Antibiorésistance/Bactériophage : Modélisation et approche mathématique

LA RESISTANCE BACTERIENNE

Outalouste Ayyoub

Plan du travail :

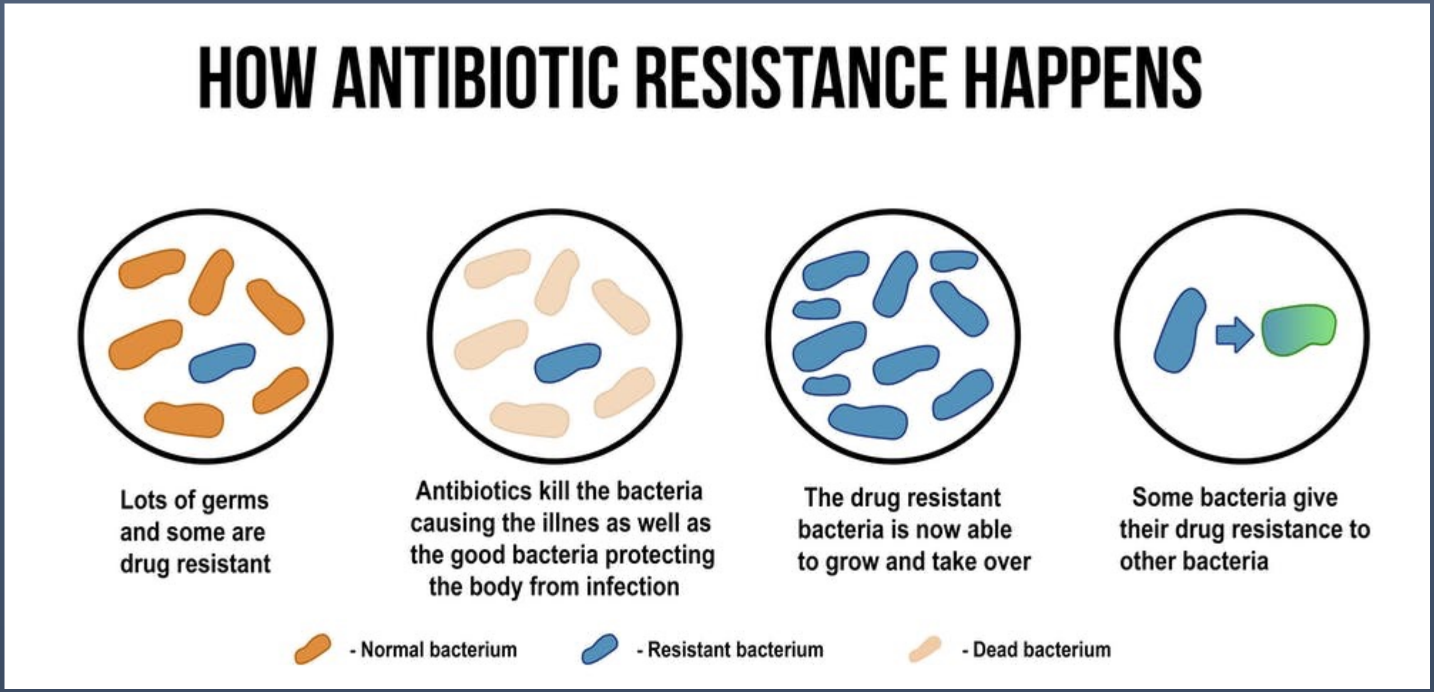
- ***INTRODUCTION***
- ***MODELISATION DU PROBLEME :***

