

Université de Montréal

Dynamique de colonisation par bactéries  
résistantes de porcs d'élevage

par

Steven Sanche

Département de mathématiques et de statistique  
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.Sc.)  
en mathématiques

Orientation mathématiques appliquées

décembre 2005

© Steven Sanche, 2005





**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**Dynamique de colonisation par bactéries  
résistantes de porcs d'élevage**

présenté par

**Steven Sanche**

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

*Anne Bourlioux*

---

(président-rapporteur)

*Jacques Bélair*

---

(directeur de recherche)

*Fahima Nekka*

---

(membre du jury)

Mémoire accepté le:

01-02-08

## SOMMAIRE

---

La présence de bactéries résistantes dans les flores commensales d'animaux d'élevage représente un danger potentiel pour l'humain. En effet, il est suggéré qu'une telle source de gènes de résistance précipite l'apparition de matériel génétique résistant chez les bactéries de l'humain. Afin de quantifier cette influence, la présente recherche étudie l'épidémiologie de résistance au sein de porcs d'élevage, lorsque des antibiotiques sont utilisés comme additifs alimentaires. Trois modèles seront formulés : deux modèles stochastiques et un modèle déterministe. En ce qui concerne le principal modèle étudié, le modèle déterministe, on verra que deux quantités sont importantes pour déterminer la présence asymptotique de porcs colonisés aux bactéries résistantes. Par contre, on n'élaborera pas de stratégies afin de minimiser une telle colonisation ; il est nécessaire d'estimer l'ampleur des changements qu'elles peuvent apporter sur les valeurs des paramètres de modélisation.

*Mots clés :*

épidémiologie, porcs d'élevage, bactéries résistantes, modélisation, antibiotiques, sélection de résistance.

## SUMMARY

---

It has been suggested that the use of antibiotics on farm animals has a substantial impact on the emergence of resistant genes in human bacteria. In response to this study and to keep therapeutic efficacy on both animals and humans, this work studies the epidemiology of resistance on pigs submitted to antibiotics as feed additives. Three models are formulated ; two stochastic models and one deterministic formulation. Analysis of the deterministic formulation reveals two key quantities as they determine the asymptotic prevalence of colonization on the farm. No recommendations are formulated, since further study is needed to quantify the effect of actions on the farm on the many parameters of the problem.

*Key words :*

epidemiology, farm pigs, resistant bacteria, modelization, antibiotics, selection of resistance.



2.2.3. Formulation du modèle stochastique uniforme.....	25
<b>Chapitre 3. Analyse du modèle déterministe.....</b>	<b>28</b>
3.1. Points d'équilibre.....	28
3.2. Stabilité locale.....	30
3.2.1. Linéarisé.....	30
3.2.2. Signes des parties réelles des valeurs propres :.....	33
3.2.2.1. Signe des parties réelles des valeurs propres au point $P_0 =$ $(0,0,\dots,0,0)$ .....	34
3.2.2.2. Signes des parties réelles des valeurs propres au point $P_* =$ $(Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*)$ .....	35
3.2.3. Caractère réel des valeurs propres.....	37
3.2.4. Conclusions sur la stabilité locale.....	40
3.3. Stabilité Globale.....	40
3.3.1. Cas $X_* = \frac{(1+c_2)(1+c_4)+g_2}{(b_1+b_3m)(1+c_4+g_2k)} > 1$ .....	40
3.3.2. Cas $X_* < 1$ .....	41
3.3.2.1. Cas $m = 1$ .....	47
3.3.2.2. Cas général.....	48
3.4. Dérivées de $X_*$ en fonction des paramètres.....	48
<b>Chapitre 4. Discussion.....</b>	<b>50</b>
4.1. Paramètres clés.....	50
4.2. Prévention.....	51
4.3. Résultats de simulations.....	52
4.4. Comparaison des modèles : avantages et désavantages.....	58
4.5. Évaluation des paramètres : lacunes et avenues envisageables.....	60
<b>Conclusion.....</b>	<b>63</b>

**Bibliographie** ..... 65

## LISTE DES FIGURES

---

2.1	Illustration de la dynamique collective pour un enclos .....	20
2.2	Illustration de la dynamique des modèles uniformes .....	23
4.1	Simulation de l'évolution de résistance chez le porc de ferme - paramètres P1, conditions C1 - Expérience numérique 1 .....	54
4.2	Simulation de l'évolution de résistance chez le porc de ferme - paramètres P1, conditions C2 - Expérience numérique 2 .....	55
4.3	Simulation de l'évolution de résistance chez le porc de ferme - paramètres P2, conditions C2 - Expérience numérique 3 .....	56
4.4	Simulation de l'évolution de résistance chez le porc de ferme (amplifiés) - paramètres P3, conditions C2 - Expérience numérique 4 .....	57

## LISTE DES TABLEAUX

---

1	Premier tableau d'approximations et hypothèses .....	59
2	Deuxième tableau d'approximations et hypothèses .....	60
3	Troisième tableau d'approximations et hypothèses.....	60

## REMERCIEMENTS

---

Plusieurs personnes ont contribué à leur façon à la complétion de ce mémoire. Tout d'abord, je remercie mon directeur, Jacques Bélair, pour son apport et soutien. Par la même occasion, je tiens à remercier l'organisation MITACS, pour son appui financier.

D'un point de vue peut-être un peu moins professionnel, je désire faire part de mes remerciements envers Frédérick Tremblay dont l'amitié m'a accompagné dans les chemins parfois (souvent!) tortueux de la maîtrise.

Finalement, je ne peux passer sous silence le support de ma famille qui, par leur compréhension et leurs encouragements, m'ont permis de maintenir mon équilibre dans le chaos.

# Chapitre 1

---

## QUELQUES MODÈLES EN ÉPIDÉMIOLOGIE

"J'affirmerai que si les mondes sont habitables, ou ils sont habités, ou ils l'ont été, ou ils le seront."

Jules Verne, *De la Terre à la Lune*, 1877

Depuis 1693, l'année de leur première observation par un drapier hollandais, les bactéries ne cessent d'étonner. Certainement, ce qu'il y a de très surprenant concernant ces minuscules êtres vivants, c'est leur remarquable adaptabilité à leur environnement. On les retrouve en des lieux où encore récemment, il était impensable d'observer toute trace de vie. En effet, on peut songer à *Deinococcus radiodurans*, dont l'habileté à réparer rapidement les défauts de son matériel génétique lui permet de survivre dans des conditions d'extrêmes radiations. On pourrait aussi songer aux bactéries retrouvées dans la fosse des Mariannes, à une distance de sept kilomètres sous le niveau de la mer, où la pression dépasse 700 atmosphères, sans oublier le microorganisme *Metallogenium* qui, dans les ardeurs du désert, se nourrit de fer et de manganèse.

De nos jours, les bactéries sont constamment soumises à une nouvelle menace : les agents antimicrobiens. Comme chez beaucoup de populations bactériennes, on note la présence de mutants résistants en faible proportion, il est possible que les antibiotiques permettent une croissance supérieure à ces bactéries par rapport aux bactéries susceptibles d'une flore. Notamment, une telle situation pourrait se

produire dans les fermes d'élevage : on y utilise parfois des antibiotiques comme additifs alimentaires chez les porcs de ferme.

L'objet de ce mémoire est d'étudier cette problématique. Plus précisément, on désirera connaître la proportion de porcs colonisés par des bactéries commensales résistantes ainsi que le niveau de colonisation de ces derniers au cours du temps. La biologie ainsi que trois modélisations du phénomène seront présentées dans le chapitre suivant. S'en suivra une analyse mathématique du plus simplifié des modèles, un modèle déterministe. La discussion présentera les résultats de quelques simulations numériques. En dernier lieu seront discutés, d'un point de vue critique, les principaux résultats analytiques et de simulations obtenus.

Mais auparavant, rappelons deux modèles classiques en épidémiologie : le célèbre modèle de Kermack-McKendrick et une variante stochastique. Les approches utilisées par ces modèles servent de base à la plupart des formulations de modèles en épidémiologie.

## 1.1. MODÈLE SIR DÉTERMINISTE À TEMPS CONTINU

### 1.1.1. Présentation du modèle

En 1927, Kermack et McKendrick publient un modèle qui deviendra la référence en matière d'épidémiologie mathématique. Pour la première fois, un modèle représentera de façon considérable la dynamique de transmission de maladies infectieuses. L'idée utilisée par Kermack et McKendrick [BC] est de subdiviser la population de  $N$  individus dont on veut étudier la propagation de maladie en trois catégories :  $S$ , représentant la quantité de gens tous également susceptibles de contracter la maladie,  $I$ , le nombre de gens infectés et infectieux, et finalement  $R$ , les gens ne pouvant plus infecter la population (soit par la mort ou par immunité acquise). Voici une formulation non quantitative du modèle, qui considère l'homogénéité des phénomènes critiques dans le temps :

$\frac{\Delta S}{\Delta t}$  = nombre de contacts, durant la période  $\Delta t$ , entre un individu susceptible et un individu infecté, ayant résulté en une transmission de la maladie.

$\frac{\Delta I}{\Delta t} = \frac{\Delta S}{\Delta t}$  moins le nombre d'individus infectés qui meurent ou développent

une immunité complète envers la maladie, pour la période  $\Delta t$ .  
 $\frac{\Delta R}{\Delta t}$  = nombre d'individus infectés qui meurent ou développent une immunité  
 complète envers la maladie durant la période  $\Delta t$ .

Afin de décrire le modèle par équations mathématiques, Kermack et McKendrick ont fait quelques suppositions et approximations dont on verra plus tard les principales implications sur l'applicabilité du modèle. Premièrement, ils supposent que le nombre de malades perdant leur caractère infectieux, par malade et par unité de temps, se décrit par une seule et même constante. C'est une description déterministe du phénomène. Un deuxième procédé à description déterministe, celui-ci plus difficile à formuler, correspond au calcul du nombre de contacts infectieux par unités de temps. L'idée utilisée ici est celle de la loi d'action de masse. En effet, le procédé que l'on considère se rapproche d'une réaction chimique de plusieurs façons : un ensemble d'individus qui se meuvent de manière plus ou moins aléatoire (molécules d'une solution), où certains individus se rencontrent (collisions des réactants), résultent ou non en une transmission de l'infection dépendant de la nature susceptible ou infectieuse des individus impliqués (réaction chimique si un réactant A entre en collision de façon appropriée avec un réactant B pour former la molécule AB). Dans la formulation mathématique du modèle, on appellera  $\beta$  la constante de proportionnalité de la transmission (réaction). Finalement, une dernière approximation consiste à exprimer ce modèle en termes de dérivées de S, de I et de R. L'avantage d'une telle approximation étant qu'une telle formulation est plus facile à étudier analytiquement étant donnée la grande littérature disponible sur les équations différentielles. On obtient ainsi la formulation suivante du phénomène, pour N constante :

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta SI \\ \dot{I} &= \beta SI - \alpha I \\ \dot{R} &= \alpha I .\end{aligned}\tag{1.1}$$

Un tel modèle reste très simple et est facile à analyser, malgré que l'on ne puisse résoudre explicitement le système d'équations. Entre autre, il est possible de représenter les courbes dans le plan  $(S, I)$  par la résolution de l'équation séparable :  $\frac{dI}{dS} = -1 + \frac{\alpha}{\beta S}$ . Aussi, en regardant les équations différentielles 1.1, nous pouvons constater qu'aussitôt que  $I$  vaut zéro, le système se retrouve dans un régime stable. Ceci correspond à la disparition de la maladie. En fait, c'est la seule situation où les populations  $S$ ,  $I$  et  $R$  demeurent constantes dans le temps. On réalise également que  $\dot{S}$  sera toujours négatif, alors que  $\dot{I}$  ne sera négatif que si  $S$  se situe entre zéro et  $\frac{\alpha}{\beta}$  (on n'étudie le système que lorsque  $S$  et  $I$  sont plus grands que zéro, évidemment). Ceci veut dire que si, lors de l'apparition de la maladie, le nombre de susceptibles est plus petit que  $\frac{\alpha}{\beta}$ , le nombre d'infectés ne fera que diminuer jusqu'à zéro. Dans le cas contraire, le nombre d'infectés augmentera jusqu'à l'obtention d'un maximum (lorsque  $S$  vaut  $\frac{\alpha}{\beta}$ ), et diminuera par la suite jusqu'à zéro. Ce dernier cas correspond à ce qui est communément appelé une épidémie. La quantité  $\frac{S_0\beta}{\alpha}$  ( $S_0$  correspondant à la quantité initiale de susceptibles) porte le nom de « nombre de reproduction » et cette quantité s'avère très importante dans l'étude de modèles d'épidémie présentant un phénomène de seuil, comme dans le cas présent.

