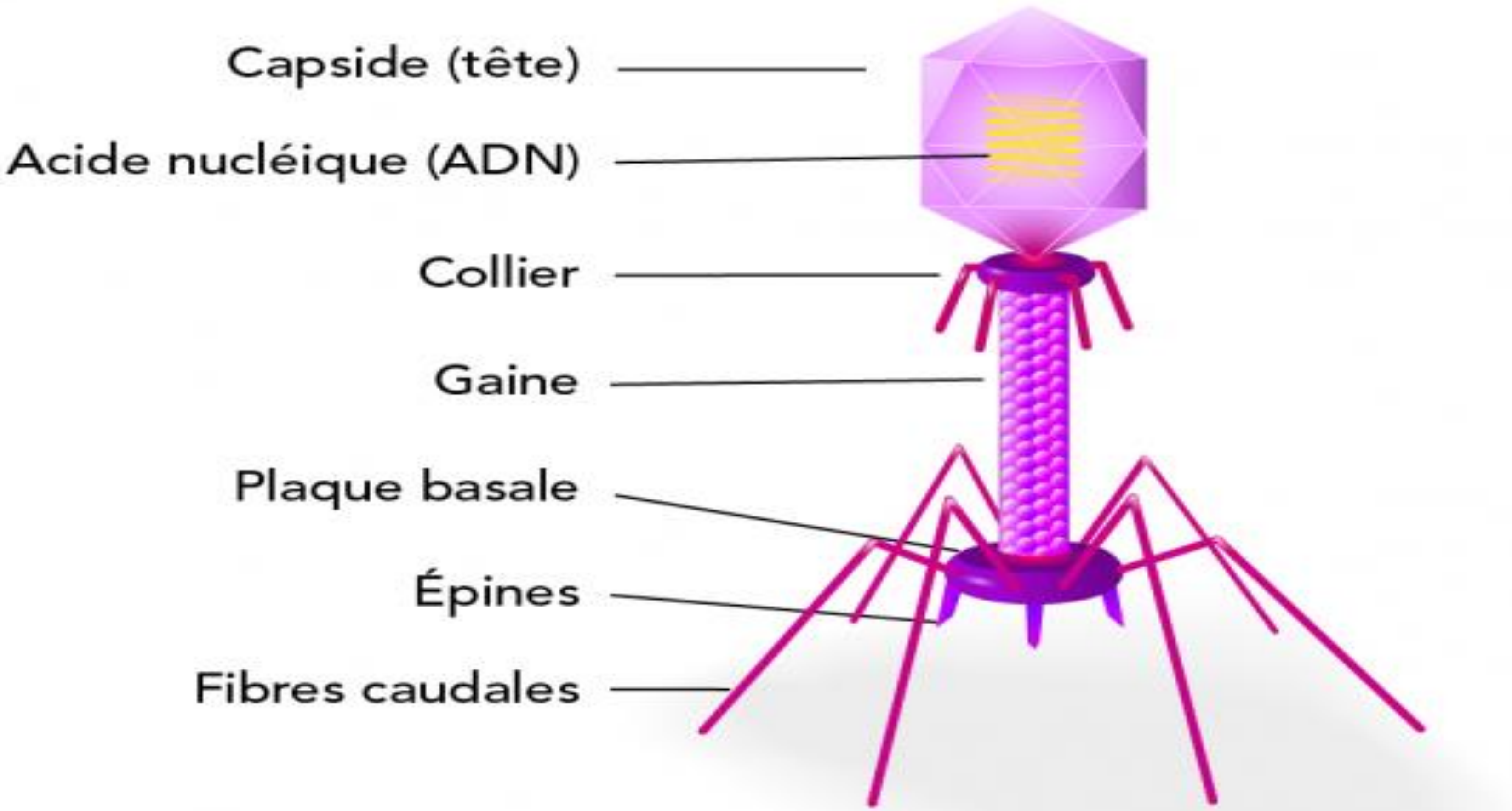
des phages pour traiter les infections bactériennes.



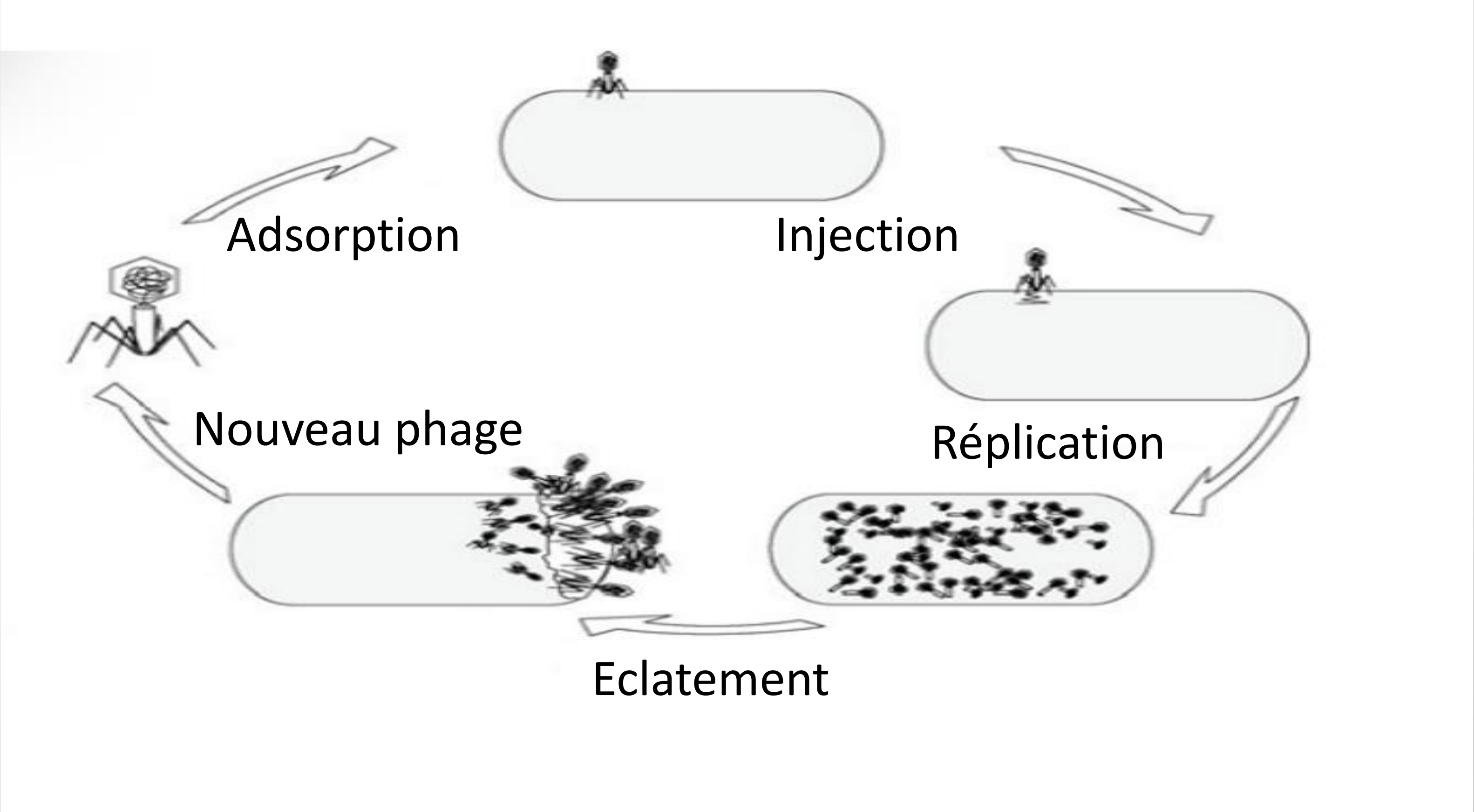
Problème :

Manque de compréhension.