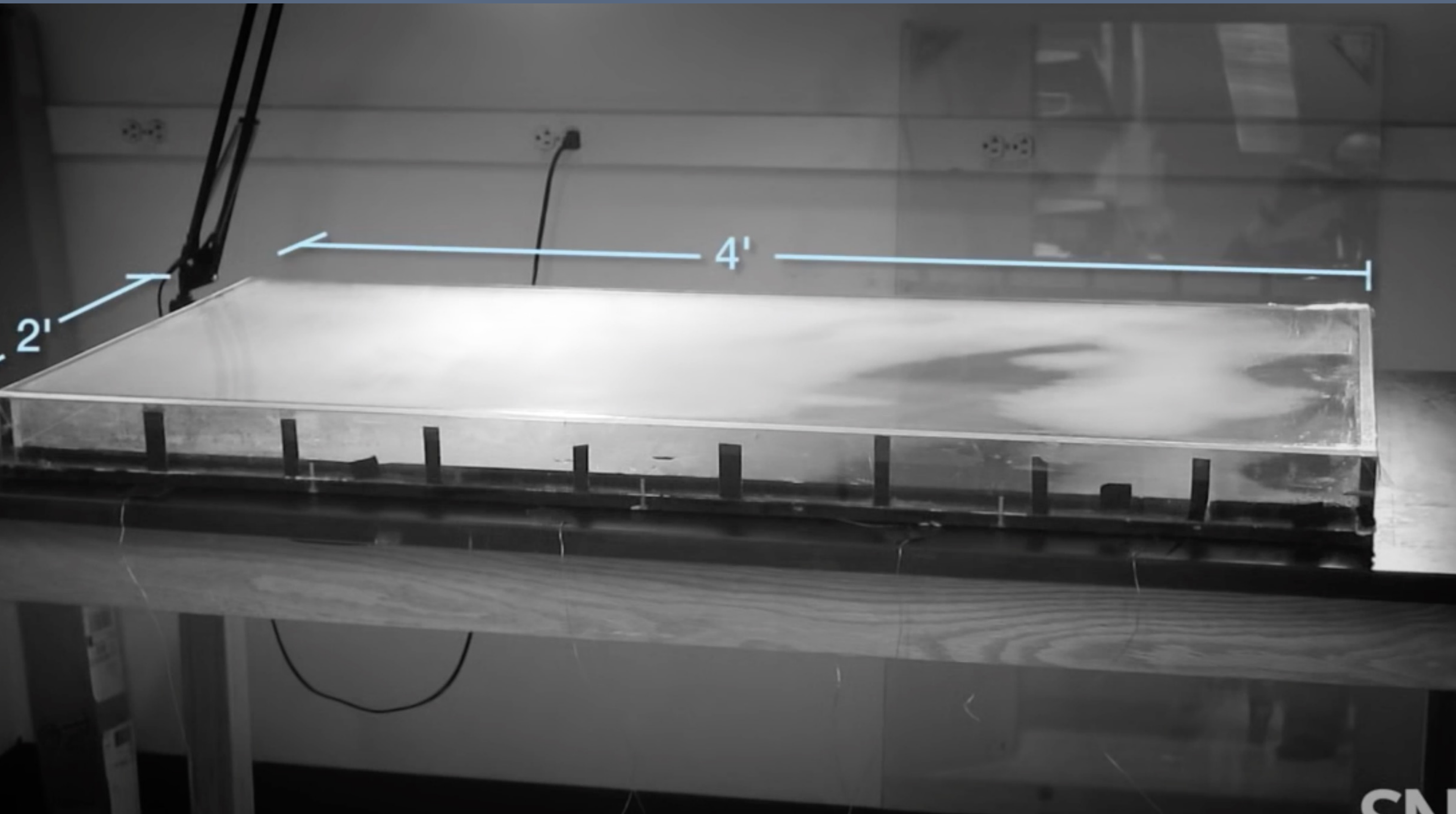
  formulation de modèle

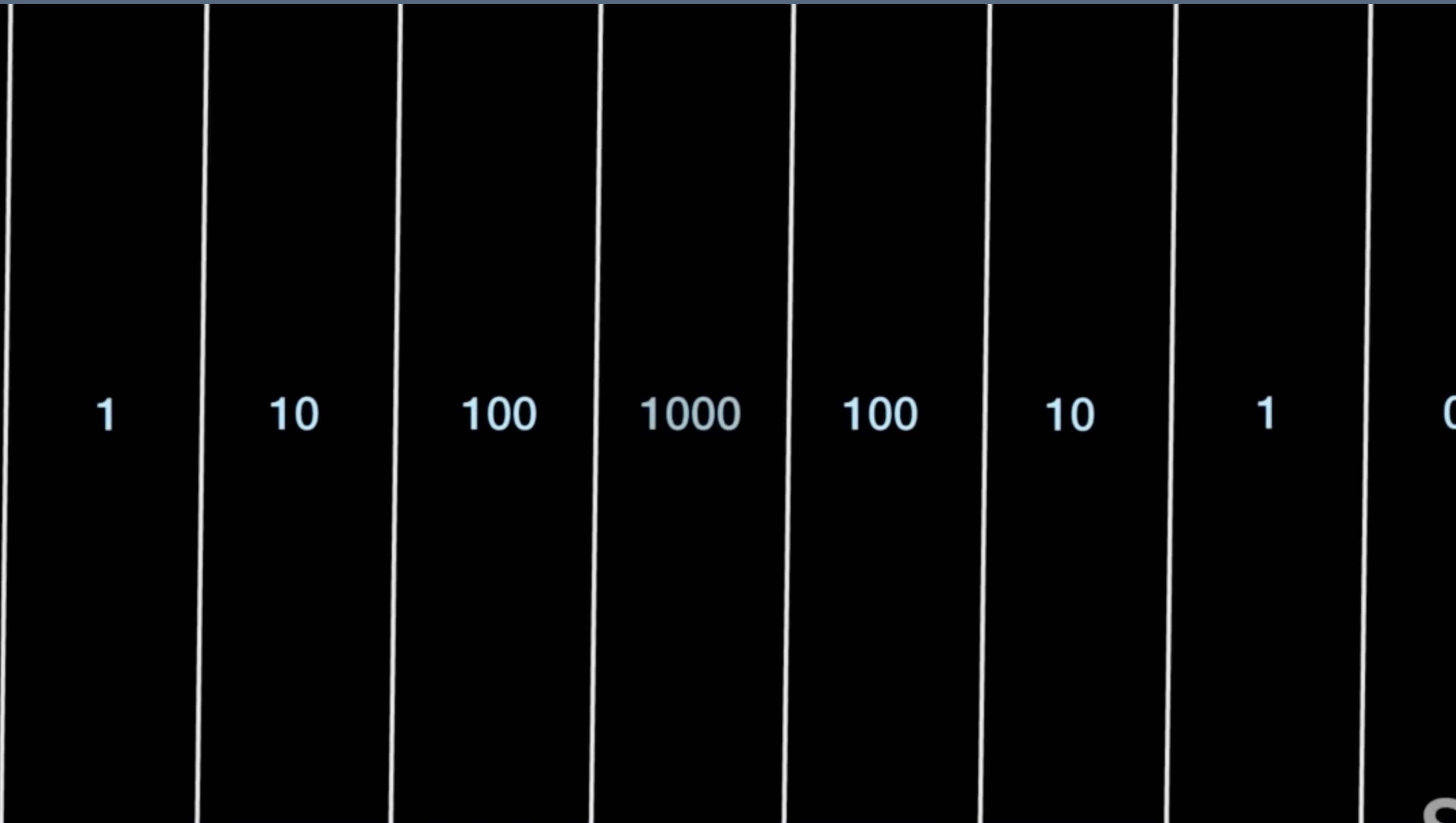
  Equations différentielles : Etude qualitative du système
- ***SYNTHESE GRAPHIQUE :***