Les deux paramètres impliqués dans le modèle sont les quantités  $\alpha$  et  $\beta$ . On se rappelle que  $\alpha$  représente la fraction d'infectés qui perdent leur capacité d'infecter par unité de temps.  $\beta$ , quant à lui, est le résultat de deux constantes, une première évaluant le nombre de contacts par unité de temps par individu et une deuxième qui correspond à la fraction de ces contacts résultant en transmission. Or, il peut être très difficile d'évaluer ces valeurs directement, puisqu'ils dépendent grandement de comportements sociaux. Par contre il est possible, si on possède des données provenant d'épidémies réelles, d'évaluer ces constantes. L'idée est d'utiliser la fonction  $C(S, I) = S + I - \frac{\alpha}{\beta} \ln(S)$  qui est une constante du système d'équations. Plus spécifiquement, si on considère initialement  $S_0$  comme ayant la valeur de  $N$ , c'est-à-dire à peu près toute la population,  $I_0$  presque nul, et les conditions finales, c'est-à-dire  $I_\infty$  qui vaut 0,  $S_\infty$  que l'on peut connaître à la fin d'une épidémie, on obtient une équation nous permettant de calculer  $\frac{\beta}{\alpha} = \frac{\ln(\frac{S_0}{S_\infty})}{N - S_\infty}$ .

En particulier, le cas de l'épidémie de Eyam, aussi surnommée la grande épidémie de Londres de 1665-1666, où les valeurs précédentes ont été recensées, est relaté dans [BC]. On peut d'ailleurs y admirer l'efficacité du modèle.

### 1.1.2. Critique de modélisation

Le principal avantage d'un tel modèle est sa simplicité et sa capacité à prédire le comportement de plusieurs épidémies : la montée rapide du nombre de personnes infectées et la disparition de l'épidémie après qu'elle n'eut touchée qu'une partie de la population. Dans quelles circonstances le modèle est-il applicable ?

En premier lieu, discutons de la **catégorisation** de la population. Elle suppose que l'on peut séparer la population en classes distinctes où chaque membre possède environ les mêmes caractéristiques face à l'infection. Par exemple, il est supposé que deux individus de la classe  $S$  sont également susceptibles à l'infection. Si la variation de susceptibilité est grande, il est nécessaire que la population soit suffisamment grande et homogène afin que la quantité prévue par le modèle (une moyenne) soit valable. Par exemple, si l'infection considérée touche presque uniquement les enfants, il est insensé de catégoriser les enfants et les adultes dans la même classe de susceptibilité. L'argument est également valide pour toutes classes du modèle.

Une autre approximation de la modélisation est l'utilisation d'une description **déterministe** des éventualités. Plusieurs mécanismes naturels semblent obéir à des lois déterministes. Pour ces mécanismes, la connaissance d'une quantité finie d'information est suffisante pour déterminer avec exactitude les éventualités du processus. Or, il existe des mécanismes où l'incertitude quant aux éventualités possibles est inévitable, soit de par leur nature (mouvement de particules quantiques, par exemple) ou soit parce que l'information connue est insuffisante. On use alors d'une description stochastique. En ce qui concerne la modélisation mathématique, il arrive fréquemment qu'on admette qu'une valeur stochastique approche une valeur provenant d'une formulation déterministe. Formellement et

dans le cas où la modélisation veut décrire la quantité d'occurrences d'un événement, l'approximation déterministe réduit une variable aléatoire  $X$  à son espérance  $\mathbb{E}(X)$ . Le principal intérêt d'une telle manoeuvre est d'alléger le nombre de complications mathématiques. Mais dans quelles circonstances peut-on valider une telle estimation ? En épidémiologie, il arrive régulièrement que le processus pour lequel on applique l'approximation du déterminisme soit la quantité d'occurrences d'un événement pour un individu dans une population. Posons  $X_i$  cette quantité pour l'individu  $i$  (ou couple d'individus pour les contacts, par exemple) avec  $i \in \{1, 2, \dots, N\}$ . Si les  $X_i$  sont indépendants et de même loi (de moyenne et variance finie), la loi faible des grands nombres nous assure que  $S = \sum_{i=1}^N \frac{X_i}{N}$  tend en probabilité vers la moyenne  $\mathbb{E}(X_i)$  lorsque  $N$  augmente. Autrement dit, la probabilité que notre approximation soit fautive, soit  $P\{|S - \mathbb{E}(X_1)| > \epsilon\}$  pour un certain  $\epsilon > 0$ , devient de plus en plus petite à mesure que l'on étudie des populations de plus en plus grandes. D'où, en épidémiologie, on juge de la validité de l'approximation de tels processus à partir de la grandeur de la population étudiée.

En épidémiologie, il arrive également que l'on approche la quantité d'individus par une **variable continue**. La raison d'une telle manoeuvre étant que celle-ci permet d'écartier plusieurs difficultés mathématiques. Cette opération apporte sa portion d'erreur. En épidémiologie, pour calculer l'effet d'un processus quelconque affectant la dynamique du modèle, plusieurs opérations mathématiques sont effectuées sur la quantité d'individus, notamment l'utilisation de multiplications. Entre autre, celle-ci peut grandement affecter l'erreur engendrée par une telle approximation. Par contre, si le nombre d'individus dans la population est suffisamment élevé, l'erreur relative engendrée par les calculs sera suffisamment petite pour éviter de troubler la dynamique prédite. L'ampleur de l'erreur engendrée réside à nouveau dans la grandeur de la population étudiée.

Aussi, afin d'utiliser la puissante théorie des **équations différentielles**, il arrive que l'on prenne la limite  $\Delta t \rightarrow 0$  des équations décrivant la dynamique. Or, cela présume que les équations restent valables à mesure que  $\Delta t$  prend des

valeurs de plus en plus petites. Notamment, si on juge que le processus étudié est homogène dans le temps, l'utilisation de dérivées se justifie.

En dernier lieu, discutons de la **loi d'action de masse** couramment utilisée en modélisation. Comme écrit plus tôt, elle a premièrement été formulée afin de décrire les réactions chimiques résultant du mélange de produits réagissant les uns avec les autres. Quelles sont les hypothèses sous-jacentes à la loi ? Soient  $v_1$  et  $v_2$  le nombre de molécules d'un premier et deuxième réactant respectivement. La loi suppose connue la quantité de collisions entre molécules par intervalle de temps  $\Delta t$  et par molécule dans le mélange de réactants (appelons cette quantité  $C$ ). Or, pour chaque molécule du premier réactant, une fraction  $\rho$  de ces collisions s'effectuera avec une molécule du deuxième réactant. La loi stipule alors que la quantité  $\rho$  vaut  $\frac{v_2}{v_1+v_2}$ , soit exactement la proportion du deuxième réactant dans le mélange. Quand peut-on dire que cette supposition est valable ? Quand le mélange est homogène, c'est-à-dire qu'au nombre de molécules au pourtour d'une molécule quelconque, il y a  $\frac{v_1}{v_1+v_2}$  qui proviendra du premier réactant et le reste du deuxième. Cela revient à poser l'indépendance des variables aléatoires  $X_{i,j}$  dénombrant les contacts entre l'individu  $i$  et l'individu  $j$ . De plus, pour parler d'homogénéité, il faut un nombre suffisant de molécules. En épidémiologie, on juge donc que la loi d'action de masse est applicable à la modélisation du phénomène de contacts entre individus, si la population est suffisamment grande et homogène.

## 1.2. MODÈLE SIS STOCHASTIQUE À TEMPS DISCRET

Afin de considérer de plus petites populations, on présente ici un modèle SIS (un susceptible peut devenir infecté, un infecté qui guérit de son infection redevient susceptible) sous la forme d'une chaîne de Markov avec un nombre fini d'états [AB]. On profitera ainsi de toute la théorie connue à ce sujet. On sera intéressé aux informations apportées par ce modèle.

Regardons la formulation du modèle. À nouveau, on note  $I(t)$  et  $S(t)$  les variables maintenant aléatoires correspondant au nombre d'infectés et de susceptibles respectivement. Par simplicité, on admet qu'au plus un événement puisse se produire dans l'intervalle de temps discret  $\Delta t$ . Cela impose un choix de pas

de temps suffisamment petit. De plus, on supposera à nouveau une population constante  $N$ , de sorte que le nombre d'infectés  $I(t)$  est suffisant pour décrire la dynamique de l'infection ( $S(t) = N - I(t)$ ). Dans le cas déterministe, on posait que le nombre de nouveaux infectés durant un intervalle de temps  $\Delta t$  court, était proportionnel au nombre de contacts entre individus infectés et susceptibles dans un milieu homogène ( $\beta S(t)I(t)\Delta t$ ). Dans le cas stochastique, on pose plutôt que l'intervalle de temps avant que ne se produisent deux contacts est une variable aléatoire sans mémoire et dont la moyenne vaut  $\beta S(t)I(t)\Delta t$ . De plus, on pose que le phénomène de guérison peut également se décrire par une autre variable aléatoire sans mémoire, de moyenne  $\alpha I(t)\Delta t$ . Il est possible de prouver (une preuve semblable sera explicitée dans la modélisation stochastique du sujet de cette étude) que pour un  $\Delta t$  suffisamment petit, les équations suivantes approchent cette formulation :

$$\begin{aligned}
 P\{I(t + \Delta t) = i + 1 | I(t) = i\} &= \beta i(N - i)\Delta t \\
 P\{I(t + \Delta t) = i - 1 | I(t) = i\} &= \alpha i\Delta t \\
 P\{I(t + \Delta t) = i | I(t) = i\} &= 1 - \beta i(N - i)\Delta t - \alpha i\Delta t .
 \end{aligned} \tag{1.2}$$