Structure d'un bactériophage



La nature des phages : Cycle lytique :

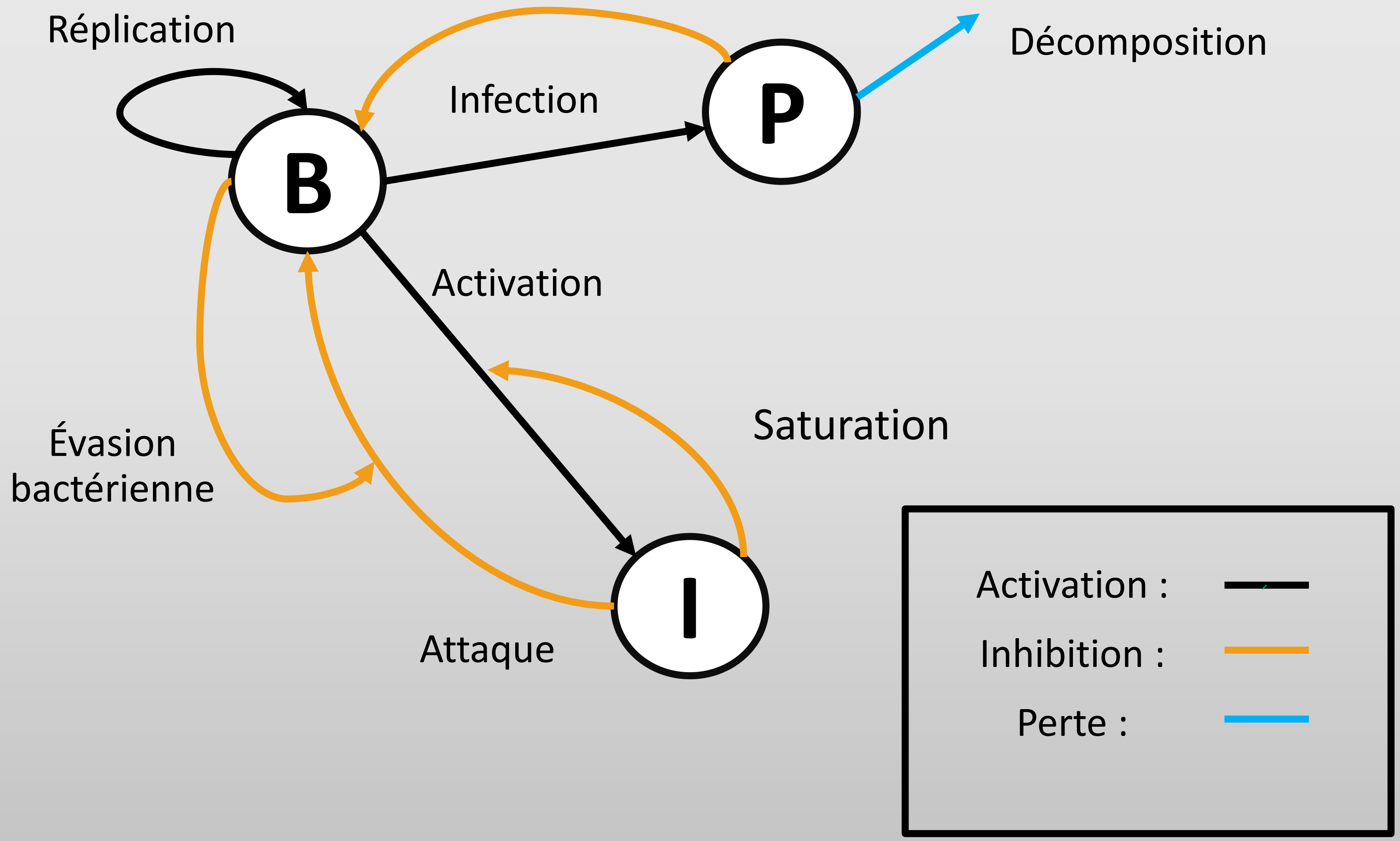


De la réalité vers le modèle :

Notre objectif est de fournir un modèle de thérapie par les phages , proche de la réalité, qui inclut des interactions entre les bactéries B, le phage P et réponse du système immunitaire I.

Pour cela, il faut décrire mathématiquement :

- *La réplication des bactéries*
- *L'interaction bactérie-phage*
- *L'interaction bactérie-neutrophile*
- *L'activation du système immunitaire par les bactéries.*
- *L'évasion bactérienne*


Réplication
Infection
Décomposition
B
P
Activation
Saturation
Évasion
bactérienne
I
Attaque
Activation :
Inhibition :
Perte :

De la réalité vers le modèle : La réplication bactérienne

On décrit le taux de réplication dans le temps de la bactérie par la constante : r .

Dans un premier temps, il parait que la croissance suit la loi suivante:

$$\frac{dB}{dt} = rB$$

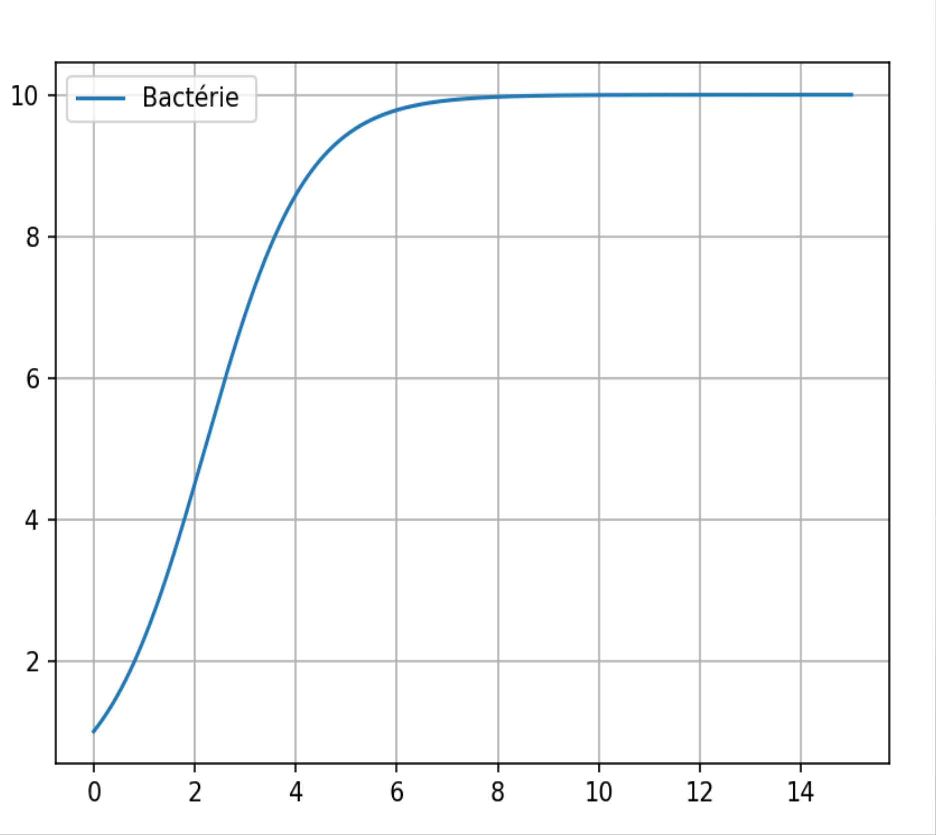
Or cette formule nous éloigne de la réalité, vu qu'une colonie de bactérie croit

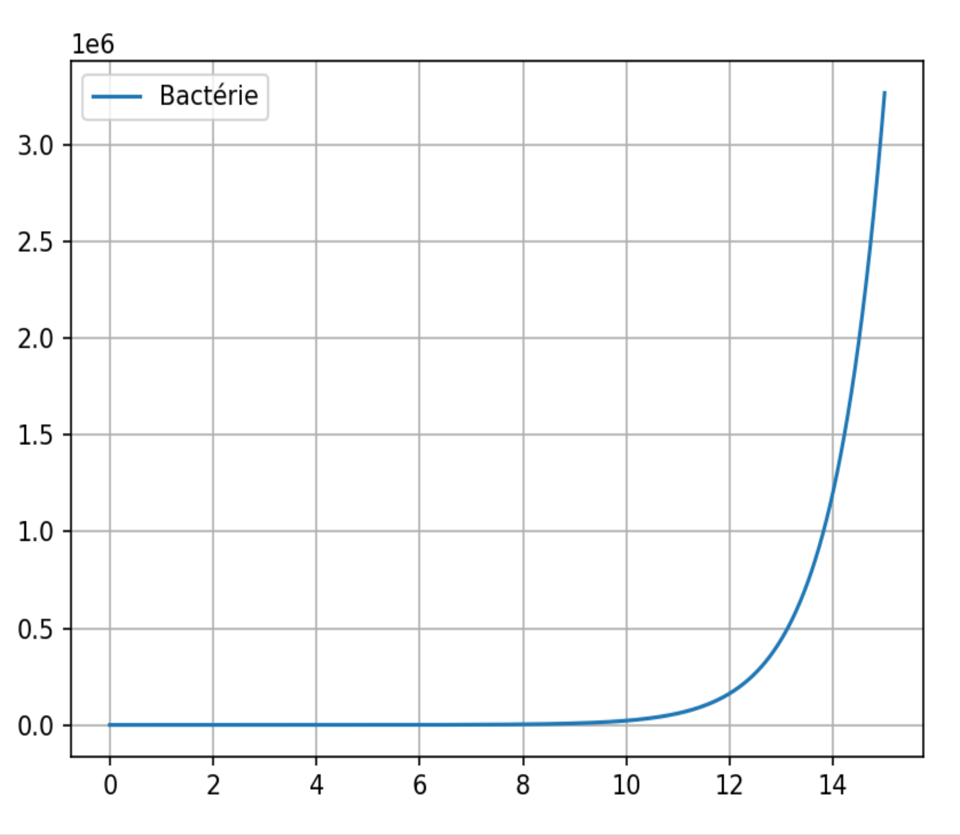
jusqu'à atteindre une concentration maximale qu'on note K_C . Et donc, on écrit :

$$\frac{dB}{dt} = rB\left(1 - \frac{B}{k_C}\right)$$

$$\frac{\mathrm{d}B}{\mathrm{d}t} = rB\left(1 - \frac{B}{k_C}\right)$$

$$\frac{\mathrm{d}B}{\mathrm{d}t} = rB$$





De la réalité vers le modèle : interaction bactérie-phage **:**

Ici pour simplifier les calculs, on supposera que le durée d'interaction sera très inférieur à la durée nécessaire pour l'apparition des mutations. Le taux d'adsorption des phages sera noté φ . Sous cette condition, on peut utiliser :