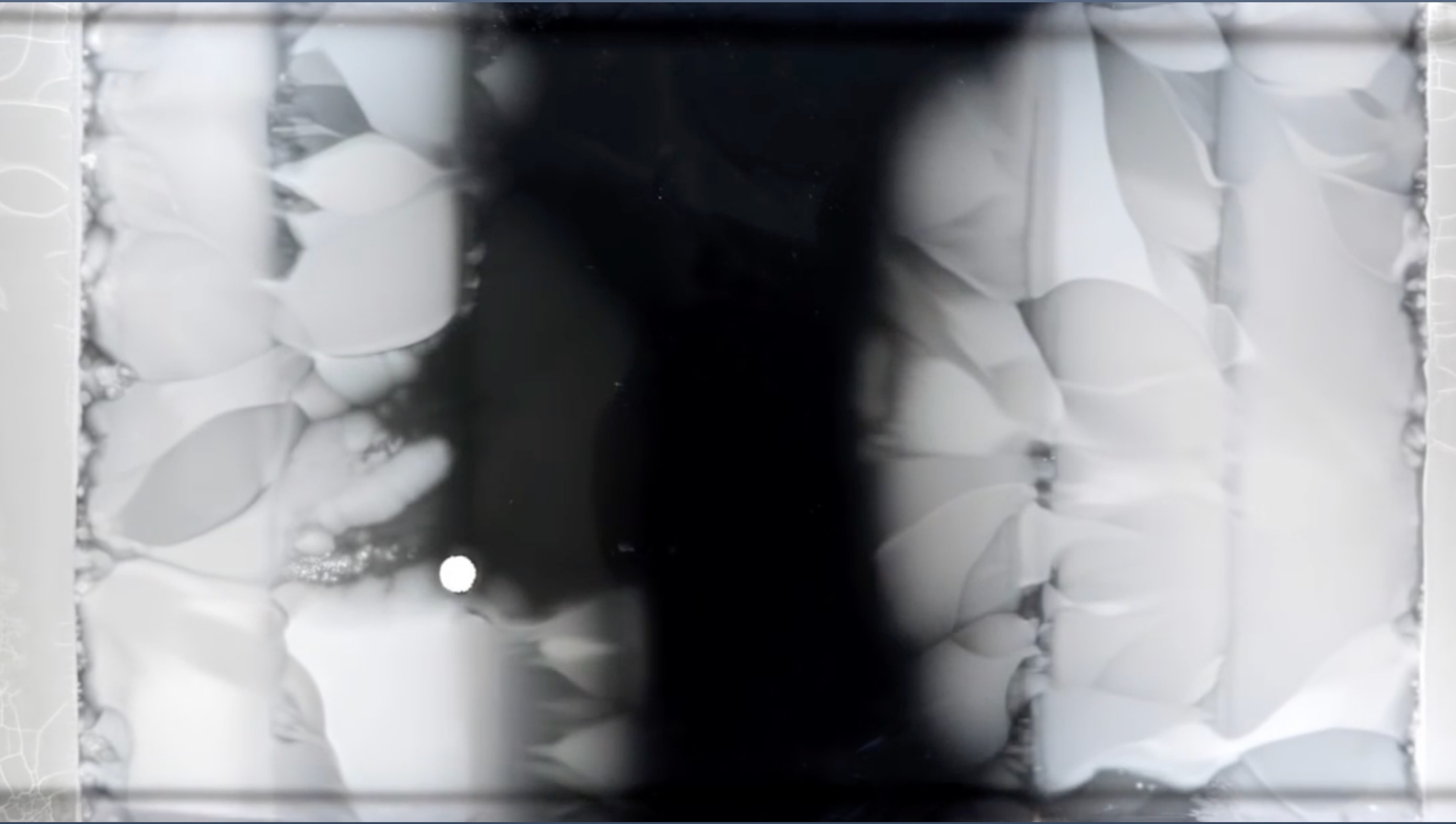
  Application

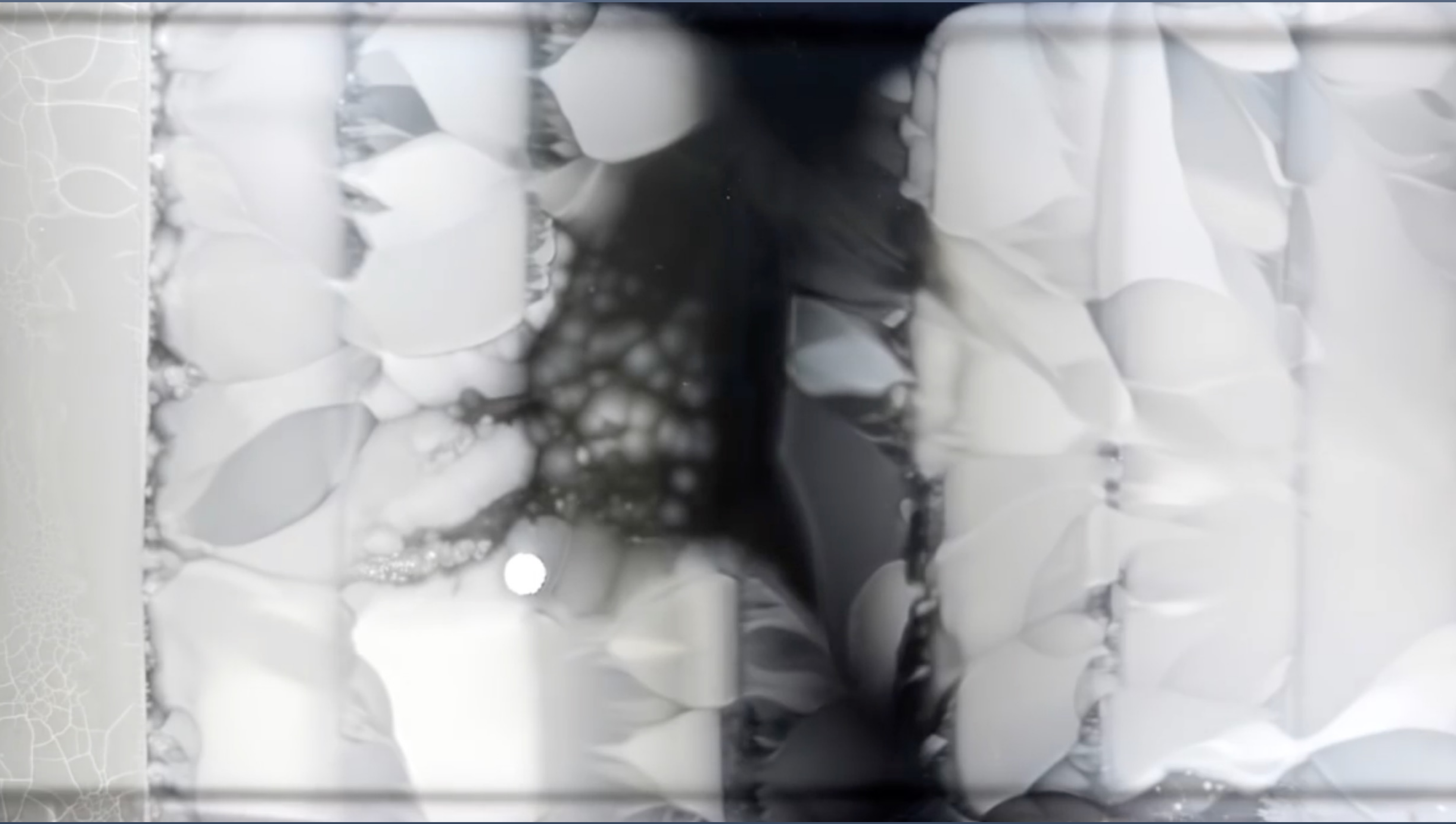
Introduction du probléme :