En notant  $p_i(t) = P\{I(t) = i\}$  et en tenant compte du fait que pour un intervalle de temps court, la très probablement seule façon qu'il y ait un nombre  $i$  d'infectés au temps  $t + \Delta t$  est qu'il y avait  $i - 1$ ,  $i$  ou  $i + 1$  infectés au temps  $t$ , de sorte qu'une partition de l'espace pour  $\{I(t + \Delta t) = i\}$  est  $\{I(t) = i\}, \{I(t) = i - 1\}$  et  $\{I(t) = i + 1\}$ . On obtient alors :

$$\begin{aligned}
 p_i(t + \Delta t) &= P\{I(t + \Delta t) = i \cap I(t) = i\} + P\{I(t + \Delta t) = i \cap I(t) = i - 1\} \\
 &\quad + P\{I(t + \Delta t) = i \cap I(t) = i + 1\} \\
 &= P\{I(t + \Delta t) = i | I(t) = i\}p_i(t) \\
 &\quad + P\{I(t + \Delta t) = i | I(t) = i - 1\}p_{i-1}(t) \\
 &\quad + P\{I(t + \Delta t) = i | I(t) = i + 1\}p_{i+1}(t) .
 \end{aligned} \tag{1.3}$$

Finalement, on parvient, pour  $i \in \{1, 2, \dots, N\}$  à :

$$p_i(t + \Delta t) = (\beta(i-1)(N - (i-1))\Delta t)p_{i-1}(t) + (\alpha(i+1)\Delta t)p_{i+1}(t) \\ + (1 - (\beta(i-1)(N - (i-1))\Delta t) - (\alpha(i+1)\Delta t))p_i(t) \quad (1.4)$$

$$p_0(t + \Delta t) = p_0(t) + (\alpha\Delta t)p_1(t)$$

$$p_{N+1} = 0 .$$

On reconnaît que l'on peut mettre ce système d'équation sous une forme matricielle. De plus, on remarque que  $\{I(t)\}_t$  est une chaîne de Markov. Une étude analytique peut ainsi s'effectuer grâce à une théorie bien connue.

Pour éviter d'entrer dans les détails mathématiques, qui n'est pas le but de ce survol des modèles en épidémiologie, seuls quelques résultats seront exposés. Entre autre, l'état  $I = 0$  est le seul état absorbant, les autres états sont transitoires. Il s'en suit que  $\lim_{n \rightarrow \infty} p_0(t) = 1$ . D'où éventuellement, il n'y aura presque sûrement plus d'infection. Quel sera le temps nécessaire pour atteindre l'état 0, depuis l'état  $j$ ? Pour  $R_0 := \frac{\beta N}{\alpha} < 1$ , l'intervalle de temps nécessaire à l'absence d'infection (attendu) est relativement court. Par contre, une fois que  $R_0 > 1$ , cette valeur se met à croître exponentiellement avec  $N$ . En comparaison avec le modèle déterministe SIS, ce dernier prédit l'absence éventuelle d'infection seulement dans le cas  $R_0 < 1$  et, dans le cas contraire, un état stable d'infection  $I_*$ . La comparaison peut aller plus loin. En effet, la distribution de probabilité du modèle stochastique peut s'exprimer sous la forme :

$$p_n(t) = (1 - P(t))\delta_{n,0} + P(t)q_n \quad (1.5)$$

où  $P(t) \rightarrow 0$  et  $q_n$  est une distribution quasi-stationnaire [DV].

Or, la moyenne de la distribution  $q_n$  est presque équivalente à la valeur d'équilibre du modèle SIS déterministe.

**Remarque 1.2.1.** *Il est important de noter que les modèles stochastiques sont habituellement beaucoup plus difficiles à étudier (analytiquement) que leur homologue déterministe. En fait, l'ajout de quelques éléments dans le modèle multiplie les complications ([B] section 5.3 : Simple epidemics - Stochastic model).*

*C'est pourquoi il est important de juger de la nécessité de l'ajout de fluctuations aléatoires au modèle. Si de tels ajouts s'avèrent essentiels, on dispose tout de même de la puissance computationnelle des ordinateurs qui aide partiellement dans l'étude de modèles analytiquement compliqués.*

### 1.3. AUTRES MODÈLES

Beaucoup de modèles basés sur les mêmes principes que ceux explicités précédemment sont présents dans la littérature scientifique. Pour la plupart, les formulations sont ajustées en fonction des particularités du problème en question. Par exemple, si on est intéressé à la propagation d'une épidémie mondiale, il est insensé de concevoir une population homogène. En effet, une structure spatiale ainsi que sociale dicte les liens et possibles contacts entre les individus, donc la transmission d'infection. Quelques modélisations étudiant ce genre de situations sont d'ailleurs présentées dans [W] : on y utilise des graphes pour représenter la structure en réseau de connaissances des populations ainsi que l'effet de l'entropie des liens sur la vitesse de propagation et le nombre d'individus touchés par l'infection. D'autres modèles étudient également la même question grâce aux automates cellulaires. Bref, il existe de nos jours de nombreux travaux d'approches très variées, se penchant sur la question de propagation d'infections [BC].

Plus loin, on se servira des outils présentés ici pour formuler les modèles de dynamique de colonisation des porcs de ferme. Par contre, il faudra porter une attention particulière à la grandeur de la population étudiée et à l'homogénéité (dans l'espace, dans le temps et des individus) des processus dirigeant la dynamique. Ils peuvent, au plus, donner une explication possible quant aux divergences entre valeurs théoriques et expérimentales. Mais il n'en demeure pas moins que la meilleure façon de vérifier la validité d'un modèle est de le tester expérimentalement.

# Chapitre 2

---

## MODÉLISATION

### 2.1. UN PEU DE BIOLOGIE

On note deux types de bactéries pouvant trouver niche sur ou à l'intérieur d'un corps, soient les bactéries pathogènes et les bactéries commensales. Voici comment on traitera chacun de ces deux types lors de la modélisation.

En premier lieu, on ne considérera pas la colonisation d'un animal par des bactéries pathogènes. On explique ceci par le fait que ce type de bactéries provoque une réaction immunitaire relativement sérieuse chez le porc ; on suppose que l'animal est assez rapidement isolé pour limiter la propagation. Par contre, contrairement aux bactéries pathogènes, les bactéries commensales ne provoquent pas de réactions immunitaires sévères. On différencie une telle flore bactérienne depuis le foyer dans lequel elle s'est établie. Principalement, ces bactéries sont situées dans trois foyers organiques : le système digestif, l'intérieur de la peau ainsi que le système respiratoire. Le modèle présenté plus loin pourra s'appliquer selon les différents foyers de bactéries commensales. Par contre, l'illustration des propos sera exclusivement portée sur la flore du système digestif. Or, où sont les niches de bactéries dans le système digestif ? Il y a plusieurs sites de prédilections pour les bactéries commensales [T] :

la cavité orale est l'un des habitats microbiens des plus hétérogènes et complexes du corps, (...) l'estomac (...) contient peu de microorganismes dû à un environnement très acide, (...) la partie antérieure de l'intestin grêle est aussi très acide et le contenu

microbien ressemble à celui de l'estomac, (...) la partie inférieure contient une quantité beaucoup plus grande de bactéries, de l'ordre de  $10^5 - 10^7$  bactéries par gramme, (...) le gros intestin contient une énorme quantité de populations microbiennes différentes. Plus de 400 espèces peuvent être détectées dans la flore.

Dû à la grandeur des populations bactériennes s'y situant, on se concentrera sur les bactéries du système intestinal. Le processus par lequel une bactérie investit un foyer organique est appelé colonisation. On en discutera plus loin.

En ce qui concerne l'adaptabilité de ces microorganismes, s'ils se retrouvent dans une situation de survie, des gènes peuvent avoir conféré à une partie de la population, de nouvelles habiletés bénéfiques à cette nouvelle situation. Or, il existe plusieurs modes d'acquisition de tels gènes [BB]. Premièrement, une bactérie peut avoir reçu ces gènes dans le processus de reproduction qui l'a créée ; c'est une transmission verticale de gènes. Aussi, si certains gènes se retrouvent dans l'environnement de la cellule, cette dernière peut annexer ces gènes à son matériel génétique par un processus appelé transmission horizontale. Autrement, de nouveaux gènes sont constamment créés dans les populations bactériennes par mutation génétique. En effet, les bactéries possèdent l'utile caractéristique d'avoir une fréquence de mutation génétique relativement élevée.

Dans le contexte de résistance aux antimicrobiens, l'usage d'antibiotiques sur une population microbienne peut *sélectionner* des bactéries possédant des gènes de résistance à un tel agent bactéricide. Ce processus porte le nom de sélection de résistance. Plus de détails seront fournis à ce sujet plus loin. À ce point, une remarque est nécessaire en ce qui concerne les gènes de résistance : plusieurs changements peuvent survenir dans la biologie des bactéries résistantes. En effet, des études expérimentales concluent que la sélection de bactéries résistantes précède fréquemment l'apparition de plus hauts niveaux de résistances (concentration minimale inhibitrice ou *CMI* plus grande que celle de départ). En fait [BN],

(...)several consecutive rounds of selection at the selective antibiotic concentration will produce a progressive enrichment of the low-level variant, and this occurs during most multi-dose treatments (Moreillon & Tomasz 1988). Once a critical number is reached, new variants may arise, which can now be selected in the following selective concentration, so increasing the antibiotic resistance level.

Par contre, il s'avère que l'adaptation d'une bactérie à de nouvelles conditions ne vient pas sans un coût pour la bactérie. Il est reconnu que lors de l'adaptation de la bactérie à une nouvelle situation, elle compromet momentanément sa capacité à transmettre ses gènes à la prochaine génération de bactéries. En contre-partie, plusieurs chercheurs croient que ce désavantage peut être aboli si la bactérie est maintenue suffisamment longuement dans des conditions semblables à celles l'ayant privilégiée. À la lumière de ces faits, il sera nécessaire de considérer plusieurs niveaux de résistance afin de bien représenter la dynamique du problème qui nous concerne.

Maintenant, examinons le processus de colonisation d'un porc par des bactéries de son environnement. Afin de fixer les idées, nommons B la population bactérienne dont on regarde la propagation. On peut subdiviser le processus menant à la colonisation d'un porc à cette population en deux étapes : l'exposition et la colonisation.

Dans la phase d'exposition, le porc entre en contact avec une source de bactéries B située dans son environnement. Dépendamment de la présence de ces microorganismes dans l'environnement du porc, les contacts s'effectueront plus ou moins fréquemment. Entre autre, si les bactéries B ont colonisé d'autres porcs, ces derniers usinent des bactéries B dont certaines sont exportées. La présence de tels porcs aura une influence sur la fréquence de ces expositions.