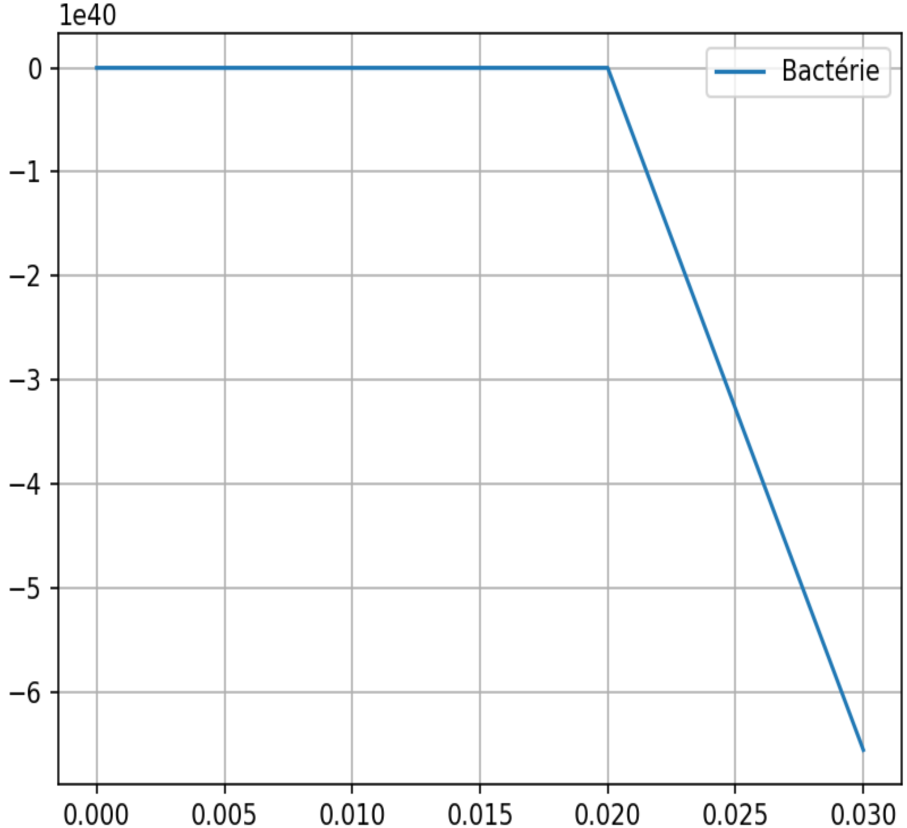
(1) $$\mathbf{\frac{dB}{dt} = rB\left(1 - \frac{B}{k_C}\right) - \phi P} \quad \textbf{et} \quad \mathbf{\frac{dP}{dt} = \beta\phi P - wP}$$

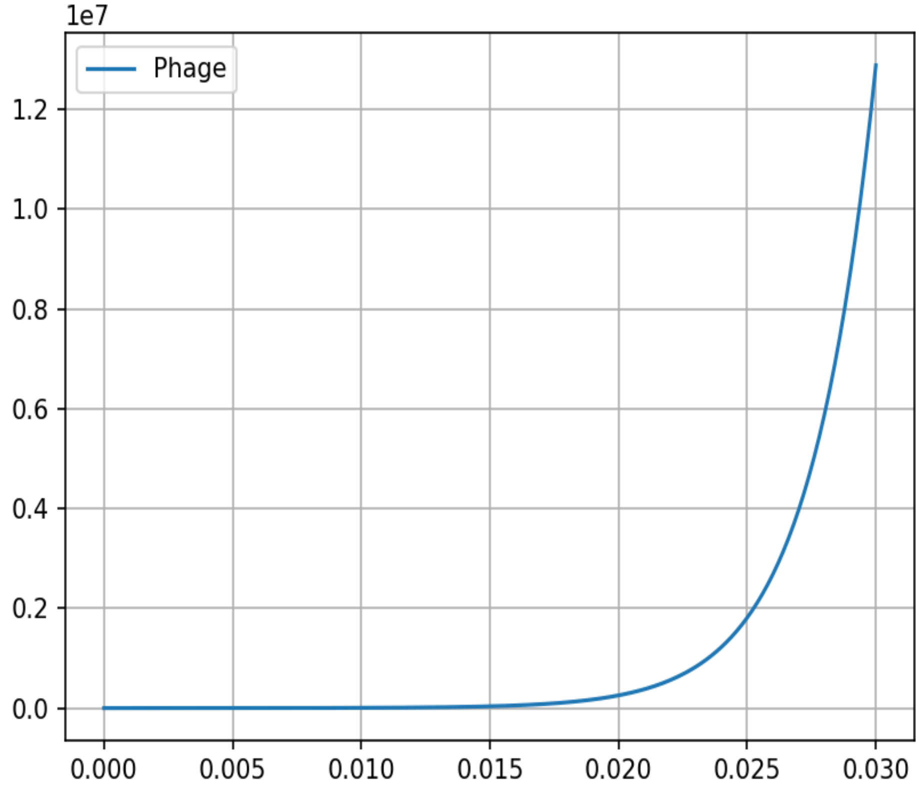
ou introduire la loi de masse action, et donc :

(2) $$\mathbf{\frac{dB}{dt} = rB\left(1 - \frac{B}{k_C}\right) - \phi BP} \quad \textbf{et} \quad \mathbf{\frac{dP}{dt} = \beta\phi PB - wP}$$

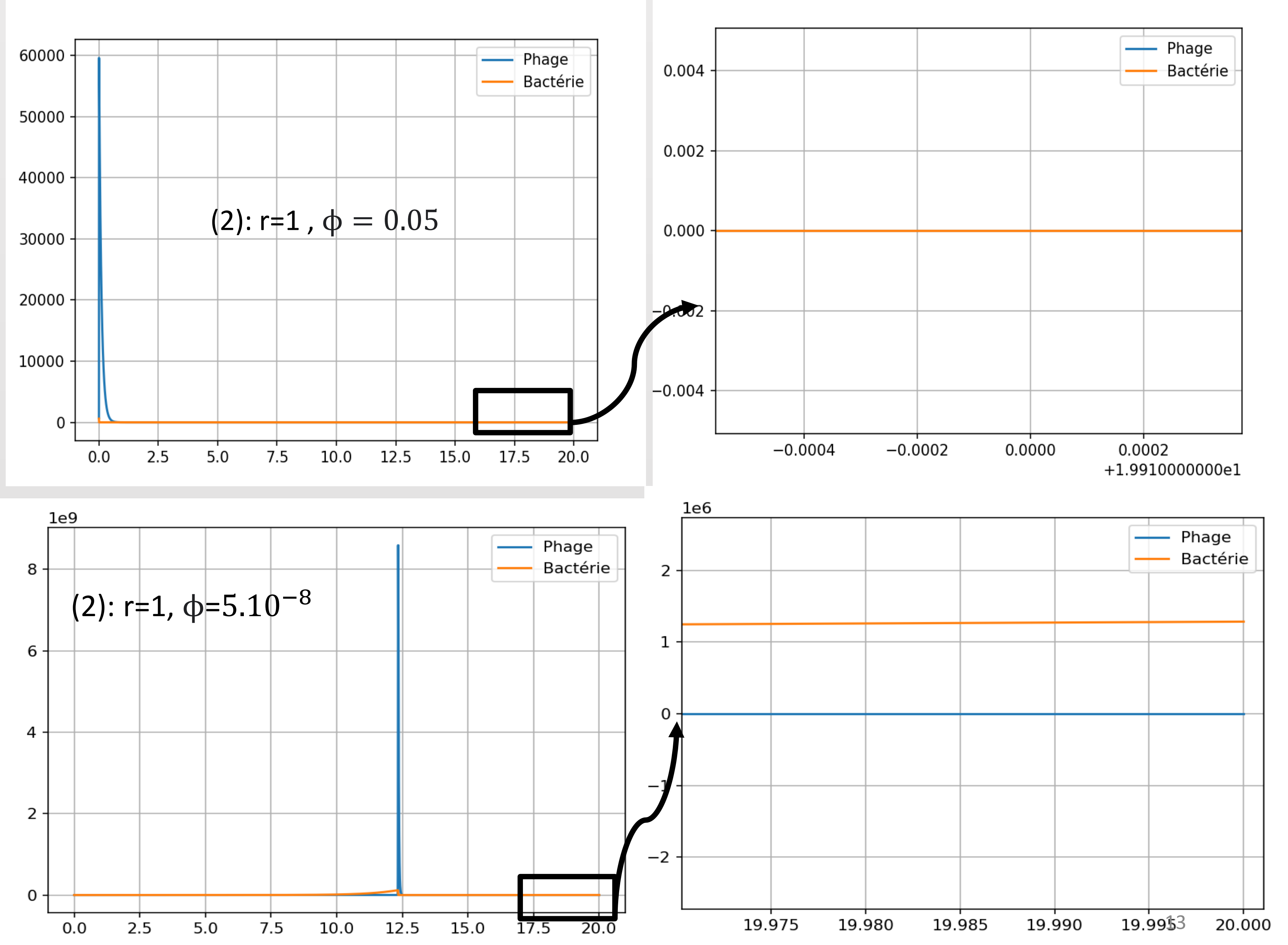
- ***β*** est le nombre de phages qui sort après l'éclatement d'une bactérie.
- **W** est le taux de décomposition des phages.