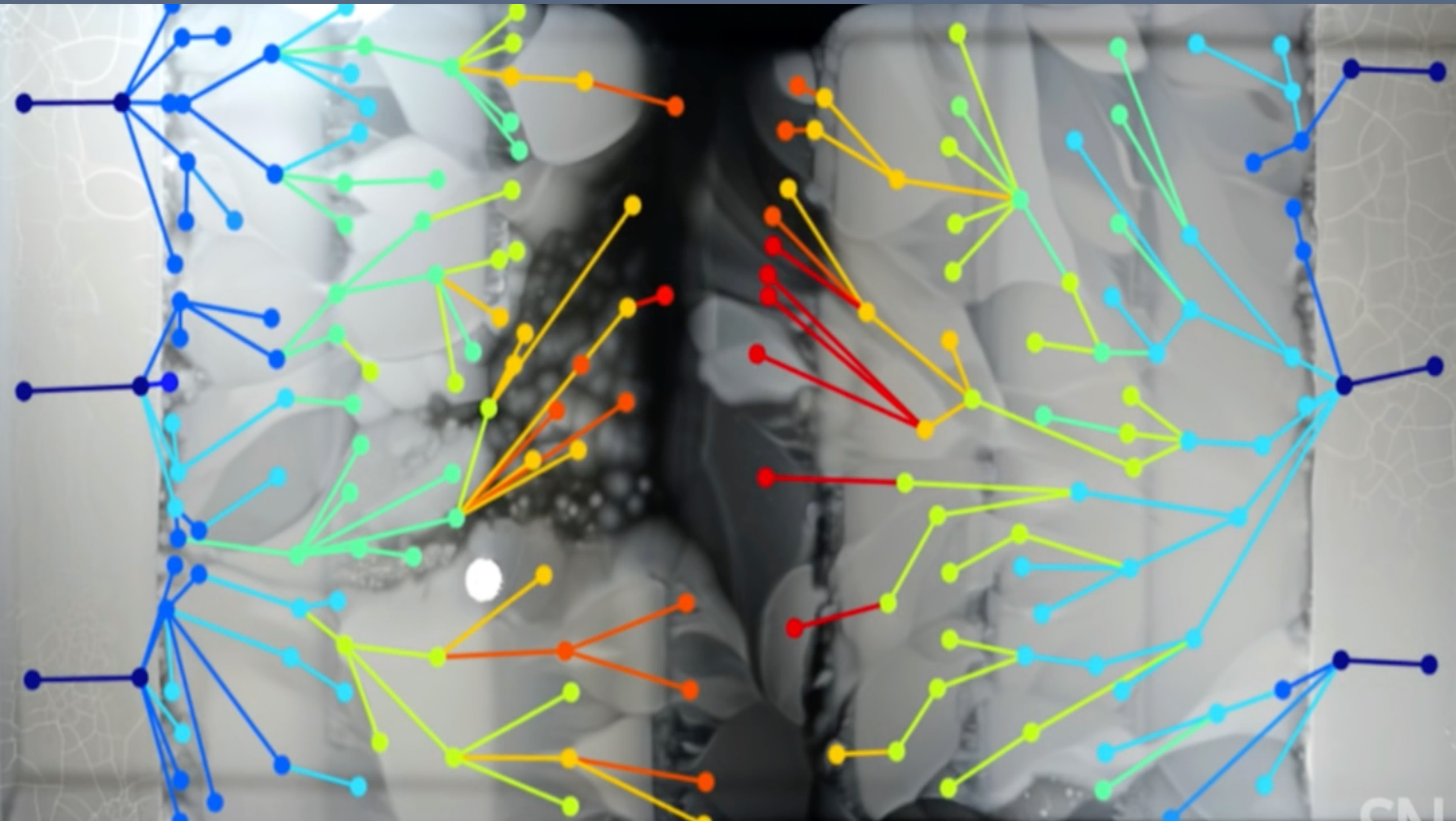



4'
2'


1
10
100
1000
100
10
1







De la réalité vers la modélisation

FORMULATION DU MODEL :

S(t)	***La concentration des bactéries sensibles***
R(t)	***La concentration des bactéries résistives***
B(t)	***La concentration des cellules immunitaires***
$\boldsymbol{A_i(t)}$ $\forall \boldsymbol{i = 1, 2, \dots, n}$	***La concentration du i-éme antibiotique***

<u>Loi de Shelford :</u>
il y a des limites dans les facteurs environnementaux au-dessous ou au-dessus desquelles un organisme ne peut pas survivre et se développer, quel que soit l'apport en nutriments.