Dans la phase de la colonisation, les bactéries impliquées dans l'exposition du porc peuvent être évacuées, éliminées ou bien elles évitent de nombreux obstacles (barrières immunitaires, barrières physiques, etc.) et véhiculent jusqu'au milieu colonisable pour se nicher à l'intérieur d'un site permettant leur reproduction. Dans le cas de la flore intestinale, ces obstacles consistent au passage par la

bouche et l'estomac qui douchent la nourriture d'acidité et d'enzymes pour atterrir dans l'intestin. De plus, une fois rendus aux intestins, les microorganismes ne sont pas assurés de trouver une niche potable à leur colonisation. En général, pour que les bactéries B se reproduisent, le site doit être suffisamment afflué des nutriments spécifiques que nécessitent les bactéries B, le pH et le taux d'oxygène devant y être aussi spécifiquement favorable et tout autre besoin satisfait. De plus, la présence de bactéries compétitionnant pour les mêmes sites peuvent empêcher la colonisation. Ce dernier obstacle est d'ailleurs désigné dans la littérature par la nomination *résistance à la colonisation*. On doit aussi noter que la présence d'antibiotiques peut exterminer la population bactérienne ou empêcher sa reproduction facilitant ainsi son élimination naturelle par l'hôte. Les processus quantitatifs impliqués dans la colonisation par une bactérie spécifique sont à ce jour, peu connus. Peu d'études ont été effectuées en ce sens et il est souvent noté qu'une compréhension plus ample de ce processus serait nécessaire au développement de nombreuses recherches.

Que se passe-t-il une fois les bactéries installées ? Les facteurs contrôlant la croissance des populations après la colonisation comprennent les facteurs discutés précédemment. Encore une fois, l'ensemble des facteurs et leurs implications dans la dynamique d'évolution des populations commensales ne sont pas très connus. De plus, les conditions à l'intérieur du milieu colonisé sont sujets à de nombreux changements. En effet, le changement d'une diète par exemple, apporte différents nutriments dans le milieu intestinal. Aussi, certaines bactéries peuvent produire des produits acides (acide lactique et acide acétique) qui contribuent à modifier le pH du milieu. Le stress peut tout autant provoquer chez l'animal des changements au niveau des facteurs régissant l'état des populations bactériennes. Par ailleurs, il ne faut pas négliger les processus d'élimination de bactéries de l'hôte qui provoquent également des changements quant aux grandeurs de populations bactériennes.

À tout ceci on doit ajouter l'influence de l'utilisation d'antibiotiques. En effet, la présence de populations de bactéries autres que les bactéries B fait compétition pour les ressources que nécessitent ces dernières pour se développer. Or dépendant

de la manière dont sont utilisés les antibiotiques, il est possible que la population B soit avantagée si l'antimicrobien empêche les populations compétitrices de se développer à leur plein potentiel tout en affectant moindrement la population de bactéries B. Notamment, si les bactéries B sont dotées de résistance à cet antibiotique, pour avoir le même effet que sur les bactéries relativement susceptibles à l'antibiotique, une concentration plus grande est nécessaire. Plus précisément, on dit qu'il y a sélection naturelle des bactéries résistantes si la concentration d'antibiotique utilisée est au-dessus du CMI des bactéries susceptibles et en-deçà du CMI des bactéries résistantes. En ce sens, seul un *intervalle précis* de concentration d'antibiotiques amène la sélection de ces bactéries.

On pourrait ainsi croire qu'il suffit d'utiliser une concentration suffisamment élevée d'antibiotiques afin d'éviter ce type de sélection. Or, il faut éviter l'usage exagéré d'antibiotiques qui résulte en une intoxication de l'animal ou en la présence de résidus dans la carcasse et possiblement dans l'assiette du consommateur. Il y a plus, dû à plusieurs facteurs (facteurs pharmacocinétiques), la concentration d'antibiotiques peut également varier énormément dans plusieurs foyers, dont le système digestif. C'est pourquoi, si on ne se soucie guère des facteurs pharmacocinétiques, il est possible que la concentration d'antibiotiques pénètre l'intervalle critique du CMI.

On conclut à l'existence d'une toute autre dynamique à l'intérieur d'un porc. En conséquence, la population bactérienne B peut être sélectionnée, éliminée ou maintenue. La modélisation devra en tenir compte.

Finalement en ce qui concerne les naissances et morts dans la population porcine, on devra considérer l'arrivée de jeunes porcs et la sortie des porcs menés à l'abatage. Ils influencent le nombre de porcs colonisés par les bactéries résistantes et donc la fréquence des expositions à ces microbes.

## 2.2. FORMULATION MATHÉMATIQUE DU PROBLÈME

### 2.2.1. Modèle stochastique général

#### 2.2.1.1. Formulation de la dynamique collective : exposition des porcs aux bactéries résistantes

Par simplicité, on n'étudiera qu'une seule phase du développement porcin dans une ferme : la phase de croissance. L'espace dédié à la croissance est subdivisé en enclos dont chacun contient un certain nombre de porcs. Soit  $m$  le nombre de ces enclos et soit  $n_i$ ,  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ , le nombre de porcs dans l'enclos  $i$ . On pose  $N = \sum_{i=1}^m n_i$  la quantité totale de porcs dans la ferme.

Afin de suivre l'évolution de la colonisation par les bactéries commensales, on séparera la population de porcs en un nombre fini de catégories. On utilisera la même séparation des populations que celle utilisée dans l'article de David L. Smith [S]. C'est-à-dire, on notera  $S_i$ ,  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ , le nombre de porcs de l'enclos  $i$  complètement exempts de mutants résistants, et on appellera tout porc dans cette condition, *porc susceptible*. Si un tel porc entre en contact avec une source de bactéries résistantes, ce porc changera d'appellation pour devenir *exposé* et le nombre de tels porcs dans l'enclos  $i$  sera noté  $E_i$ . Si la population bactérienne possédant des mutants résistants se retrouve en position de se reproduire dans le foyer digestif du porc, ce porc portera l'appellation *colonisé*. Or comme il a été écrit plus tôt, il est possible que les mutants résistants d'un porc colonisé soient avantagés par l'usage d'antibiotique (sélection). En conséquence, on se doit d'ajouter une nouvelle catégorie de colonisés. Ainsi, si un tel effet d'amplification a lieu pour un porc colonisé, on désignera celui-ci par *porc colonisé amplifié*, sans quoi il conserve son appellation de colonisé. On utilisera les variables  $C_i$  et  $A_i$  respectivement pour désigner le nombre de porcs colonisés et colonisés amplifiés respectivement, dans l'enclos  $i$ .

Pour illustrer, considérons l'environnement colonisable comme le milieu intestinal. Pour s'y rendre, les bactéries doivent passer par la seule voie d'entrée au système digestif, la bouche. On définira donc l'exposition aux bactéries résistantes comme l'apparition de ces bactéries provenant d'un autre organisme dans

la cavité buccale d'un porc susceptible. L'exposition aux bactéries, dans un milieu d'élevage, peut s'effectuer de trois principales façons :

(1) *Par contact local* : On considère l'exposition impliquant un porc susceptible et un foyer local de bactéries. On désigne un foyer local de bactérie comme un foyer de bactéries provenant de porcs à l'intérieur du même enclos. En considérant que le nombre de tels foyers est une constante par rapport au temps, pour chaque enclos (même occupation impliquant un même nombre de foyers bactériens). On nomme  $\omega_i$  la fréquence moyenne de contacts d'un porc avec un de ces foyers, par porc, pour l'enclos  $i$ . Soit  $T_{i,1}$  une variable aléatoire représentant l'intervalle de temps nécessaire, dans l'enclos  $i$ , avant que ne se produise le premier contact. On suppose la variable sans mémoire;  $T_{i,1}$  est une variable de loi  $\mathcal{E}(n_i\omega_i)$ . Dans ce cas, pour un intervalle de temps  $\Delta t$ , la probabilité que se soit produit le premier contact est  $1 - e^{-n_i\omega_i\Delta t} = n_i\omega_i\Delta t + o(\Delta t)$ . De plus, posons  $T_{i,2}$  la variable aléatoire représentant l'intervalle de temps entre le premier contact et le deuxième contact (aussi une  $\mathcal{E}(n_i\omega_i)$  indépendante de  $T_{i,1}$ ). Ainsi, la probabilité que se soit produit deux contacts ou plus, c'est à dire la probabilité que  $T_{i,1} + T_{i,2} < \Delta t$ , vaut :

$$\begin{aligned} \int I_{[T_1+T_2<\Delta t]} dP_{T_1,T_2} &= \int_0^{\Delta t} \int_0^{\Delta t-t_1} (n_i\omega_i)^2 e^{-n_i\omega_i(t_1+t_2)} dt_1 dt_2 \\ &= 1 - e^{-\Delta t n_i\omega_i} - e^{-\Delta t n_i\omega_i} \Delta t n_i\omega_i \\ &= \frac{1}{2} n_i^2 \omega_i^2 \Delta^2 t + O(\Delta^3 t). \end{aligned} \quad (2.1)$$

Du nombre de foyers de bactéries locaux, on pose qu'au temps  $t$ , une proportion  $\frac{C_i(t)}{n_i}$  provient de porcs colonisés et une proportion  $\frac{A_i(t)}{n_i}$  provient de porcs colonisés amplifiés. Cela suppose que la variation du nombre de colonisés et de colonisés amplifiés est relativement faible dans le temps. De plus, du nombre de contacts,  $\frac{S_i(t)}{n_i}$  implique un porc susceptible. Dépendant du foyer, il y a des probabilités différentes que ceux-ci contiennent des bactéries résistantes. On nomme  $\nu_1$  et  $\nu_2$  ces quantités respectives. Si le foyer contient des bactéries, on pose que la probabilité que le contact résulte en une exposition est  $p_x$ . Dans le cas où  $\Delta t$  est petit, on approxime ainsi que la probabilité qu'un porc susceptible soit exposé dû

à un contact avec un foyer local de bactéries résistantes,  $P_{i,xl}$  est :

$$\boxed{P_{i,xl} = \omega_i S_i \Delta t p_x \left( \nu_1 \frac{C_i}{n_i} + \nu_2 \frac{A_i}{n_i} \right)} \quad (2.2)$$

Finalement, on pose que la probabilité que deux porcs susceptibles ou plus deviennent exposés par contact local, durant l'intervalle de temps  $\Delta t$ , vaut 0. En effet, en prenant  $\Delta t$  petit, la valeur de  $o(\Delta t)$  devient négligeable.