De la réalité vers le modèle : *Interaction bactérie-phage :*





(1): r=10**8, ϕ=9



Phage
Bactérie
(2): r=1 , ϕ = 0.05
Phage
Bactérie
+1.9910000000e1
1e9
Phage
Bactérie
(2): r=1, ϕ=5.10^{-8}
1e6
Phage
Bactérie

De la réalité vers le modèle : L'interaction bactérie-neutrophile

Si on ne considère pas l'évasion bactérienne, l'interaction suivra la loi de masse action.

Donc en notant ε , le taux de destruction de B par I , et on écrit :

$$\frac{dB}{dt} = rB\left(1 - \frac{B}{K_C}\right) - \varepsilon IB \qquad (3)$$

La concentration des neutrophiles sature aussi, on note K_I la concentration maximale que peut atteindre I .

$$\frac{dI}{dt} = \alpha I\left(1 - \frac{I}{k_I}\right) \qquad (4)$$

Où α est le taux de croissance maximum du système immunitaire

De la réalité vers le modèle : L'évasion bactérienne

Les bactéries peuvent éviter les neutrophiles, on décrit ceci , en introduisant

une constante K_D *, par le terme* $1 + \frac{B}{k_D}$.

(3) devient :

$$\frac{dB}{dt} = rB\left(1 - \frac{\beta}{k_C}\right) - \frac{\varepsilon IB}{1+\frac{B}{k_D}}$$

De la réalité vers le modèle : L'activation du système immunitaire par les bactéries :

La réponse du système immunitaire suit la variation de la concentration des bactéries.

On décrit ceci par le terme : $\frac{B}{B+k_N}$

(4) devient :

$$\frac{dI}{dt} = \alpha I\left(1 - \frac{I}{k_I}\right)\frac{B}{B+k_N}$$

Où K_N est la concentration de bactérie pour laquelle la réponse est à sa moitié .

De la réalité vers le modèle : Formulation du modèle :

D'après ce qui précède, Nous allons modéliser l'interaction Bactérie – Phage – Système immunitaire par le système suivant :

$$\frac{dB}{dt} = rB\left(1 - \frac{\beta}{k_C}\right) - \phi BP - \frac{\varepsilon IB}{1+\frac{B}{k_D}} \qquad (I)$$

$$\frac{dP}{dt} = \beta\phi PB - wP \qquad (II)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha I\left(1 - \frac{I}{k_I}\right)\frac{B}{B+k_N} \qquad (III)$$

Etude et analyse du modèle :

1. Points d'équilibre du système et résultats possibles de l'infection :

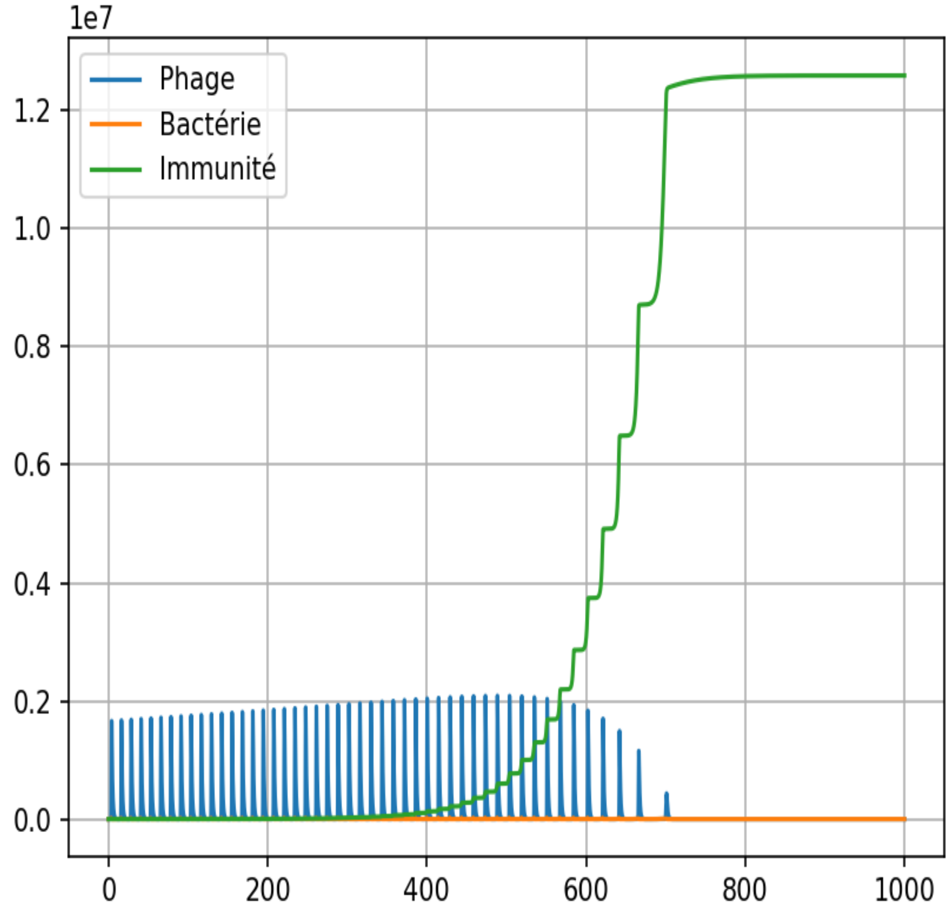
Nous analysons les points fixes du système pour comprendre les issues possibles de l'infection.

Les points d'équilibre du système pour le cas non trivial de $I \neq 0$ peut être classé en trois classes différentes.

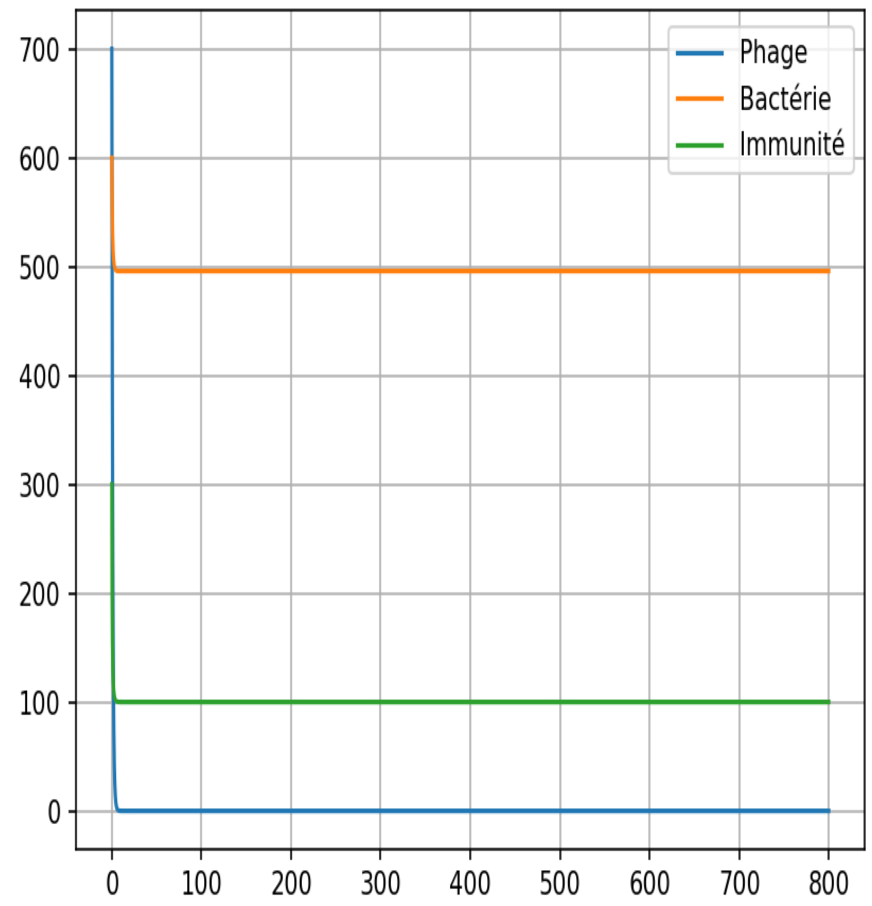
Classe	B_e	P_e	I_e	Dénouement
I	0	0	$0 < I_e <= K_I$	Élimination des bactéries
II	$0 < B_I < K_c$	0	K_I	Persistance des bactéries
III	$0 < B_{PI} < K_c$	$P_{BI} > 0$	K_I	Coexistence

