

Antibiorésistance/Bactériophage: Modélisation et approche mathématique

En observant le comportement mystérieux des bactéries, celui de s'adapter rapidement dans un environnement hostile (bataille entre bactéries), et dotés d'un pouvoir évolutif impressionnant, ils peuvent même vaincre les effets des médicaments. Il nous paraît donc intéressant d'étudier ce phénomène à travers une modélisation mathématique.

L'utilisation de la modélisation mathématique permet la compréhension des mécanismes de défense adoptés par les bactéries empêchant le fonctionnement des antibiotiques, ce qui nous incite à proposer une solution.

Il est donc légitime de voir ce travail comme étant inscrit dans le thème de l'année.

Ce TIPE fait l'objet d'un travail de groupe.

Liste des membres du groupe :

- *OUTALOUSTE Ayyoub*

Positionnement thématique (ETAPE 1)

MATHEMATIQUES (Algèbre), MATHEMATIQUES (Analyse), INFORMATIQUE (Informatique pratique).

Mots-clés (ETAPE 1)

Mots-Clés (en français)	Mots-Clés (en anglais)
<i>Antibiorésistance</i>	<i>Bacterial resistance</i>
<i>Antibiotiques</i>	<i>Antibiotics</i>
<i>Cellules immunitaires</i>	<i>Immune cells</i>
<i>Bactériophage</i>	<i>Bacteriophage</i>
<i>Bactérie</i>	<i>Bacteria</i>

Bibliographie commentée

Les infections ont été la principale cause de la plupart des maladies dans l'histoire de l'humanité. Les infections bactériennes en particulier sont plus répandues parmi celles-ci.

Face à ce danger, la communauté médicale a adopté l'usage des antibiotiques comme traitement, en l'occurrence, les médecins, dans les années 1950, furent séduits par l'efficacité de la pénicilline, de la streptomycine, de l'auroéomycine... qui furent prescrits plus que nécessaire et souvent à des doses insuffisantes. Cet usage abusif a contribué à la découverte du pouvoir résistif

des bactéries [1] . Une compréhension de ce problème paraît donc vitale et une description de ce phénomène devient indispensable ce qui a contribué à la création de modèles mathématiques expliquant l'inefficacité de ce traitement classique [2] .

Dans le cas d'une infection, l'antibiotique a pour mission d'éradiquer la bactérie cible, mais il constitue aussi une opportunité d'acquisition d'information pour les rescapés ,ce qui mènera par la suite avec de grandes doses du médicament à l'extermination des bactéries sensibles et aussi l'apparition d'une génération invincible capable de survivre dans un milieu comportant une concentration importante de différentes molécules bactéricides. Par conséquent l'exposition d'une colonie à différents antibiotiques a pour résultat de rendre les médicaments à notre disposition inoffensive face aux nouvelles générations de bactéries, à condition d'en inventer des nouveaux: cette solution est bien évidemment limitée face à l'évolution continue des bactéries.

Notre modélisation consistera à décrire la bataille entre les bactéries et l'alliance antibiotique-cellule immunitaire , et on supposera que chaque type de bactérie sera caractérisé par un nombre déterminé de constante décrivant ses différentes capacités [3]. Cette étude nous permettra de prédire le dénouement du conflit et donc à modéliser le comportement de la bactérie afin d'identifier le traitement adéquat.

Il est clair que se contenter d'en avoir un et un seul traitement ne peut pas garantir la protection du corps humain face aux infections, c'est la raison pour laquelle les médecins ont penché sur une solution visant à utiliser les vaccins: Dans un premier temps,il est apparu que c'est un bon chemin à suivre pour combattre l'antibiorésistance, mais rapidement on a compris que c'est difficile de contrecarrer le problème,car ce dernier évolue presque toujours dans le sens à s'opposer à la solution. Il a fallu donc intervenir d'une autre manière, celle de minimiser l'éveil du pouvoir évolutif chez les bactéries en exploitant la compétition entre les différents micro-organismes: On a donc eu l'idée d'utiliser les bactériophages afin de répondre à ce défi.[4],[5]