T	« Carrying Capacity » ou bien la capacité de charge des bactéries
β_s	Taux de naissance des bactéries sensibles.
$(1-c)\ \beta_s$ $0<c<1$	taux de naissance des bactéries résistives .
K	Taux de recrutement des cellules immunitaires
ω	La capacite de charge des cellules immunitaires par population de bactéries
λ	Taux de mort des bactéries sensible/résistives per capita
$\bar{\alpha}$	Taux de mutation des bactéries sensibles par rapport au i-éme antibiotique
$\bar{d}_i$	taux de mortalité des bactéries sensibles par rapport au i-éme antibiotique
δ_i	Débit avec lequel l'antibiotique est fourni
μ_i	Le taux de dilution du i-éme antibiotique

$$
\begin{cases}
\dfrac{dS}{dt} = \beta_S S\left(1 - \dfrac{S+R}{T}\right) - \lambda SB - S\Sigma_{i=1}^{n}\bar{\alpha}_i A_i - S\Sigma_{i=1}^{n}\bar{d}_i A_i \\
\dfrac{dR}{dt} = (1-c)\beta_S S\left(1 - \dfrac{S+R}{T}\right) - \lambda SB + S\Sigma_{i=1}^{n}\bar{\alpha}_i A_i \\
\dfrac{dB}{dt} = kB\left(1 - \dfrac{B}{\omega(S+R)}\right) \\
\dfrac{dA_i}{dt} = \delta_i - \mu_i A_i \qquad pour\ i = 1,2,3, \dots, n
\end{cases} \quad (1)
$$

$$Avec\ \beta_s, c, \lambda, T, k, \omega, \bar{\alpha}_i, \bar{d}_i, \delta_i, \mu_i > 0\ pour\ i = 1,2,3, \dots, n$$

Pour raison de simplification, on utilise les variables réduites suivantes :

$$s = \frac{S}{T}, r = \frac{R}{T}, b = \frac{B}{\omega T} \ et\ a_i = \frac{A_i}{\frac{\delta_i}{\mu_i}}$$

Notre système devient :

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = \beta_S s\big(1-(s+r)\big) - \eta s b - s\Sigma_{i=1}^{n}(\alpha_i + d_i)a_i \\ \frac{dr}{dt} = \beta_R r\big(1-(s+r)\big) - \eta r b + r\Sigma_{i=1}^{n}\alpha_i a_i \\ \frac{db}{dt} = kb\left(1 - \frac{b}{s+r}\right) \\ \frac{da_i}{dt} = \mu_i(1-a_i). \quad pour\ i = 1,2,3, \ldots, n \end{cases}$$

$avec\ \alpha_i = \overline{\alpha}_i(\frac{\delta_i}{\mu_i}),\ d_i = \overline{d}_i(\frac{\delta_i}{\mu_i}),\ \beta_R = (1-c)\beta_S\ et\ \eta = \lambda\omega T$

Stabilité et équilibre :

l'univers biologique étudié :

$$\Omega = \{(s, r, b, a_1, \ldots\ldots, a_n) \in \mathbb{R}^{n+3} : 0 \leq s, r, 0 \leq b \leq s + r \leq 1, 0 \leq a_i \leq 1, pour\ i = 1,2, \ldots\ldots, n\}$$

Proposition :

la region Ω est invariante par rapport à notre systeme ,autrement dit toute les solutions eventuelles resteront dans Ω

On passe alors à une étude qualitative du système en examinant l'existence des points d'équilibre dans Ω :

À l'équilibre , on a :

$$\begin{cases} \beta_S s\big(1-(s+r)\big) - \eta s b - s\Sigma_{i=1}^{n}(\alpha_i + d_i)a_i = 0 \\ \beta_R r\big(1-(s+r)\big) - \eta r b + r\Sigma_{i=1}^{n}\alpha_i a_i = 0 \\ kb\left(1 - \dfrac{b}{s+r}\right) = 0 \\ \mu_i(1-a_i) = 0 \quad pour\ i = 1,2,3,\ldots,n \end{cases}$$

Soient

$$A = \frac{\beta_S - \Sigma_{i=1}^{n}(\alpha_i + d_i)}{\beta_S + \eta}, B = \frac{\beta_R}{\beta_R + \eta} \;\; et \; C = \frac{\Sigma_{i=1}^{n}\alpha_i}{\beta_R + \eta}.$$

si on choisit comme forme générale des points d'équilibre les (n+3)-uplets :

$$E_j = (\bar{s}, \bar{r}, \bar{b}, \overline{a_i})$$

Tout calcul fait , les points d'équilibre sont :

$$\begin{cases} E_0 = (0,0,0,1, \dots \dots, 1) \\ E_1 = (0,1,0,1, \dots \dots, 1) \\ E_2 = (0, B, B, 1, \dots \dots, 1) \\ E_3 = \left(A\frac{A-B}{A-B+C}, A\frac{C}{A-B+C}, A, 1, \dots \dots, 1\right) \quad si \;\; A > B \end{cases}$$

L'étude de leur stabilité s'appuiera sur quelques théorèmes et définitions mathématiques .

<u>Dèfinition 1</u> (Stabilité asymptotique) :

On dit que l'origine $x = 0$ est. :

- *un point d'équilibre asymptotiquement stable (ou AS), s'il est stable et attractif.*
- *un point d'équilibre globalement asymptotiquement stable, s'il est stable et globalement attractif.*

Théorème 1 (critère de Routh-Hurwitz):

Soit le polynôme $P(X)=X^{n}+a_{1}X^{n-1}+\ldots\ldots\ldots+a_{n-1}X+a_{n}$

Avec $\forall$ *i=1,2,…...,n les* a_i *sont des constantes réelles, on définit les n matrices de Hurwitz associé a ce polynôme :*

$$H_1=(a_1)\,,H_2=\begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_2 & a_3 \end{pmatrix},H_3=\begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix},\ldots\ ,H_n=\begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \ldots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \ldots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_{3.} & a_1 & \ldots & 0 \\ . & . & . & . & & . \\ . & . & . & . & & . \\ . & . & & . & . & \\ 0 & 0 & 0. & 0 & \ldots & a \end{pmatrix}$$

Avec $\forall j>n$, a_j=0

On alors les racines du polynôme P sont à parties réelles négatives si et seulement si les déterminants des n matrices de Hurwitz associées sont strictement positives

c'est-à-dire que $\forall j\epsilon[\![1,n]\!]\ det(H_j)>0$ Type equation here.