Exemples :

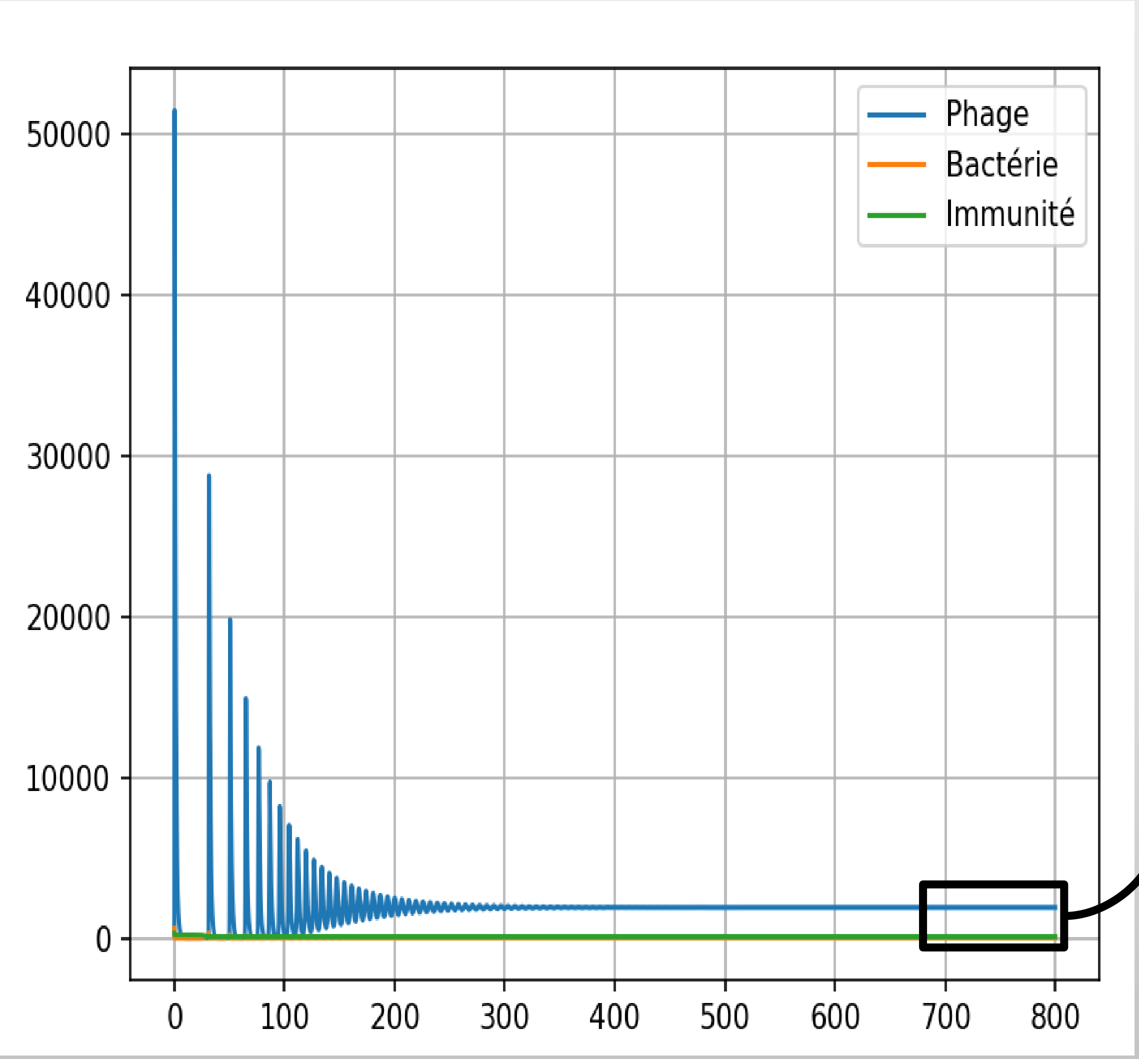
Classe I



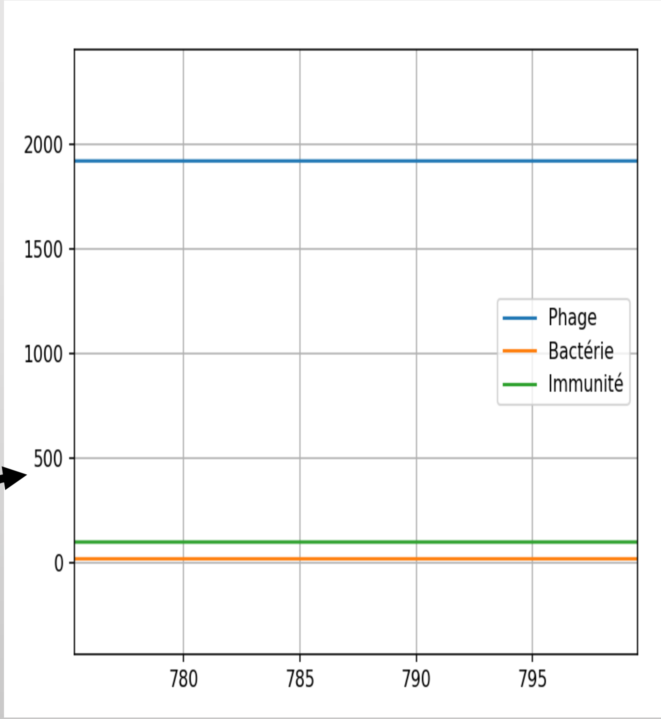
Classe II



Classe III



Phage
Bactérie
Immunité
50000
40000
30000
20000
10000
0
0
100
200
300
400
500
600
700
800



2000
1500
1000
500
0
Phage
Bactérie
Immunité
780
785
790
795

Etude et analyse du modèle :

2. Etude des points de classes II et III :

On souhaite la réalisation d'un point d'équilibre de classe I (C'est l'objectif de la thérapie). Pour cela, on étudie les conditions de réalisation des points d'équilibre de classes II et III pour les éviter .

a- Notion de stabilité :

- *Définition de la stabilité (selon lyapunov) :*

On dit que $x = a$ est un point d'équilibre stable

$$\forall \varepsilon > 0, \forall t_0 \geq 0, \exists \delta > 0 : \|x(t_0) - a\| < \delta \Rightarrow \|x(t) - a\| < \varepsilon, \forall t \geq t_0$$

- ***Définition de l'attractivité :***

On dit que l'origine *x* = *a est un point d'équilibre attractif, s'il existe un voisinage de a qu'on note U(a), tel que :*

$$\forall \boldsymbol{x}(\boldsymbol{t_0}) \in \boldsymbol{U}(\boldsymbol{a}) \,, \qquad \lim_{\boldsymbol{t}\to\infty} \boldsymbol{x}(\boldsymbol{t}) = \boldsymbol{a}$$

- ***Définition de la stabilité asymptotique*** :

On dit que x=a est un point d'équilibre asymptotiquement stable s'il est stable et attractif.

- ***Définition de l'équilibre hyperbolique*** :

Point d'équilibre tel que les valeurs propres de la matrice jacobienne J en ce point sont toutes de partie réelle non nulle.