(2) *Par contact intra-ferme* : l'exposition provient de bactéries qui circulent à travers la ferme. Certains vecteurs facilitent la propagation des bactéries : outils de ferme ou hommes, par exemple. Soit le nombre de contact avec des bactéries de provenance porcine qui se meuvent à travers la ferme, par intervalle de temps, constant par porcs. Soit  $\kappa$  cette constante, la même pour tous les enclos puisque l'on suppose les foyers bactériens extérieurs uniformément distribués à travers la ferme. Par la suite, on procède de la même façon que précédemment, sauf que cette fois-ci on juge que, des foyers de bactéries avec lesquels un susceptible peut entrer en contact,  $\frac{\sum_k C_k(t)}{N}$  provient d'un porc colonisé simple alors que  $\frac{\sum_k A_k(t)}{N}$  d'un porc colonisé amplifié. On conclut que la probabilité qu'un porc susceptible soit exposé dû à un contact avec un foyer extérieur de bactéries résistantes, pour l'intervalle  $\Delta t$ , désignée par  $P_{i,xe}$  est :

$$\boxed{P_{i,xe} = \kappa S_i \Delta t p_x \frac{\sum_k \nu_1 C_k(t) + \nu_2 A_k(t)}{N}} \quad (2.3)$$

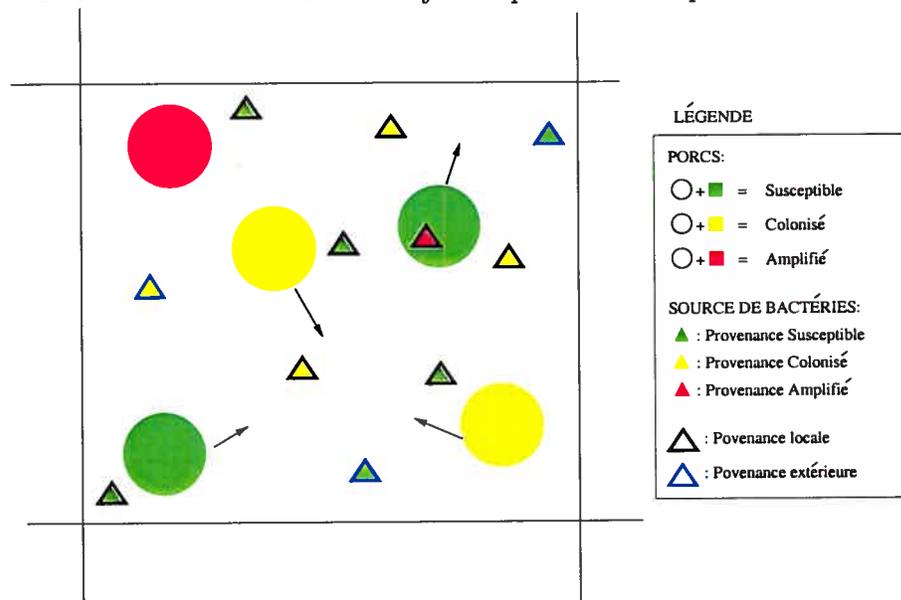
De la même façon que précédemment, on pose une probabilité nulle de l'occurrence de deux expositions par contact intra-ferme. Remarquons aussi que la probabilité que se produise une exposition par contact local et une exposition par contact intra-ferme est aussi  $o(\Delta t)$ . On pose cette probabilité nulle. On tire donc que la probabilité d'exposition d'un porc susceptible, dans l'enclos  $i$ , durant l'intervalle de temps  $\Delta t$ , est :

$$\boxed{\kappa S_i \Delta t p_x \frac{\sum_k \nu_1 C_k(t) + \nu_2 A_k(t)}{N} + \omega_i S_i \Delta t p_x \left( \nu_1 \frac{C_i}{n_i} + \nu_2 \frac{A_i}{n_i} \right)} \quad (2.4)$$

sans quoi, aucun événement concernant l'exposition ne se produit.

(3) *Par la présence, dans l'environnement autour de la ferme, de bactéries résistantes* : on a étudié l'environnement extérieur à certaines fermes ayant déjà abrité dans le passé des animaux colonisés par des bactéries résistantes [GB]. Or, dans plusieurs cas, on a noté la présence de gènes résistants dans les populations bactériennes et ce, malgré la cessation de l'utilisation d'antibiotiques depuis plusieurs mois. Il est donc possible que l'environnement extérieur à la ferme contienne une quantité non-négligeable de gènes pouvant affluer l'intérieur de la ferme et modifier la dynamique de transmission. L'historique d'utilisations d'antibiotiques de la ferme est le principal déterminant de cette quantité. Dans la formulation du modèle suivant, on considère l'environnement extérieur vide de résistance aux antibiotiques.

FIG. 2.1. Illustration de la dynamique collective pour un enclos



### 2.2.1.2. Formulation de la dynamique individuelle : colonisation

Dans le modèle, on étudiera l'évolution d'un seul type de bactéries et d'un seul foyer colonisable du porc (par exemple, les intestins). Ceci permettra de formuler

le processus de colonisation à l'aide de paramètres précis. Dans la situation étudiée le type bactérien peut posséder, dans sa population, des mutants résistants à l'antimicrobien. On supposera ici que l'émergence de mutants depuis une population (de cette espèce bactérienne) relativement susceptible à l'antibiotique est impossible. Négliger le taux de mutation revient à supposer qu'il advient beaucoup plus souvent que la présence de mutants résistants dans la flore d'un porc provienne de la colonisation depuis une source extérieure de telles microbes que d'une mutation. De plus, sans négliger la possibilité d'apparition de bactéries de plus grande résistance, on pose que leur coût en adaptabilité est relativement grand ; lors de l'exposition de porcs à ces bactéries, l'ampleur de l'exposition est petite, trop petite (et c'est ici qu'on approxime) pour résulter en colonisation (élimination systématique par les barrières immunitaires de l'hôte). Cette approximation a plusieurs conséquences dont notamment le fait que si un porc est aux prises de bactéries de haute résistance, cette résistance provient nécessairement de la présence de bactéries de plus faible résistance. La présence de bactéries de haute résistance n'affectera donc pas la dynamique du modèle.

La dynamique de colonisation est régie par des processus individuels (bactéries commensales effectuant de la résistance à la colonisation et la croissance, immunité de l'hôte, etc.) De plus, chacun des porcs accède de façon différente à la nourriture (hiérarchie dans l'enclos), donc aux antibiotiques. En conséquence, on devra tout d'abord indexer la population de porcs de chaque enclos. Soit  $Q_{i,j}$ ,  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$  et  $j \in \{1, 2, \dots, n_i\}$  le jème porc du ième enclos. Les processus impliqués dans la dynamique de colonisation individuelle sont la colonisation depuis l'exposition, l'amplification de la colonisation ainsi que la perte d'amplification et de colonisation. En première approche, on va supposer que les intervalles de temps avant que ne se produise l'un ou l'autre de ces processus peuvent être décrits comme des variables aléatoires sans mémoire (de loi exponentielle). Alors, afin de connaître la probabilité des événements la seule connaissance de la période moyenne avant que ne se produise l'événement est nécessaire. Or, cette période moyenne dépend des conditions dans laquelle le porc se situe, conditions qui peuvent varier avec le temps. Donc, cette période moyenne varie en fonction

de l'individu et en fonction du temps (accès à la nourriture dépendant de l'âge de l'animal). Admettons que de telles valeurs soient estimables et estimées, on pose  $\frac{1}{\sigma_{1,i,j}(a_{i,j})}$ ,  $\frac{1}{\sigma_{2,i,j}(a_{i,j})}$  et  $\frac{1}{\sigma_{4,i,j}(a_{i,j})}$  les périodes moyennes d'échecs de colonisation de porcs exposés, de perte de colonisation d'un porc colonisé et de perte d'amplification d'un porc colonisé amplifié du porc  $Q_{i,j}$  âgé de  $a_{i,j}$  jours, respectivement. On pose aussi  $\frac{1}{\gamma_{1,i,j}(a_{i,j})}$  et  $\frac{1}{\gamma_{2,i,j}(a_{i,j})}$  les périodes moyennes de colonisation de porc exposé et d'amplification de porc colonisé de ce même porc  $Q_{i,j}$ . Tout ceci nous amène aux probabilités suivantes, pour un intervalle de temps  $\Delta t$ , pour chaque porc  $Q(i, j)$  :

Si l'animal est un porc exposé :

$$\text{Échec de colonisation avec probabilité } \sigma_{1,i,j}(a_{i,j})\Delta t \quad (2.5)$$

$$\text{Colonisation avec probabilité } \gamma_{1,i,j}(a_{i,j})\Delta t \quad (2.6)$$

Si l'animal est un porc colonisé :

$$\text{Perte de colonisation avec probabilité } \sigma_{2,i,j}(a_{i,j})\Delta t \quad (2.7)$$

$$\text{Amplification avec probabilité } \gamma_{2,i,j}(a_{i,j})\Delta t \quad (2.8)$$

Si l'animal est amplifié :

$$\text{Perte d'amplification avec probabilité } \sigma_{4,i,j}(a_{i,j})\Delta t \quad (2.9)$$

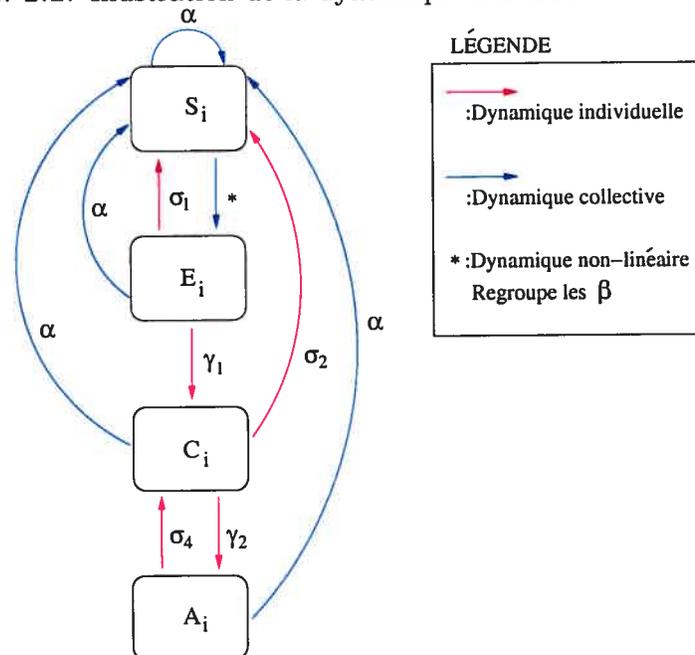
### 2.2.1.3. Formulation de la dynamique de naissance et de mort

On posera qu'un porc âgé de  $A$  jours est automatiquement mené à l'abattoir et qu'un tel porc est automatiquement remplacé par un porc nouveau né passant d'un enclos d'allaitement à l'enclos d'élevage d'où provient le porc abattu. De plus, on considère par approximation les nouveaux arrivants comme exempts de bactéries résistantes.

### 2.2.2. Formulation du modèle déterministe uniforme

Afin d'effectuer une première analyse du modèle, on considèrera un cas particulier du modèle stochastique général. On va d'abord supposer que le nombre de porcs par enclos est une constante  $n$ . De plus, on va poser que tous les paramètres sont invariants dans le temps et identiques pour tous les animaux. Cela suppose, entre autre, un accès identique à la nourriture et un système intestinal et immunitaire tout autant semblables. De plus, on laisse de côté le concept d'âge d'animal qui, dans le modèle général, permettait de cibler les porcs menés à l'abattoir. On parlera plutôt de probabilité qu'un tel événement se produise, par porc, par unité de temps. On nomme  $\alpha$  cette probabilité. Également, afin de considérer que les processus impliqués se décrivent bien par des valeurs déterministes, on doit supposer de grandes populations à l'intérieur de chaque enclos. En conséquence d'une considération de grande population, on permet l'examen du système dans la limite où  $\Delta t$  tend vers 0 et  $S_i$ ,  $E_i$ ,  $C_i$  et  $A_i$  sont des variables continues.