Théorème 2 :

Supposons $\frac{dX}{dt} = F(X)$ *Est une équation différentielle non-linéaire du premier ordre avec un point d'équilibre* $X_{\text{éq}}$ *.*

Soit $J\left(X_{\text{éq}}\right)$ *La matrice jacobienne de F évalué en* $X_{\text{èq}}$

Soit ainsi le polynôme caractéristique de J($X_{\text{èq}}$*) :*

$$X^n + a_1 X^{n-1} + \cdots \ldots \ldots + a_{n-1} X + a_n$$

Si ce dernier satisfait le critère de Routh-Hurwitz , alors le point d'équilibre $X_{\text{éq}}$ *est asymptotiquement stable ,c'est-à-dire si*

$$\exists\ j \epsilon \mathbb{N}\ tel\ que\ \ det\ H_j < 0\ alors\ l'equilibre\ est\ instable$$

on applique cela sur :

$$\frac{d(s,r,b,a_1,\ldots\ldots,a_n)}{dt} = F(s,r,b,a_1,\ldots\ldots,a_n)$$

Avec F : $\Omega \;\to \mathbb{R}^{n+3}$

$$(s,r,b,a_1,a_2,\ldots\ldots,a_n) \;\to (\psi_1,\psi_2,\psi_3,r_1,\ldots\ldots,r_n)$$

Où :

$$\begin{cases} \psi_1 = \beta_S s\big(1-(s+r)\big) - \eta sb - s\Sigma_{i=1}^{n}(\alpha_i + d_i)a_i \\ \psi_2 = \beta_R r\big(1-(s+r)\big) - \eta rb + r\Sigma_{i=1}^{n}\alpha_i a_i = 0 \\ \psi_3 = kb\left(1 - \dfrac{b}{s+r}\right) \\ r_i = \mu_i(1-a_i) \quad pour\ i = 1,2,3,\ldots.,n \end{cases}$$

La forme générale de la matrice jacobienne associe a F est de la forme :

$$J = \begin{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_S - 2\beta_S s - \\ \beta_S r - \eta b - \\ \sum_{i=1}^{n} (\alpha_i + d_i) a_i \end{pmatrix} & -\beta_S s & -\eta s & -s(\alpha_1 + d_1) & \cdots & -s(\alpha_n + d_n) \\ \left(\sum_{i=1}^{n} \alpha_i a_i\right) - \beta_R r & \begin{pmatrix} \beta_R - \beta_R s - \\ 2\beta_R r - \eta b \end{pmatrix} & -\eta r & s\alpha_1 & \cdots & s\alpha_n \\ \frac{kb^2}{(s+r)^2} & \frac{kb^2}{(s+r)^2} & k - \frac{2kb}{(s+r)} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & -\mu_n \end{pmatrix} \tag{15}$$

Pour raison de simplification . On note la i-ème valeur propre associe au point d'équilibre E_k *tel* $k \in \{0,1,2,3\}$, $\lambda_{i,k}$ *avec* $i \in \{1,2,3, \ldots\ldots, n+3\}$.

Appliquant alors cela sur nos point d'équilibres :

- *Pour* E_0 *:*

Evaluée en E_0 *, la matrice jacobienne à pour valeurs propres*

$$\lambda_{1,0} = \beta_s - \Sigma_{l=1}^{l=n}(\alpha_l + d_l) \; et \; \lambda_{2,0} = \beta_R$$

$\lambda_{2,0}$ *est positive, donc d'après les théorèmes 1 et 2 :*

- *le point d'équilibre* E_0 *est instable*

- *De même, pour* E_1 *; les valeurs propres associées sont :*

$\lambda_{1,1} = -\Sigma_{l=1}^{l=n}(\alpha_l + d_l),\ \lambda_{2,1} = -\beta_R, \lambda_{3,1} = k \; et \; \lambda_{i+3,1} = -\mu_i \; pour \; i = 1,2, \ldots, n$

On a $\lambda_{3,1}$ *est positive, donc d'après les théorèmes 1 et 2 :*

- *le point d'équilibre* E_1 *est instable*

- *Pour* E_2:

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

On a donc comme valeurs propres $\lambda_{i+3,2} = -\mu_i\ ,\forall i = 1,2,3,\dots\dots, n$ *et donc il est claire qu'elles sont strictement négatives*
Reste à examiner les trois valeur propres associées au bloc :

$$J^{B(E_2)} = \begin{pmatrix} \beta_S - B(\beta_S+\eta) - \sum_{i=1}^{n}(\alpha_i+d_i) & 0 & 0 \\ -\beta_R B + \sum_{i=1}^{n}\alpha_i & -\beta_R B & -\eta B \\ k & k & -k \end{pmatrix}$$

Son polynôme caractéristique est : $[X^2 + X(k+\beta_R B) + k\beta_R]\big[\big(\beta_s - B(\beta_s+n) - \Sigma_{i=1}^{n}(\alpha_i+d_i)\big) - X\big]$
de racines $\lambda_{1,2} = \beta_s - B(\beta_s+n) - \Sigma_{i=1}^{n}(\alpha_i+d_i)$, $\lambda_{2,2}$ *et* $\lambda_{3,2}$ *racines du terme* $X^2 + X(k+\beta_R B) + k\beta_R$

On a : $\begin{cases} (k+\beta_R B), k\beta_R > 0 \text{ donc } Re\lambda_{2,2}, Re\lambda_{3,2} < 0 \\ \lambda_{1,2} = (\beta_s+\eta)(A-B) \end{cases}$.

Et donc $\lambda_{1,2}$ *est négative si et seulement si A<B*

Donc finalement E_2 *est asymptotiquement stable si et seulement si A<B*

Pour E_3:

tout d'abord ce point d'équilibre si et seulement si A>B .

Soit alors A>B , la matrice jacobienne évaluée en E_3 est. :

$$J(E_3) = \begin{pmatrix} -\beta_S\bar{s} & -\beta_S\bar{s} & -\eta\bar{s} & -\bar{s}(\alpha_1+d_1) & \cdots & -\bar{s}(\alpha_n+d_n) \\ -\beta_R\bar{r}+\sum_{i=1}^{n}\alpha_i & -\beta_R\left(1-\bar{b}\right)-\eta\bar{b}-\beta_R\bar{r} & -\eta\bar{r} & \bar{s}\alpha_1 & \cdots & \bar{s}\alpha_n \\ k & k & -k & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\mu_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & -\mu_n \end{pmatrix}$$

Donc on a comme valeur propre:

$\lambda_{i+3,3} = -\mu_i$ *pour* $i = 1,2,3,\ldots,n$ *, et donc il est claire qu'elles sont strictement negatives*