Théorème de Hartman-Grobman :

Si un point d'équilibre est hyperbolique, alors le comportement local du système au voisinage de ce point est complètement déterminé par le système linéarisé.

b- Points de classes II :

$(B_e = B_1,\ P_e = 0,\ I_e = K_I)$ et $(B_e = B_1,\ P_e = 0,\ I_e = K_I)$

D'après (1) :

$$B_1 = \frac{k_C - k_D}{2} - \Delta \qquad et \qquad B_2 = \frac{k_C - k_D}{2} + \Delta$$

$$où \qquad \Delta = \left(\frac{(k_C + k_D)^2}{4} - \frac{k_C k_D \varepsilon k_I}{r}\right)^{1/2}$$

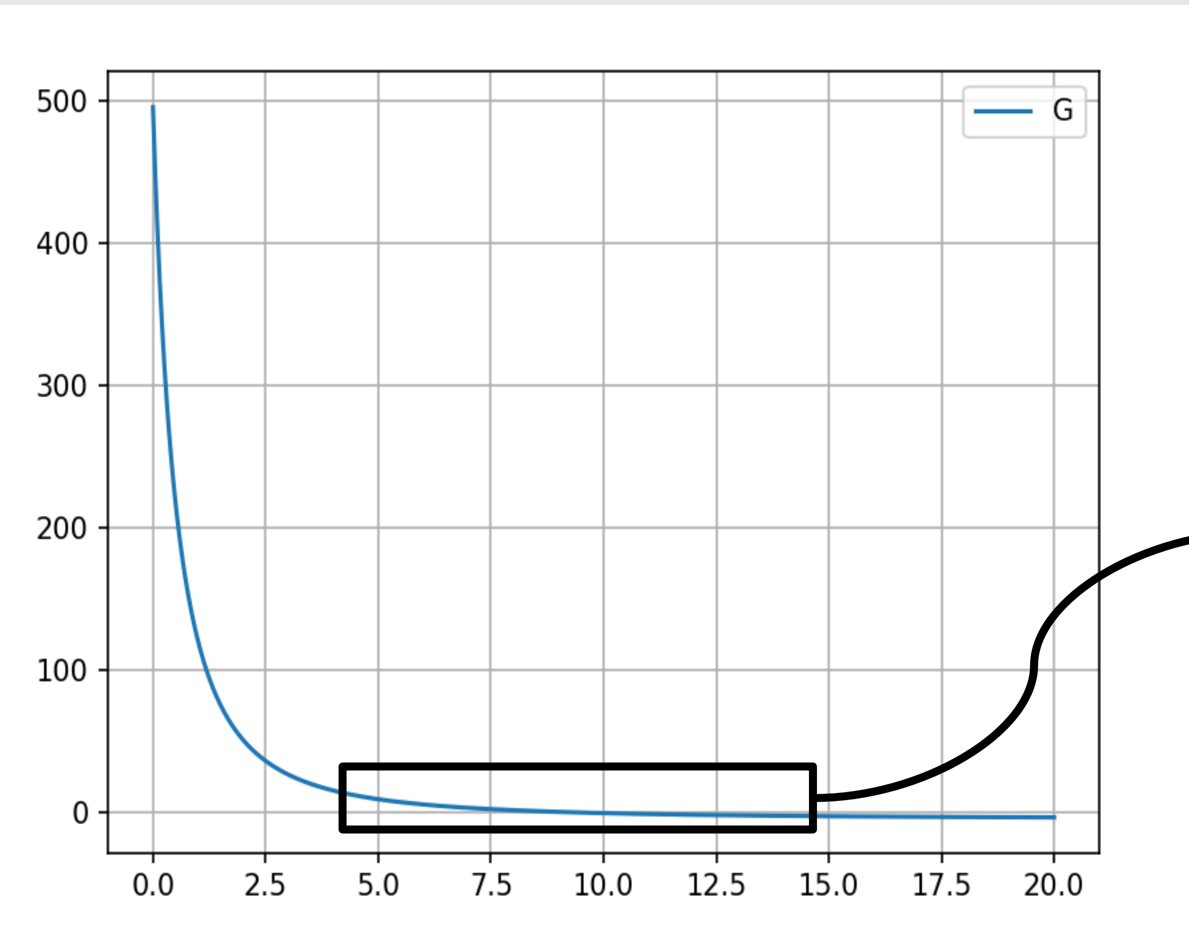
$$\boxed{0 = rB_e\left(1 - \frac{B_e}{k_C}\right) - \phi B_e P - \frac{\varepsilon I B_e}{1 + \frac{B_e}{k_D}} \quad (1)}$$

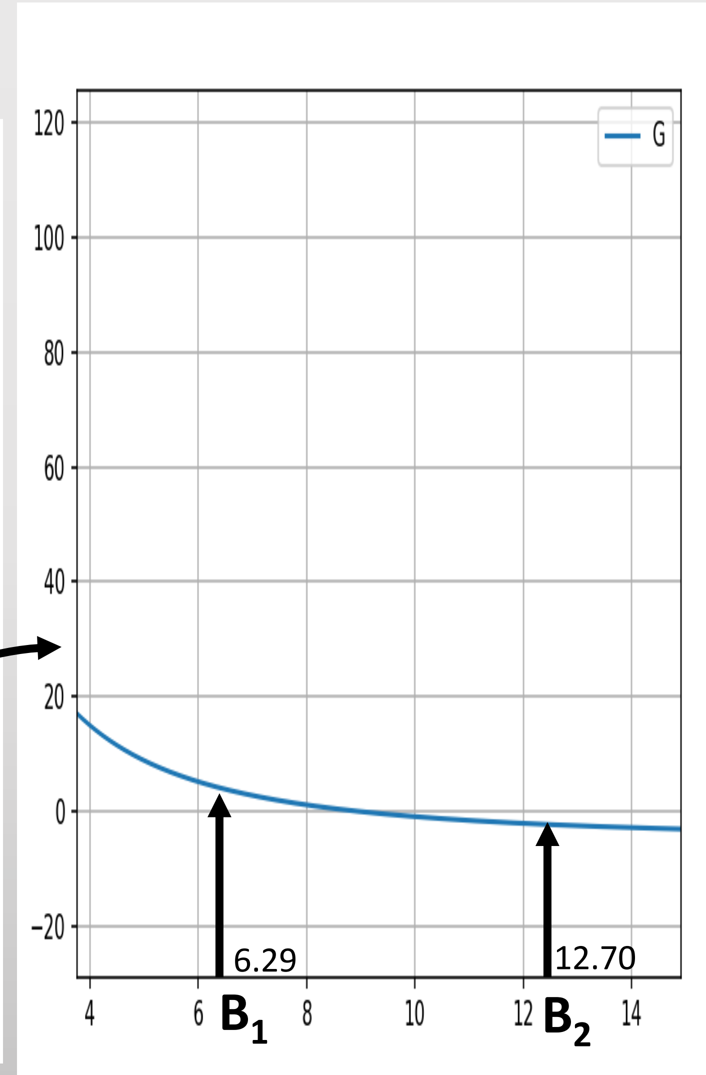
b- Points de classes II : Matrice Jacobienne :

$$\begin{pmatrix} B_e\left(-\frac{r}{k_C}+\frac{\varepsilon\frac{k_I}{k_D}}{\left(1+\frac{B_e}{k_D}\right)^2}\right) & -\phi B_e & -\frac{\varepsilon B_e}{\left(1+\frac{B_e}{k_D}\right)} \\ 0 & \beta\phi B_e - w & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\alpha B_e}{B_e+k_N} \end{pmatrix}$$

$$\boxed{G(B) = B\left(-\frac{r}{k_C}+\frac{\varepsilon\frac{k_I}{k_D}}{\left(1+\frac{B}{k_D}\right)^2}\right)}$$

b- Points de classes II : Etude de la stabilité :





b- Points de classes III :

(B=B$_e$, P=P$_e$, I=K$_I$) *avec* $\boldsymbol{B_e = \frac{w}{\beta\phi}}$

$$\mathbf{P_e} = \frac{1}{\phi}\left(r\left(1-\frac{B_e}{k_C}\right)-\frac{\varepsilon k_I}{1+\frac{Be}{k_D}}\right)$$