Un bactériophage, ou phage, ou « mangeur de bactéries » est un virus qui infecte des bactéries. Les phages ont été mis en évidence par le Britannique Frederick Twort en 1915 et le franco-canadien Félix d'Hérelle en 1917. Il a aussi distingué entre deux genres de bactériophages:les phages lysogènes, ou tempérés, comme le phage Lambda, qui insèrent leur ADN dans celui de la bactérie sous la forme d'un prophage, et peuvent lui conférer de nouvelles propriétés (fabrication de toxines...) et le second type, celui qui nous intéresse appelé “les phages lytiques”, comme le phage T4, qui infectent la bactérie, détournent la machinerie cellulaire pour se reproduire et détruisent la cellule en libérant des dizaines de nouveaux phages.[4],[5]

Le fondement de la phagothérapie s'appuie donc sur un virus destructeur de bactérie et son efficacité sera liée avec le taux d'apparition de la résistance. Le point fort de cette méthode est la coévolution des deux espèces misent en jeu, si la bactérie change ses caractéristiques pour se défendre contre son assaillant, le phage aussi développera autre technique afin de percer les nouvelles fortifications, c'est donc une bataille qu'on visera à comprendre suivant une modélisation

mathématique en décrivant les différentes caractéristiques des deux camps à l'aide des constantes qui apparaîtront dans des équations différentielles à résoudre dans le but de suivre l'évolution de l'interaction.[4]

En conclusion, c'est à travers ces résultats qu'on estimera la fiabilité et la rigidité des deux thérapies (l'antibiothérapie et la phagothérapie).[5]

Problématique retenue

Comment décrire l'apparition des mutations chez les bactéries au cours d'un traitement à l'aide des antibiotiques? À quoi ressemble la coévolution de la bactérie et du phage? S'il apparaît que l'antibiothérapie perd son efficacité sera-t-il possible de la substituer par la phagothérapie?

Objectifs du TIPE

- Comprendre le principe de la phagothérapie.
- Décrire la coévolution de la phage et de la bactérie dans leur interaction et les méthodes développées par chaque espèce afin de se défendre et d'attaquer.
- Savoir si la phagothérapie a des effets secondaires ou pas et si oui les comparés avec ceux de l'antibiothérapie.

Références bibliographiques (ETAPE 1)

- [1] JULIAN DAVIES, DOROTHY DAVIES : Origins and Evolution of Antibiotic Resistance : <https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10>
- [2] RYAN M. HUEBINGER, EMMA KEEN, ANNE-MARIE KRACHLER, SARA JABBARI, PAUL A. ROBERTS : Mathematical model predicts anti-adhesion-antibiotic-debridement combination therapies can clear an antibiotic resistant infection : <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007211>
- [3] MAHMOUD A. GHANNOUM, LOUIS B. RICE : Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance : <https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.501>
- [4] MATTHEW LEE ROBB : Mathematical Modelling of Bacteria and Phage: Coevolution, Ecology and Stochastic Decision Making : <https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/23988/1/Robb-ML-2014-PhD-Thesis.pdf>
- [5] KATHRYN M. STYLES, AIDAN T. BROWN AND ANTONIA P. SAGONA : A Review of Using Mathematical Modeling to Improve Our Understanding of Bacteriophage, Bacteria, and Eukaryotic Interactions : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.724767/full>

Références bibliographiques (ETAPE 2)

- [1] DWAYNE R ROACH , CHUNG YIN LEUNG , MARINE HENRY , ERIC MORELLO , DEVIKA SINGH , JAMES P DI SANTO , JOSHUA S WEITZ , LAURENT DEBARBIEUX : Synergy between the Host Immune System and Bacteriophage Is Essential for Successful Phage Therapy against an Acute Respiratory Pathogen :

DOT

- [1] *En Décembre, une discussion avec mon binôme à propos des lois de Lanchester à mener à l'amélioration du sujet.*
- [2] *En Janvier, acquisition des informations sur la nature des phages et description mathématique des différentes caractéristiques des constituants de l'interaction.*
- [3] *En Mars, l'obtention d'un système non linéaire et détermination des points d'équilibre.*
- [4] *En Mai, étude de la stabilité des points d'équilibre et résolution du système non linéaire à l'aide de la méthode d'Euler.*