Reste à examiner les trois autres valeurs propres $\lambda_{1,3}$, $\lambda_{2,3}$ et $\lambda_{3,3}$ associées au bloc

$$J^{B(E_3)} = \begin{pmatrix} -\beta_S\bar{s} & -\beta_S\bar{s} & -\eta\bar{s} \\ -\beta_R\bar{r}+\sum_{i=1}^{n}\alpha_i & \beta_R\left(1-\bar{b}\right)-\eta\bar{b}-\beta_R\bar{r} & -\eta\bar{r} \\ k & k & -k \end{pmatrix}$$

son polynôme est caractéristique est sous la forme : $X^3 + a_1X^2 + a_2X + a_3$ *, de racines* $\lambda_{1,3}$ *,* $\lambda_{2,3}$ *et* $\lambda_{3,3}$ *,avec* a_1, a_2 *et* a_3 *sont définis comme suit :*

$$a_1 = \left(\left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}}\sum_{i=1}^{n}\alpha_i + \beta_R\bar{r} + \beta_S\bar{s}\right) + k\right)$$
$$a_2 = \left(k\left(\frac{\bar{s}}{\bar{r}}\sum_{i=1}^{n}\alpha_i + \beta_R\bar{r} + \beta_S\bar{s}\right) + \bar{b}\eta k + \beta_S\bar{b}\frac{\bar{s}}{\bar{r}}\sum_{i=1}^{n}\alpha_i\right)$$
$$a_3 = k\eta\bar{b}\frac{\bar{s}}{\bar{r}}\sum_{i=1}^{n}\alpha_i + k\beta_S\bar{b}\frac{\bar{s}}{\bar{r}}\sum_{i=1}^{n}\alpha_i.$$

On applique alors le théorème 1 dans le cas où n=3: donc

$Re\lambda_{1,3}, Re\lambda_{2,3}$ *et* $Re\lambda_{3,3} < 0$ *si et seulement si* $\begin{cases} a_1, a_3 > 0 \\ a_1a_2 - a_3 > 0 \end{cases}$

Ce que l'on peut vérifier aisément par calcul .

Donc finalement :

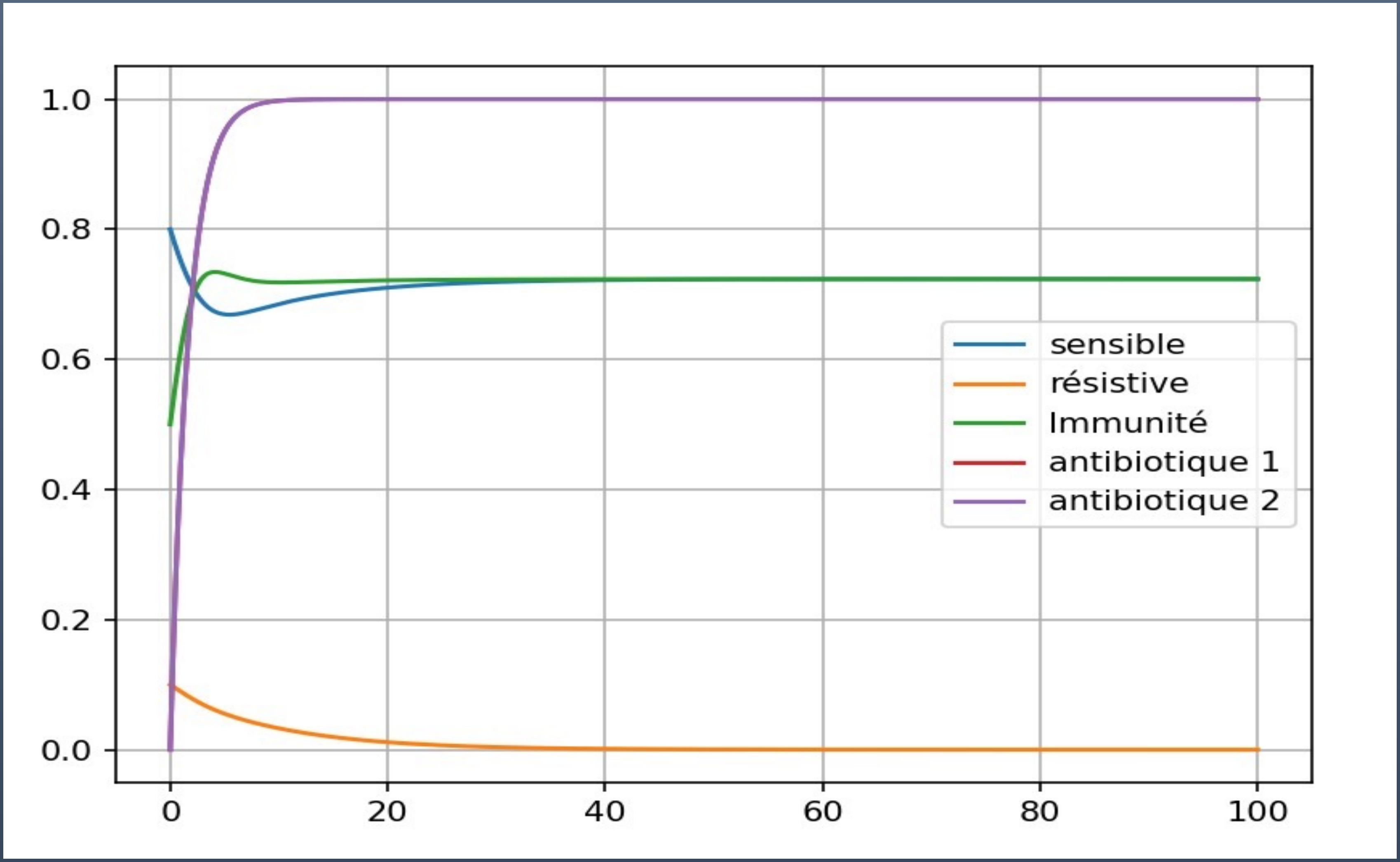
Donc finalement si A>B alors, d'après le theoreme 1 et 2, E_3 *existe* et est *asymptotiquement stable*