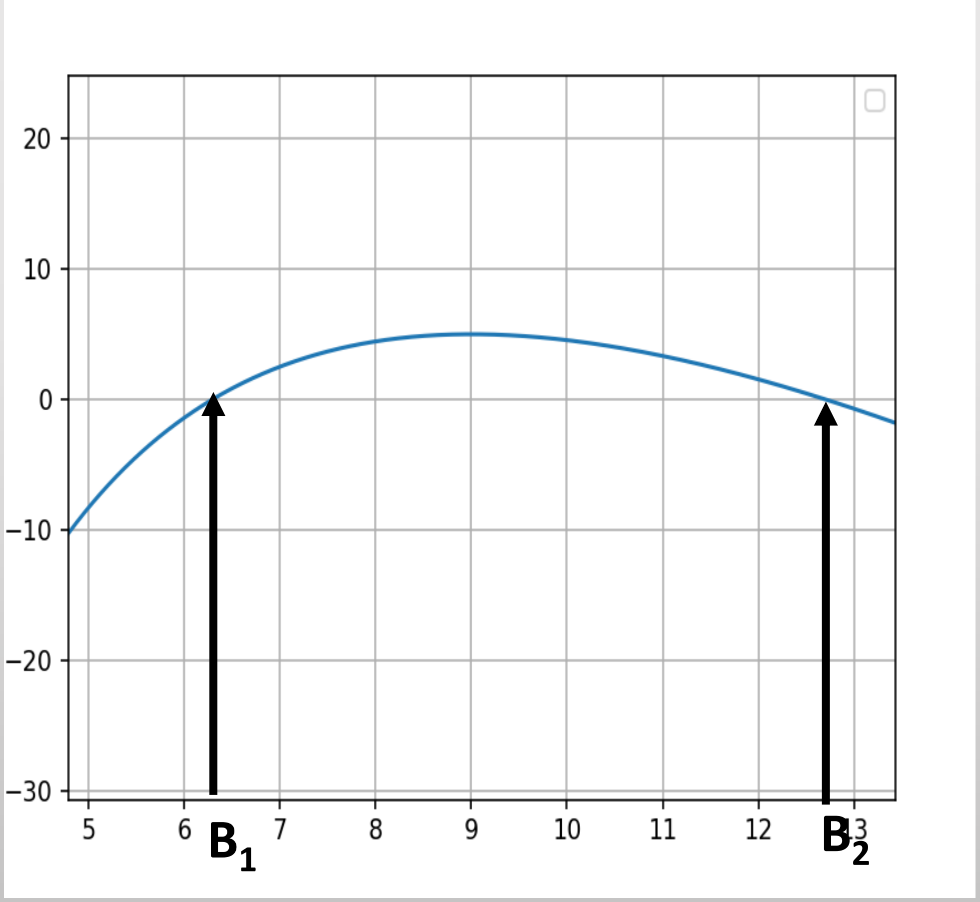
En utilisant :

$$\frac{dB}{dt} = rB\left(1-\frac{\beta}{k_C}\right)-\phi BP-\frac{\varepsilon IB}{1+\frac{B}{k_D}} \qquad (I)$$

$$\frac{dP}{dt} = \beta\phi PB - wP \qquad (II)$$

b- Points de classes III : Condition de réalisation :

$$P_e > 0 \quad donc \quad B_1 < B_e < B_2$$



3-Conditions d'élimination des bactéries grâce à la synergie neutrophile phage :

Dans un état où l'immunité n' a pas pu vaincre les bactéries : $I=K_I$, et on suppose que I est constante

On injecte une concentration initiale des phages P_0

Le système devient :

$$\frac{dB}{dt} = rB\left(1 - \frac{\beta}{k_C}\right) - \phi BP - \frac{\varepsilon K_I B}{1+\frac{B}{k_D}} \qquad (I)$$

$$\frac{dP}{dt} = \beta\phi PB - wP \qquad (II)$$

Matrice Jacobienne en $(B_e = \frac{w}{\beta\phi}, P_e)$ *avec* $B_1 < B_e < B_2$:

$$J = \boxed{\begin{pmatrix} \mathrm{B_e}\left(-\frac{\mathrm{r}}{\mathrm{k_C}} + \frac{\varepsilon\frac{\mathrm{k_I}}{\mathrm{k_D}}}{\left(1+\frac{\mathrm{B_e}}{\mathrm{k_D}}\right)^2}\right) & -\phi B_e \\ \beta\phi P_e & \beta\phi B_e - w = 0 \end{pmatrix}}$$

det(J)= $\beta\phi^2 P_e B_e$ **et** **tr(J)=** $\mathrm{B_e}\left(-\frac{\mathrm{r}}{\mathrm{k_C}} + \frac{\varepsilon\frac{\mathrm{k_I}}{\mathrm{k_D}}}{\left(1+\frac{\mathrm{B_e}}{\mathrm{k_D}}\right)^2}\right)$

Condition:

Donc pour avoir des valeurs propres négatives, Il faut que

$$tr(J)<0$$

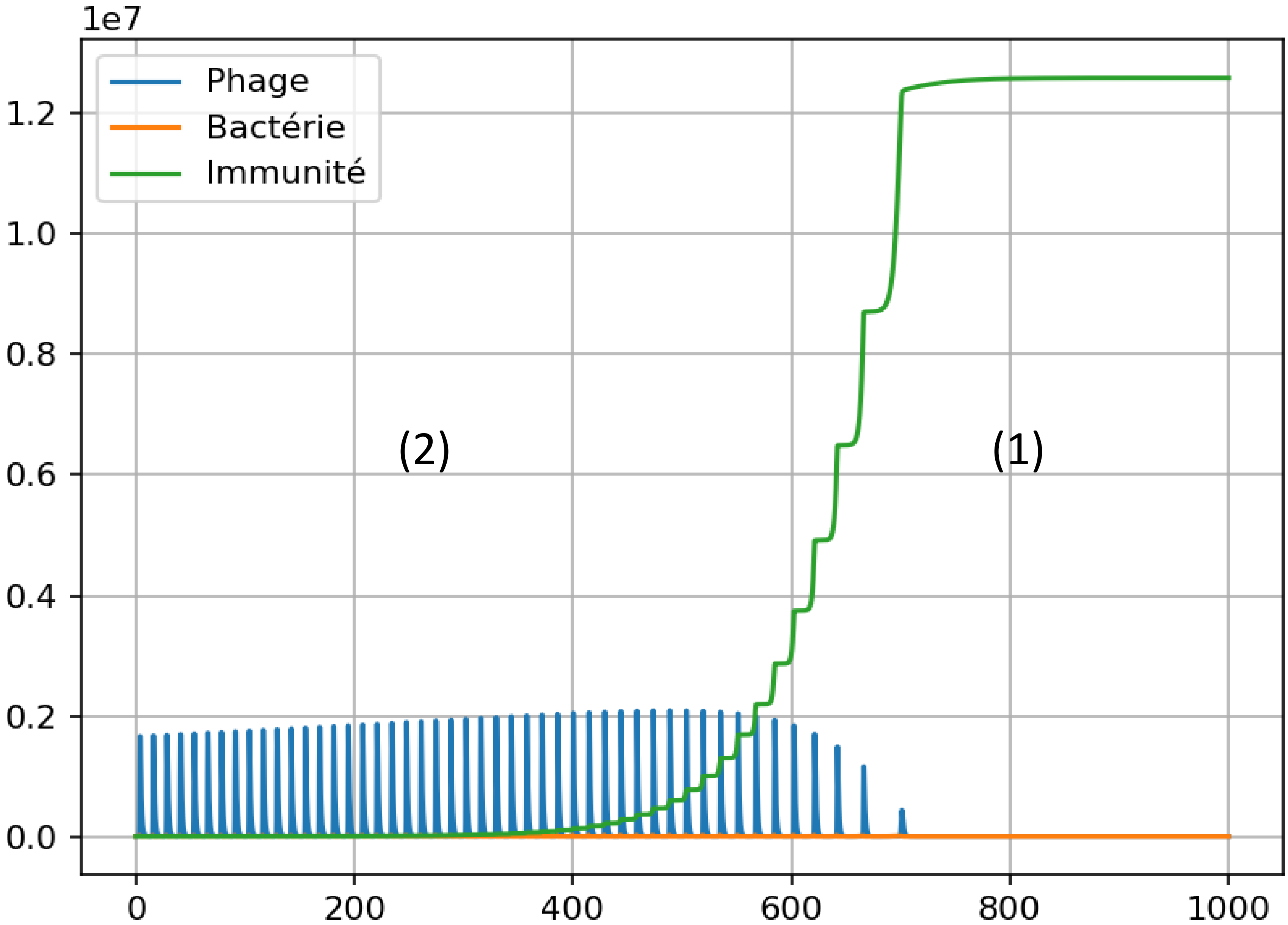
Donc :