FIG. 2.2. Illustration de la dynamique des modèles uniformes



Voici la formulation du modèle déterministe uniforme :

$$\dot{S}_i = \alpha n + \sigma_2 C_i - (\alpha + \beta_1 C_i + \beta_2 A_i + \beta_3 \sum_{j=1}^m C_j + \beta_4 \sum_{j=1}^m A_j) S_i$$

$$\dot{E}_i = (\beta_1 C_i + \beta_2 A_i + \beta_3 \sum_{j=1}^m C_j + \beta_4 \sum_{j=1}^m A_j) S_i - (\alpha + \sigma_1 + \gamma_1) E_i$$

$$\dot{C}_i = \gamma_1 E_i + \sigma_4 A_i - (\alpha + \sigma_2 + \gamma_2) C_i$$

$$\dot{A}_i = \gamma_2 C_i - (\alpha + \sigma_4) A_i$$

où

$$\beta_1 = \frac{\omega p_x \nu_1}{n}$$

$$\beta_2 = \frac{\omega p_x \nu_2}{n}$$

$$\beta_3 = \frac{\kappa p_x \nu_1}{nm}$$

$$\beta_4 = \frac{\kappa p_x \nu_2}{nm}.$$

Ce modèle possède l'inconvénient de dépendre de beaucoup de paramètres. Tentons d'en réduire le nombre. Premièrement, on va considérer que la phase d'exposition est une phase transitoire rapide, on peut donc laisser de côté cette phase. De plus, on remarque que  $\frac{\beta_1}{\beta_2} = \frac{\beta_3}{\beta_4} = \frac{\nu_1}{\nu_2}$ . Ceci permet de réduire de quatre à trois les coefficients en profitant de la quantité  $\frac{\nu_2}{\nu_1}$ , que l'on nommera  $k$ .

Aussi, on peut éliminer  $S_i$  de notre système d'équations. En effet, comme  $S_i + C_i + A_i = n$ , la connaissance de la valeur de deux de ces variables, lorsque  $i$  est fixé, est suffisante pour déterminer la valeur de la variable restante. Aussi, afin de se séparer d'un autre paramètre, on divise les équations par  $n$ , et on utilise les variables  $y_i = \frac{C_i}{n}$  et  $z_i = \frac{A_i}{n}$ . Finalement, le changement de variable  $\tau = t\alpha$  nous apporte le système d'équations sur lequel le travail suivant se base :

$$\frac{dy_i}{d\tau} = (b_1 y_i + k b_1 z_i + b_3 \sum_{j=1}^m y_j + k b_3 \sum_{j=1}^m z_j) (1 - y_i - z_i) - (1 + c_2 + g_2) y_i + c_4 z_i \quad (2.10)$$

$$\frac{dz_i}{d\tau} = g_2 y_i - (1 + c_4) z_i \quad (2.11)$$

avec

$$b_1 = \frac{\beta_1 p_c n}{\alpha}$$

$$b_3 = \frac{\beta_3 p_c n}{\alpha}$$

et

$p_c$  = Probabilité qu'une exposition de bactéries résistantes résulte en colonisation par ces bactéries

et

$$c_j = \frac{\sigma_j}{\alpha} \quad j \in \{2, 4\}$$

$$g_2 = \frac{\gamma_2}{\alpha} .$$

### 2.2.3. Formulation du modèle stochastique uniforme

La formulation suivante consiste en une situation intermédiaire entre le modèle stochastique général et le modèle déterministe. En effet, la modélisation suivante permet de réduire le nombre de porcs par enclos ainsi que le nombre d'enclos.

Soit  $(C_1(t), A_1(t), \dots, C_m(t), A_m(t))$  un vecteur aléatoire représentant un état particulier du système, au temps  $t$ . La notation par les  $C$  et les  $A$  reste la même que dans la formulation stochastique générale. On note par  $\{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m\}_t$  l'événement suivant :  $\{C_1(t) = \xi_1, A_1(t) = \phi_1, \dots, C_i(t) = \xi_i, A_i(t) = \phi_i, \dots, C_m(t) = \xi_m, A_m(t) = \phi_m\}$ . Dans ce cas, en prenant  $\Delta t$  suffisamment petit pour que la probabilité que deux événements se produisent dans la ferme soit faible et que toutes les quantités suivantes soient plus petites que 1, on obtient pour  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$  :

$$P(\{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i + 1, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m\}_{t+\Delta t} \mid \{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m\}_t) =$$

$$(n - \xi_i - \phi_i)(\beta_1(\xi_i + k\phi_i) + \beta_3(\sum_{j=1}^m (\xi_j + k\phi_j)))\Delta t$$

$$P(\{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i - 1, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m\}_{t+\Delta t} \mid \{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m\}_t) =$$

$$(\alpha + \sigma_2)\xi_i\Delta t$$

$$P(\{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i - 1, \phi_i + 1, \dots, \xi_m, \phi_m\}_{t+\Delta t} \mid \{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m\}_t) = \gamma_2 \xi_i \Delta t$$

$$P(\{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i, \phi_i - 1, \dots, \xi_m, \phi_m\}_{t+\Delta t} \mid \{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m\}_t) = \alpha \phi_i \Delta t$$

$$P(\{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i + 1, \phi_i - 1, \dots, \xi_m, \phi_m\}_{t+\Delta t} \mid \{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m\}_t) = \sigma_4 \phi_i \Delta t$$

et finalement que :

$$\begin{aligned} & P(\{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m\}_{t+\Delta t} \mid \{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m\}_t) = \\ & 1 - \sum_{i=1}^m \left( (n - \xi_i - \phi_i) (\beta_1 (\xi_i + k\phi_i) + \beta_3 (\sum_{j=1}^m (\xi_j + k\phi_j))) \right. \\ & \left. + (\alpha + \sigma_2) \xi_i + \gamma_2 \xi_i + (\alpha + \sigma_4) \phi_i \right) \Delta t . \end{aligned}$$

Remarquons que l'événement  $\{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_m, \phi_m\}_{t+\Delta t}$  se partitionne par au plus  $5m + 1$  événements du temps  $t$ . En utilisation la partition appropriée, si on note  $\Psi_{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_m, \phi_m}(t + \Delta t)$  la probabilité qu'au temps  $t + \Delta t$ , le système soit dans l'état  $\{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_m, \phi_m\}$ , alors on obtient l'équation :

$$\Psi_{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_m, \phi_m}(t + \Delta t) = \tag{2.12}$$

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^m \left( (n - \xi_i + 1 - \phi_i) (\beta_1 (\xi_i - 1 + k\phi_i) + \beta_3 (\sum_j (\xi_j + k\phi_j) - 1)) \right. \\ & \Psi_{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i - 1, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m}(t) + (\alpha + \sigma_2) (\xi_i + 1) \Psi_{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i + 1, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m}(t) \\ & + \gamma_2 (\phi_i - 1) \Psi_{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i + 1, \phi_i - 1, \dots, \xi_m, \phi_m}(t) + \alpha (\phi_i + 1) \Psi_{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i, \phi_i + 1, \dots, \xi_m, \phi_m}(t) \\ & \left. + \sigma_4 (\phi_i + 1) \Psi_{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i - 1, \phi_i + 1, \dots, \xi_m, \phi_m}(t) \right) \Delta t \\ & + \left( 1 - \sum_{i=1}^m \left( (n - \xi_i - \phi_i) (\beta_1 (\xi_i + k\phi_i) + \beta_3 (\sum_j (\xi_j + k\phi_j))) \right. \right. \\ & \left. \left. + (\alpha + \sigma_2) \xi_i + \gamma_2 \phi_i + (\alpha + \sigma_4) \phi_i \right) \right) \Delta t \Psi_{\xi_1, \phi_1, \dots, \xi_i, \phi_i, \dots, \xi_m, \phi_m}(t) \end{aligned}$$

où on pose que toute valeur de  $\Psi$  hors frontières est nulle.

On remarque que l'équation (2.12) est semblable en forme aux équations (1.3), mais avec beaucoup d'indices et est, par conséquent, tout autant difficile à manipuler. Par contre, cette formulation est utile afin de calculer numériquement des valeurs de probabilités (sur le nombre de porcs colonisés ( $\sum \xi$ ) ou de porcs amplifiés ( $\sum \phi$ ) au temps  $t$ ) en fonction de conditions initiales.

**Remarque 2.2.1.** *Dans le prochain chapitre, les notations  $S$ ,  $E$ ,  $C$  et  $A$  ne feront plus référence au nombre de porcs susceptibles, exposés, colonisés et colonisés amplifiés respectivement.*

## Chapitre 3

---

### ANALYSE DU MODÈLE DÉTERMINISTE

#### 3.1. POINTS D'ÉQUILIBRE

On rappelle le modèle à étudier :

$$\dot{y}_i = (b_1 y_i + k b_1 z_i + b_3 \sum_{j=1}^m y_j + k b_3 \sum_{j=1}^m z_j)(1 - y_i - z_i) - (1 + c_2 + g_2)y_i + c_4 z_i \quad (3.1)$$

$$\dot{z}_i = g_2 y_i - (1 + c_4) z_i . \quad (3.2)$$

On désire trouver les solutions stationnaires des systèmes d'équations (3.1) et (3.2), c'est-à-dire pour  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ . Soit  $(y_1^*, z_1^*, y_2^*, z_2^*, \dots, y_m^*, z_m^*)$  une telle solution. Alors, en utilisant l'information contenue dans les équations (3.2), soit que  $z_i^* = \frac{g_2 y_i^*}{1 + c_4}$ , on peut écrire les équations pour les solutions stationnaires comme :

$$0 = A_1 y_i^{*2} + A_2 y_i^* + A_3 \quad (3.3)$$

où :

$$A_1 = -b_1 \left( \frac{1 + c_4 + g_2 k}{1 + c_4} \right) \left( \frac{1 + c_4 + g_2}{1 + c_4} \right)$$

$$A_2 = b_1 \frac{1 + c_4 + g_2 k}{1 + c_4} - b_3 S \frac{(1 + c_4 + g_2)(1 + c_4 + g_2 k)}{(1 + c_4)^2} - \frac{(1 + c_4)(1 + c_2) + g_2}{1 + c_4}$$

$$A_3 = b_3 S \frac{1 + c_4 + g_2 k}{1 + c_4}$$

$$\text{et } S = \sum_{j=1}^m y_j^* .$$

On remarque que les valeurs  $-A_1$  et  $A_3$  sont toujours positives de sorte que  $A_2^2 - 4A_1A_3 > A_2^2$ . Donc, par la formule quadratique,  $y_i^* = \frac{-A_2 \pm \sqrt{A_2^2 - 4A_1A_3}}{2A_1}$ , les racines  $y_i^*$  sont réelles et de signes contraires. Seule la solution positive est pertinente pour notre modèle puisque tout vecteur de phase est contraint dans l'espace  $[0, 1]^m$ . On interprète alors que pour une valeur de  $S$  particulière,  $y_i^* = y_j^* \forall i, j \in \{1, 2, \dots, m\}$ . Quelles sont les valeurs possibles de  $S$ ? En remplaçant les  $y_i^*$  par  $\frac{S}{m}$  dans les équations des solutions stationnaires, avec  $z_i^* = \frac{g_2 S}{(1+c_4)m}$ , on trouve :

$$0 = S(B_1 + SB_2) \quad (3.4)$$

où :

$$B_1 = b_3 \frac{1 + c_4 + g_2 k}{1 + c_4} - \frac{(1 + c_2)(1 + c_4) + g_2}{(1 + c_4)m} + b_1 \frac{1 + c_4 + g_2 k}{(1 + c_4)m}$$

$$B_2 = -b_1 \frac{(1 + c_4 + g_2)(1 + c_4 + g_2 k)}{(1 + c_4)^2 m^2} - b_3 m \frac{(1 + c_4 + g_2)(1 + c_4 + g_2 k)}{(1 + c_4)^2 m^2}.$$