Points d'équilibre	Conditions d'existence biologique	Conditions de stabilité asymptotique
$E_0 = (0,0,0,1, \dots \dots ., 1)$	Toujours Existe	Instable
$E_1 = (0,1,0,1, \dots \dots ., 1)$	Toujours Existe	Instable
$E_2 = (0, B, B, 1, \dots \dots ., 1)$	Toujours Existe	A<B
$E_3 = \left(A\frac{A-B}{A-B+C}, A\frac{C}{A-B+C}, A, 1, \dots \dots ., 1\right)$	A>B	Quand il existe biologiquement

Une synthèse graphique

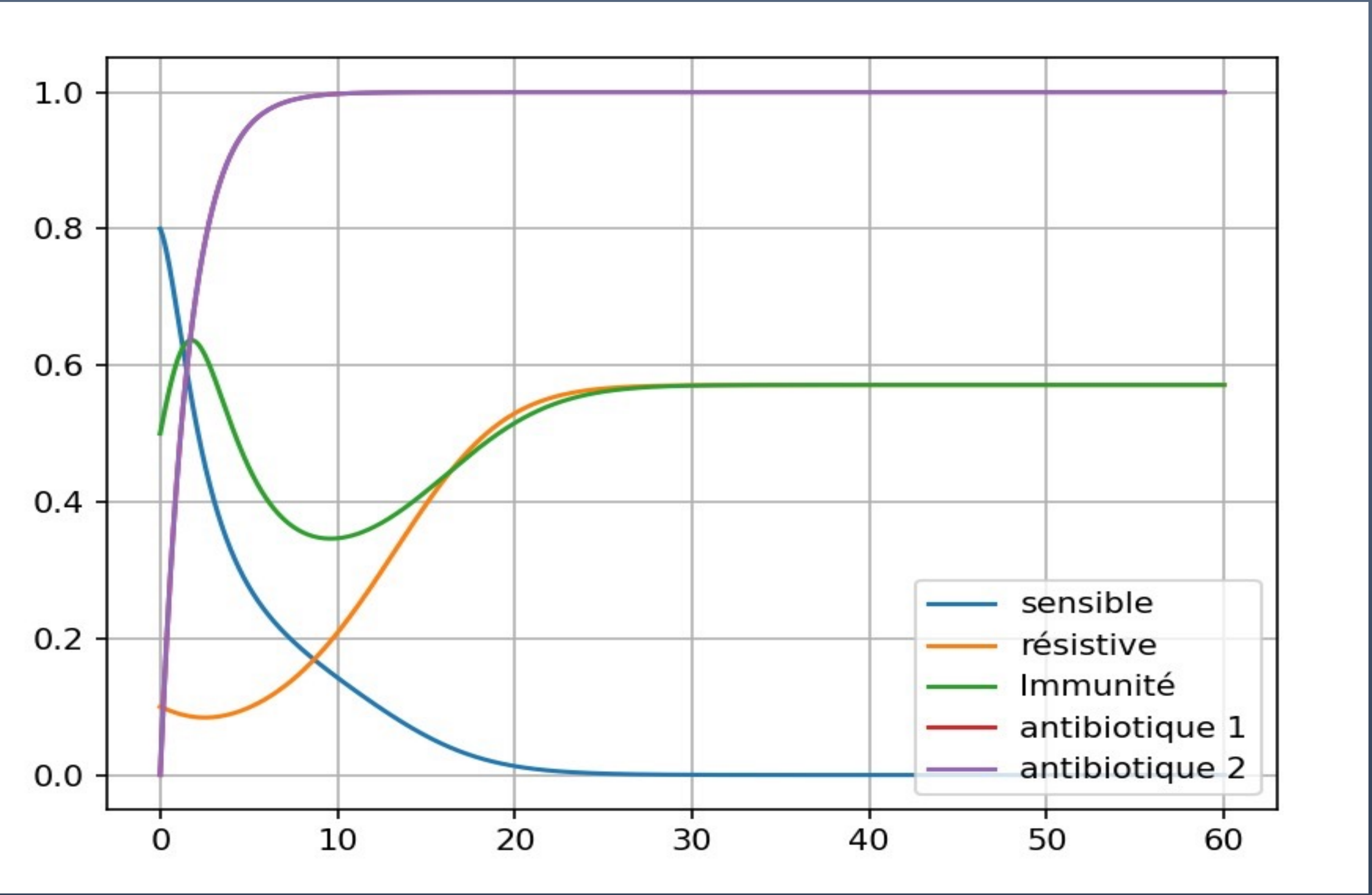
Premier cas :

A>B



Deuxième cas :

A<B



Annexe :
code python :

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
f=lambda bS,eta,a1,a2,d1,d2,x,y,z,l1,l2:bS*x(1-(x+y))-eta*x*z-x*(a1+d1)*l1-x*(a2+d2)*l2
g=lambda bR,eta,a1,a2,x,y,z,l1,l2: bR*x(1-(x+y))-eta*x*z-x*a1*l1-x*a2*l2
l=lambda k,x,y,z: k*x*(1-x/(y+z))
A1=lambda m1,x:m1*(1-x)
A2=lambda m2,x:m2*(1-x)
def show(s0,r0,b0,a10,a20,bS,bR,eta,a1,a2,d1,d2,k,m1,m2,p):
    X=np.arange(0,100+p,p)
    F=[s0]
    G=[r0]
    L=[b0]
    an1=[a10]
    an2=[a20]
    for i in range(1,len(X)):
        F.append(F[i-1]+p*f(bS,eta,a1,a2,d1,d2,F[i-1],G[i-1],L[i-1],an1[i-1],an2[i-2]))
        G.append(G[i-1]+p*g(bR,eta,a1,a2,G[i-1],F[i-1],L[i-1],an1[i-1],an2[i-2]))
        L.append(L[i-1]+p*l(k,L[i-1],F[i-1],G[i-1]))
        an1.append(an1[i-1]+p*A1(k,an1[i-1]))
        an2.append(an2[i-1]+p*A1(k,an2[i-1]))
    plt.plot(X,F,label='sensible')
    plt.plot(X,G,label='résistive')
    plt.plot(X,L,label='Immunité')
    plt.plot(X,an1,label='antibiotique 1')
    plt.plot(X,an2,label='antibiotique 2')
    plt.legend()
    plt.show()
    plt.grid()
```

MERCI POUR VOTRE ATTENTION