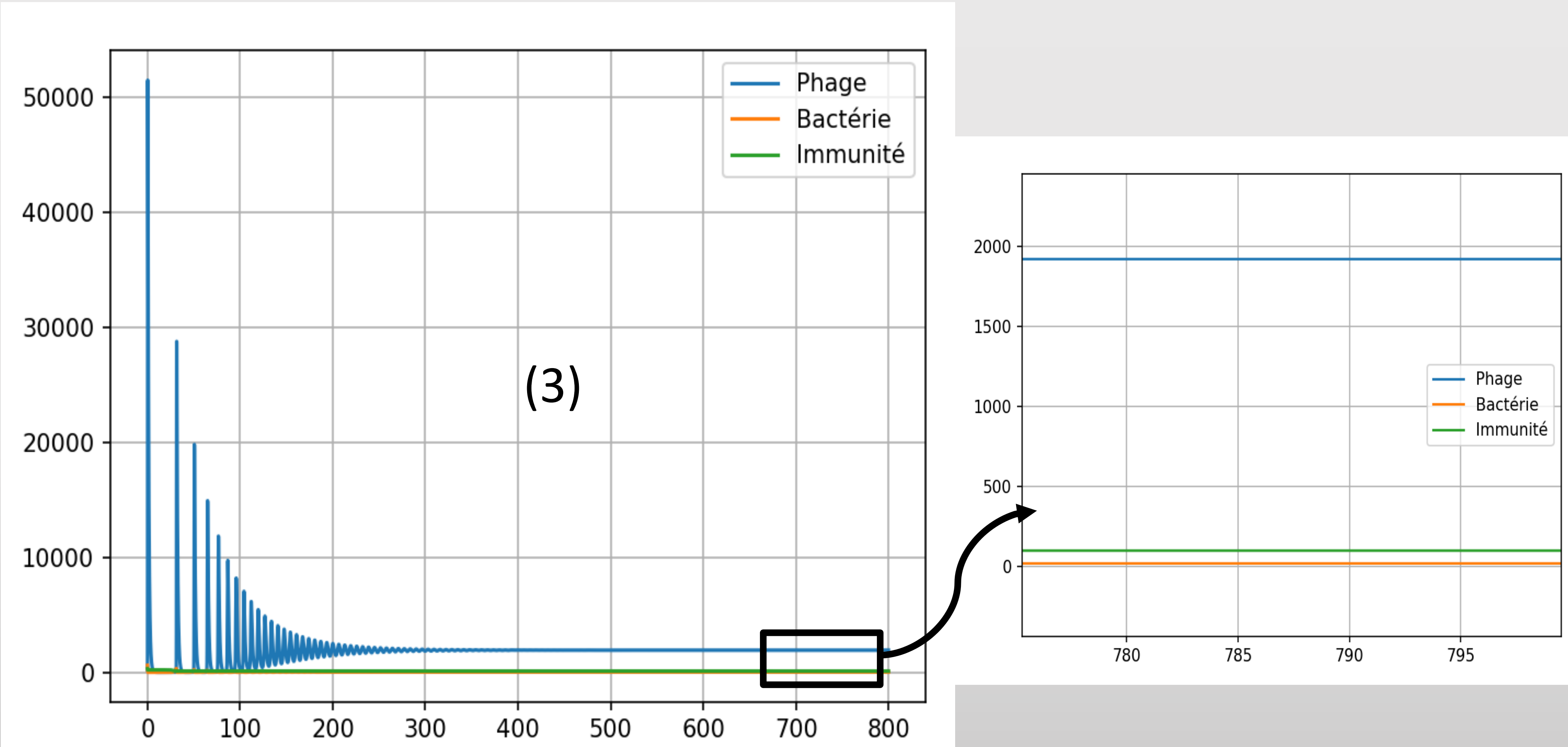
$$B_e > k_D\left(\sqrt{\frac{\varepsilon k_I k_C}{r k_D}} - 1\right) = B_M$$ *C'est la limite de stabilité*

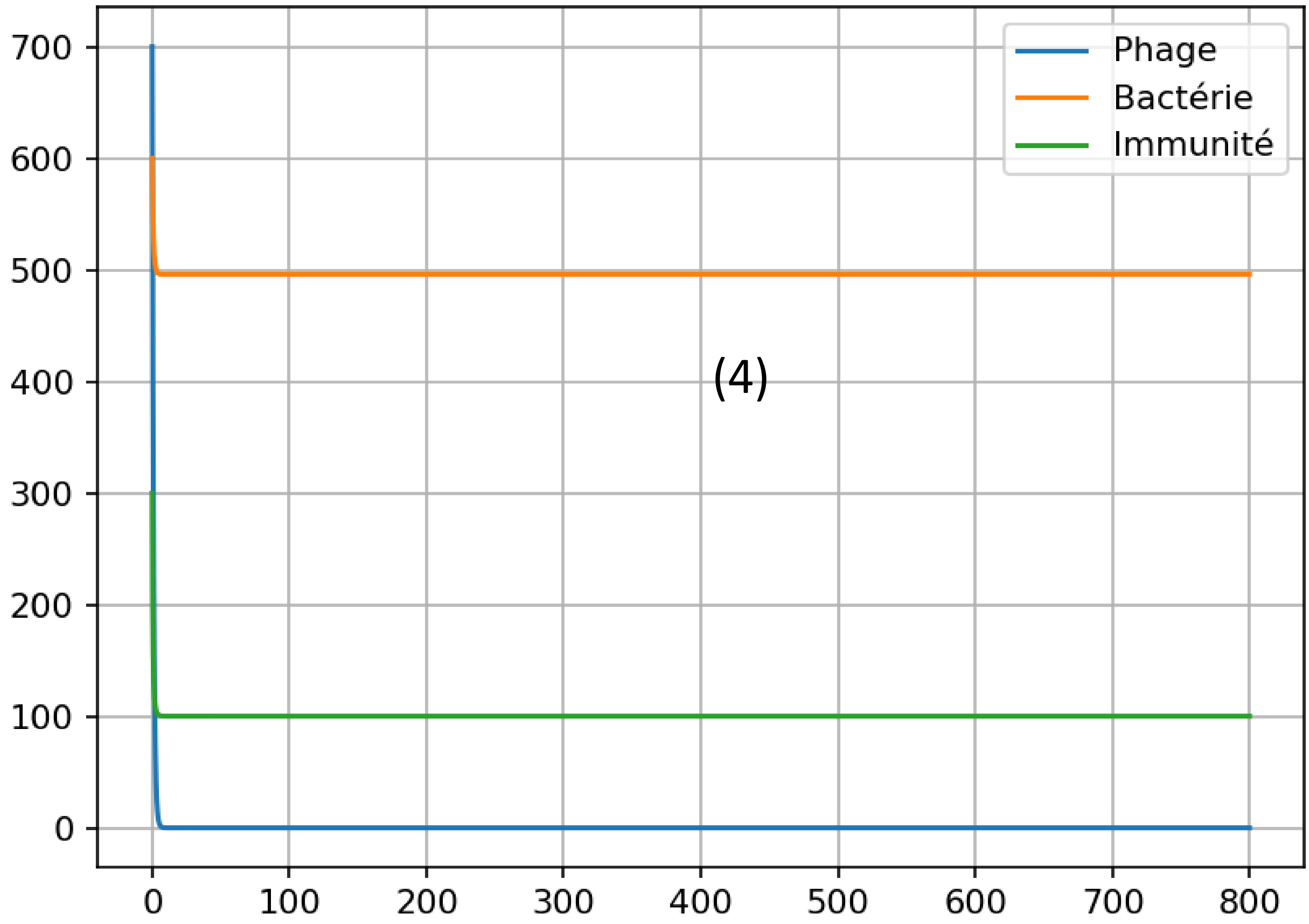
pour $B_1 < B_e < B_2$

En résumé :

Condition	
$B_e<B_1$	Synergie phage-Immunité (Sans oscillations) (1)
$B_1<B_e<B_M$	Synergie phage-Immunité (Avec oscillations) (2)
$B_M<B_e<B_2$	Coexistence stable (3)
$B_2<B_e$	L'extinction des phages (4)


1e7
Phage
Bactérie
Immunité
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
(2)
(1)
0
200
400
600
800
1000


(3)
Phage
Bactérie
Immunité
50000
40000
30000
20000
10000
0
0
100
200
300
400
500
600
700
800
2000
1500
1000
500
0
780
785
790
795
Phage
Bactérie
Immunité


Phage
Bactérie
Immunité
(4)
700
600
500
400
300
200
100
0
0
100
200
300
400
500
600
700
800

Merci pour votre attention

Annexe

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
f=lambda r,KC,fi,e,KD,x,y,z: r*x*(1-x/KC)-fi*x*y-(e*z*x)/(1+x/KD)
g=lambda b,fi,w,x,y: b*fi*x*y-w*y
l=lambda a,KI,KN,z,x: a*z*(1-z/KI)*(x/(x+KN))
def show(B0,P0,I0,r,KC,fi,e,KD,b,w,a,KI,KN,p):
    X=np.arange(0,100+p,p)
    Y=[B0]
    Z=[P0]
    W=[I0]
    for i in range(1,len(X)):
        Y.append(Y[i-1]+p*f(r,KC,fi,e,KD,Y[i-1],Z[i-1],W[i-1]))
        Z.append(Z[i-1]+p*g(b,fi,w,Y[i-1],Z[i-1]))
        W.append(W[i-1]+p*l(a,KI,KN,W[i-1],Y[i-1]))
    plt.plot(X,Z,label='Phage')
    plt.plot(X,Y,label='Bactérie')
    plt.plot(X,W,label='Immunité')
    plt.legend()
    plt.show()
    plt.grid()
```