On obtient deux solutions possibles pour  $S$ , soient :

$S = 0$  ou encore

$$S = \frac{-B_1}{B_2} = \frac{(1 + c_4)m(-(1 + c_4)(1 + c_2) - g_2) + (b_1 + b_3 m)(1 + c_4 + g_2 k)}{(1 + c_4 + g_2 k)(1 + c_4 + g_2)(b_1 + b_3 m)}.$$

D'où, finalement, on tire les deux solutions stationnaires :

$$P_0 := (0, 0, \dots, 0) \quad (3.5)$$

$$P_* := (Y_*, Z_*, Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*) \quad (3.6)$$

où

$$Y_* = \frac{1 + c_4}{1 + c_4 + g_2}(1 - X_*) \text{ et}$$

$$Z_* = \frac{g_2}{1 + c_4 + g_2}(1 - X_*) \text{ avec}$$

$$X_* = \frac{(1 + c_2)(1 + c_4) + g_2}{(1 + c_4 + g_2 k)(b_1 + b_3 m)}.$$

## 3.2. STABILITÉ LOCALE

### 3.2.1. Linéarisé

Afin d'étudier la stabilité locale de notre système d'équations, on étudie le système linéarisé autour d'une solution stationnaire. Ainsi, le système prend la forme  $\dot{X} = LX$ , où :

$$L := \begin{pmatrix} A_1 & B_1 & C_1 & D_1 & C_1 & D_1 & \dots & C_1 & D_1 \\ E & F & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ C_2 & D_2 & A_2 & B_2 & C_2 & D_2 & \dots & C_2 & D_2 \\ 0 & 0 & E & F & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ & & & & & & \dots & & \\ C_m & D_m & C_m & D_m & C_m & D_m & \dots & A_m & B_m \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & E & F \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

avec  $X = (y_1, z_1, \dots, y_m, z_m)$  et pour  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$  :

$$A_i = -1 - c_2 - g_2 - b_1 y_i - b_3 \left( \sum_{j=1}^m y_j \right) + (b_1 + b_3)(1 - y_i - z_i) - b_1 k z_i -$$

$$b_3 k \left( \sum_{j=1}^m z_j \right)$$

$$B_i = c_4 - b_1 y_i - b_3 \left( \sum_{j=1}^m y_j \right) + (b_1 k + b_3 k)(1 - y_i - z_i) - b_1 k z_i - b_3 k \left( \sum_{j=1}^m z_j \right)$$

$$C_i = b_3(1 - y_i - z_i)$$

$$D_i = b_3 k(1 - y_i - z_i)$$

$$E = g_2 ,$$

$$F = (-1 - c_4) .$$

Nous sommes intéressés par les valeurs propres du linéarisé évalués aux points fixes puisqu'elles déterminent la stabilité locale de ces derniers. Or, toutes valeurs de  $y_i$  et  $z_i$  y sont identiques (pour  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ ). La valeur des  $A_i$  est donc la même pour tous les indices, comme pour  $B_i, C_i$  et  $D_i$ . Dorénavant, pour alléger la notation, ces valeurs seront notées sans indices.

Calculons maintenant les valeurs propres de la matrice représentant le linéarisé. Examinons, pour cela, les vecteurs suivants :

$$X_{1,1} = (\tau_1, -1, -\tau_1, 1, 0, 0, \dots, 0)$$

$$X_{1,2} = (\tau_1, -1, 0, 0, -\tau_1, 1, 0, 0, \dots, 0)$$

...

$$X_{1,n-1} = (\tau_1, -1, 0, 0, 0, 0, \dots, -\tau_1, 1)$$

$$X_{2,1} = (\tau_2, -1, -\tau_2, 1, 0, 0, \dots, 0)$$

$$X_{2,2} = (\tau_2, -1, 0, 0, -\tau_2, 1, 0, 0, \dots, 0)$$

...

$$X_{2,n-1} = (\tau_2, -1, 0, 0, 0, 0, \dots, -\tau_2, 1)$$

$$X_3 = (\tau_3, 1, \tau_3, 1, \dots, \tau_3, 1)$$

$$X_4 = (\tau_4, 1, \tau_4, 1, \dots, \tau_4, 1)$$

où :

$$\tau_1 = \frac{-A + F + C + \sqrt{(-A + F + C)^2 + 4(B - D)E}}{2E}$$

$$\tau_2 = \frac{-A + F + C - \sqrt{(-A + F + C)^2 + 4(B - D)E}}{2E}$$

$$\tau_3 = -\frac{-A + F - (m - 1)C + \sqrt{(A - F + (m - 1)C)^2 + 4(B + (m - 1)D)E}}{2E}$$

$$\tau_4 = -\frac{-A + F - (m - 1)C - \sqrt{(A - F + (m - 1)C)^2 + 4(B + (m - 1)D)E}}{2E}$$

On peut vérifier que :

$$LX_{k,l} = \begin{pmatrix} \tau_k A - B - \tau_k C + D \\ \tau_k E - F \\ 0 \text{ pour les } 2(l-1) \text{ lignes suivantes} \\ -\tau_k A + B + \tau_k C - D \\ -\tau_k E + F \\ 0 \\ 0 \\ \dots \end{pmatrix} \quad (3.8)$$

pour  $k \in \{1, 2\}$  et  $l \in \{1, 2, \dots, m-1\}$  et que

$$LX_h = \begin{pmatrix} \tau_h A + B + \tau_h(m-1)C + (m-1)D \\ \tau_h E + F \\ \tau_h A + B + \tau_h(m-1)C + (m-1)D \\ \tau_h E + F \\ \dots \tau_h A + B + \tau_h(m-1)C + (m-1)D \\ \tau_h E + F \end{pmatrix} \quad (3.9)$$

pour  $h \in \{3, 4\}$ . Or, pour  $k \in \{1, 2\}$ , on a  $\frac{\tau_k A - B - \tau_k C + D}{-\tau_k E + F} = \tau_k$  lorsque  $\tau_k E + F$  n'est pas nul (on appellera la condition de non nullité précédente C1). De plus, pour  $h \in \{3, 4\}$ ,  $\frac{\tau_h A + B + \tau_h(m-1)C + (m-1)D}{\tau_h E + F} = \tau_h$  lorsque  $\tau_h E + F$  n'est pas nul (on appellera cette condition C2). On interprète que dans le respect des conditions C1 et C2, les vecteurs précédents représentent tous les vecteurs propres. De plus, les parties réelles des valeurs propres auront nécessairement les mêmes signes que les parties réelles de  $(-\tau_1 E + F)$ ,  $(-\tau_2 E + F)$ ,  $(\tau_3 E + F)$  et  $(\tau_4 E + F)$ . En effet, ceci s'explique par le fait que ces dernières valeurs équivalent aux valeurs propres à un facteur de normalisation près. En conséquence, il existe une valeur propre de partie réelle positive au linéarisé si et seulement si un parmi  $(-\tau_1 E + F)$ ,  $(-\tau_2 E + F)$ ,  $(\tau_3 E + F)$  ou  $(\tau_4 E + F)$  est de signe positif. Afin d'alléger le texte, on notera dorénavant les quatre valeurs précédentes par  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  et  $\lambda_4$ .

### 3.2.2. Signes des parties réelles des valeurs propres :

Un calcul simple montre que :

$$\lambda_1 = \frac{1}{2}(A + F - C - \sqrt{(-A + F + C)^2 + 4(B - D)E}) \quad (3.10)$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{2}(A + F - C + \sqrt{(-A + F + C)^2 + 4(B - D)E}) \quad (3.11)$$

$$\lambda_3 = \frac{1}{2}(A + F + C(-1 + m) - \sqrt{(-A + F - C(m - 1))^2 + 4(B + D(m - 1))E}) \quad (3.12)$$

$$\lambda_4 = \frac{1}{2}(A + F + C(-1 + m) + \sqrt{(-A + F - C(m - 1))^2 + 4(B + D(m - 1))E}) . \quad (3.13)$$

De plus, on peut réécrire ces dernières expressions sous une forme plus utile,

$$\lambda_1 = \frac{1}{2}(A + F - C - \sqrt{(-A - F + C)^2 + 4(F^2 + F(-A - F + C) + (B - D)E)})$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{2}(A + F - C + \sqrt{(-A - F + C)^2 + 4(F^2 + F(-A - F + C) + (B - D)E)})$$

$$\lambda_3 = \frac{1}{2}\left(A + F + C(-1 + m) - \sqrt{(-A - F - C(m - 1))^2 + 4(F^2 + F(-A - F - C(m - 1)) + (B + D(m - 1))E)}\right)$$

$$\lambda_4 = \frac{1}{2}\left(A + F + C(-1 + m) + \sqrt{(-A - F - C(m - 1))^2 + 4(F^2 + F(-A - F - C(m - 1)) + (B + D(m - 1))E)}\right) .$$

Introduisons la notation :

$$Q_1 = A + F - C \quad (3.14)$$

$$Q_2 = F^2 + F(-A - F + C) + (B - D)E \quad (3.15)$$

$$Q_3 = A + F + C(m - 1) \quad \text{et} \quad (3.16)$$

$$Q_4 = F^2 + F(-A - F - C(m - 1)) + (B + D(m - 1))E . \quad (3.17)$$

Ces dernières variables  $Q_j$  nous permettent de déterminer le signe des parties réelles des valeurs propres de  $L$ . Dans le cas où  $\text{Im}(\lambda_1)$  n'est pas nul, on aura que  $\lambda_1$  ou  $\lambda_2$  possède une partie réelle positive si  $Q_1$  est positif. Si au contraire  $\text{Im}(\lambda_1)$  est nul, alors si  $Q_1$  ou  $Q_2$  est positif, alors la partie réelle de  $\lambda_1$  ou  $\lambda_2$  sera

positive. De même, on conclut que  $\lambda_3$  ou  $\lambda_4$  aura une partie réelle positive si  $Q_3$  est positif dans le cas où  $\lambda_3$  n'est pas réel. Dans le cas contraire, on conclut de même si  $Q_3$  ou bien  $Q_4$  est positif. Finalement, on remarque que les conditions C1 et C2, introduites à la section précédente, se résument à  $Q_2$  nul et  $Q_4$  nul respectivement.

### 3.2.2.1. *Signe des parties réelles des valeurs propres au point $P_0 = (0,0,\dots,0,0)$*

Au point  $P_0 = (0,0,\dots,0,0)$  on a :

$$A = -1 - c_2 - g_2 + b_1 + b_3$$

$$B = c_4 + k(b_1 + b_3)$$

$$C = b_3$$

$$D = kb_3 .$$

En remplaçant dans les équations pour  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  et  $\lambda_4$ , on trouve :

$$\lambda_1 = \frac{1}{2}(-2 - c_2 - c_4 - g_2 + b_1 - \sqrt{(b_1 - c_2 + c_4 - g_2)^2 + 4g_2(c_4 + b_1k)})$$

$$\lambda_2 = \frac{1}{2}(-2 - c_2 - c_4 - g_2 + b_1 + \sqrt{(b_1 - c_2 + c_4 - g_2)^2 + 4g_2(c_4 + b_1k)})$$

$$\lambda_3 = \frac{1}{2}(-2 - c_2 - c_4 - g_2 + b_1 + b_3m - \sqrt{(b_1 - c_2 + c_4 - g_2 + b_3m)^2 + 4g_2(c_4 + b_1k + b_3km)})$$

$$\lambda_4 = \frac{1}{2}(-2 - c_2 - c_4 - g_2 + b_1 + b_3m + \sqrt{(b_1 - c_2 + c_4 - g_2 + b_3m)^2 + 4g_2(c_4 + b_1k + b_3km)}) .$$

Trouvons alors les conditions nécessaires et suffisantes à l'existence d'une valeur propre positive. Dans ce cas, les  $Q_j$  introduites précédemment valent :

$$Q_1 = -2 + b_1 - c_2 - c_4 - g_2$$

$$Q_2 = -1 + b_1 - c_2 - c_4 + b_1c_4 - c_2c_4 - g_2 + b_1g_2k$$

$$Q_3 = -2 + b_1 - c_2 - c_4 - g_2 + b_3m$$

$$Q_4 = -1 - c_4 - c_2(1 + c_4) - g_2 + b_1(1 + c_4 + g_2k) + b_3(1 + c_4 + g_2k)m .$$

Comme l'expression sous le radical, des valeurs définissant  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$  et  $\lambda_4$  est toujours positive, ces valeurs sont réelles. De plus les conditions C1 et C2 s'expriment par  $b_1 \neq \frac{1+c_2+c_4+c_2c_4+g_2}{1+c_4+g_2k}$  et  $b_1 + b_3m \neq \frac{1+c_2+c_4+c_2c_4+g_2}{1+c_4+g_2k}$ . On suppose ces deux conditions satisfaites, puisque dans des conditions expérimentales, la probabilité que ces égalités soient vraies est nulle. Ceci fait en sorte qu'il est nécessaire et suffisant, pour qu'une des valeurs propres ait une partie réelle positive qu'une valeur parmi  $Q_1, Q_2, Q_3$  ou encore  $Q_4$  soit positive. Or il s'avère que :

$$Q_1 > 0 \Rightarrow Q_2 > 0$$

$$Q_2 > 0 \Rightarrow Q_4 > 0$$

$$Q_3 > 0 \Rightarrow Q_4 > 0.$$

d'où on conclut finalement qu'il existe une valeur propre à partie réelle positive, du linéarisé L autour de  $(0,0,\dots,0,0)$  si et seulement si  $Q_4$  est positive, c'est à dire

$$X_* = \frac{1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2}{(1 + c_4 + g_2k)(b_1 + b_3m)} < 1. \quad (3.18)$$

### 3.2.2.2. Signes des parties réelles des valeurs propres au point $P_* = (Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*)$

Dans le cas de la solution stationnaire non triviale, les expressions explicites de A, B, C et D en fonction des paramètres du système original sont désagréables, on préfère exprimer en fonction de  $Y_*$  et  $Z_*$ , soient :

$$A = -1 - c_2 - g_2 - b_1Y_* - mb_3Y_* + (b_1 + b_3)(1 - Y_* - Z_*) - b_1kZ_* - mb_3kZ_*$$

$$B = c_4 - b_1Y_* - 2b_3Y_* + (b_1k + b_3k)(1 - Y_* - Z_*) - b_1kZ_* - 2b_3kZ_*$$

$$C = b_3(1 - Y_* - Z_*)$$

$$D = b_3k(1 - Y_* - Z_*).$$

Avec ces expressions, on trouve les expressions (intrinsèquement agréables !) suivantes :

$$Q_1 = -2 - c_2 - c_4 - g_2 - b_1 Y_* - b_3 m Y_* - b_3(1 - Y_* - Z_*) - b_1 k Z_* - b_3 k m Z_* \\ + (b_1 + b_3)(1 - Y_* - Z_*)$$

$$Q_2 = (-1 - c_4)^2 + g_2(c_4 - b_1 Y_* - b_3 m Y_* - b_3 k(1 - Y_* - Z_*) - b_1 k Z_* - b_3 k m Z_* \\ + (b_1 k + b_3 k)(1 - Y_* - Z_*)) + (-1 - c_4)(2 + c_2 + c_4 + g_2 + b_1 Y_* + b_3 m Y_* \\ + b_3(1 - Y_* - Z_*) - (b_1 + b_3)(1 - Y_* - Z_*) + b_1 k Z_* + b_3 k m Z_*)$$

$$Q_3 = -2 - c_2 - c_4 - g_2 - b_1 Y_* - b_3 m Y_* + (b_1 + b_3)(1 - Y_* - Z_*) \\ - b_3(1 - m)(1 - Y_* - Z_*) - b_1 k Z_* - b_3 k m Z_*$$

$$Q_4 = (-1 - c_4)^2 + g_2(c_4 - b_1 Y_* - b_3 m Y_* + (b_1 k + b_3 k)(1 - Y_* - Z_*) - b_1 k Z_* \\ - b_3 k(1 - m)(1 - Y_* - Z_*) - b_3 k m Z_*) + (-1 - c_4)(2 + c_2 + c_4 + b_1 Y_* \\ + g_2 + b_3 m Y_* - (b_1 + b_3)(1 - Y_* - Z_*) + b_3(1 - m)(1 - Y_* - Z_*) \\ + b_1 k Z_* + b_3 k m Z_*) .$$

Après avoir inséré les valeurs respectives de  $Y_*$  et de  $Z_*$  et après un certain nombre de manipulations, on obtient :

$$Q_1 = - \frac{1 + 2c_4 + (2 + c_2)g_2 + (c_4 + g_2)^2 + (b_1 + b_3 m)(1 + c_4 + g_2 k)}{1 + c_4 + g_2}$$

$$+ \frac{b_1(1 + c_2 + c_4 + c_2 c_4 + g_2)}{(1 + c_4 + g_2 k)(b_1 + b_3 m)}$$

$$Q_2 = - (b_1 + b_3 m)(1 + c_4 + g_2 k) + \frac{b_1(1 + c_2 + c_4 + c_2 c_4 + g_2)}{b_1 + b_3 m}$$

$$Q_3 = - \frac{(1 + c_4)(1 + c_4 + b_1 + b_3 m) + (2 + c_2 + 2c_4)g_2 + g_2^2}{1 + c_4 + g_2}$$

$$- \frac{(b_1 + b_3 m)g_2 k}{1 + c_4 + g_2} + \frac{(1 + c_2)(1 + c_4) + g_2}{1 + c_4 + g_2 k}$$

$$Q_4 = 1 + c_2 + c_4 + c_2 c_4 + g_2 - b_1(1 + c_4 + g_2 k) - b_3(1 + c_4 + g_2 k)m .$$

Sans trop de difficultés, on peut prouver que lorsque  $k > 1$ , ce qui est le cas :

$$Q_1 > 0 \Rightarrow Q_2 > 0 ,$$

$$Q_2 > 0 \Rightarrow Q_4 > 0 \text{ et}$$

$$Q_3 > 0 \Rightarrow Q_4 > 0 .$$

Comme à la section précédente, on ne considère pas les valeurs de paramètres satisfaisant les conditions C1 et C2, pour les mêmes raisons qu'explicités antérieurement. De plus, une valeur de  $Q_4$  positive implique que  $Q_3^2 + 4Q_4$  (l'expression sous le radical de  $\lambda_3$ ) est positif et donc que  $\lambda_3$  est réel. On peut finalement conclure que :

Il existe donc une valeur propre positive de L évalué en  $P_*$  si et seulement si  $Q_4$  est positive, c'est-à-dire

$$X_* = \frac{1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2}{(1 + c_4 + g_2k)(b_1 + b_3m)} > 1 . \quad (3.19)$$

### 3.2.3. Caractère réel des valeurs propres

On a vu qu'indépendamment des valeurs de paramètres (si les conditions C1 et C2 sont respectées), les valeurs propres du linéarisé au point  $(0,0,\dots,0,0)$  sont toujours réelles. Est-ce aussi le cas pour le point  $(Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*)$  lorsque ce dernier existe ( $X_* = \frac{(1+c_2)(1+c_4)+g_2}{(1+c_4+g_2k)(b_1+b_3m)} < 1$ ) ? Vérifions-le. Nous avons deux expressions à étudier, soient  $Q_1^2 + 4Q_2$  et  $Q_3^2 + 4Q_4$ . Premièrement, en fonction de  $Y_*$  et  $Z_*$ , on a que :

$$Q_1^2 + 4Q_2 =$$

$$\begin{aligned} & m^2(b_3^2Y_*^2 + 2b_3^2kY_*Z_* + b_3^2k^2Z_*^2) + m(-2b_1b_3Y_* + 2b_3c_2Y_* - 2b_3c_4Y_* - 2b_3g_2Y_* \\ & - 2b_1b_3kZ_* + 2b_3c_2kZ_* - 2b_3c_4kZ_* - 2b_3g_2kZ_* + 2b_1b_3Y_*Z_* + 6b_1b_3kY_*Z_* \\ & + 2b_1b_3kZ_*^2 + 2b_1b_3k^2Z_*^2 + 4b_1b_3Y_*^2) + b_1^2 - 2b_1c_2 + c_2^2 + 2b_1c_4 - 2c_2c_4 + c_4^2 \\ & - 2b_1g_2 + 2c_2g_2 + 2c_4g_2 + g_2^2 + 4b_1g_2k - 4b_1^2Y_* + 4b_1c_2Y_* - 4b_1c_4Y_* + b_1^2k^2Z_*^2 \\ & - 4b_1g_2kY_* + 4b_1^2Y_*^2 - 2b_1^2Z_* + 2b_1c_2Z_* - 2b_1c_4Z_* + 2b_1g_2Z_* - 2b_1^2kZ_* \\ & + 2b_1c_2kZ_* - 2b_1c_4kZ_* - 6b_1g_2kZ_* + 4b_1^2Y_*Z_* + 4b_1^2kY_*Z_* + b_1^2Z_*^2 + 2b_1^2kZ_*^2 . \end{aligned}$$

Cette expression, polynomiale, est continue par rapport aux paramètres. De plus, on sait qu'elle prend des valeurs positives. D'où, s'il existe des valeurs de paramètres telles que  $Q_1^2 + 4Q_2$  prenne des valeurs négatives, alors il existe des valeurs de paramètres pour lesquelles  $Q_1^2 + 4Q_2 = 0$ . Tentons de solutionner cette dernière équation, qui est quadratique en  $m$ . En notant  $\alpha_2$  le coefficient de  $m^2$ ,  $\alpha_1$  le coefficient de  $m$  et  $\alpha_0$  le coefficient de  $m^0$ , on trouve, après simplifications :

$$\alpha_1^2 - 4\alpha_2\alpha_0 = 16b_3^2g_2(Y_* + kZ_*)^2(-c_2 + b_1(-1 + k)(-1 + Y_* + Z_*))$$

qui est négatif pour toute valeur admissible des paramètres (on rappelle que  $k$  est plus grand que 1). D'où  $Q_1^2 + 4Q_2 = 0$  pour aucune valeur réelle de  $m$ . On conclut de ceci que  $Q_1^2 + 4Q_2$  est positif pour toute valeur réelle de  $m$ , donc  $\lambda_1$  et  $\lambda_2 \in \mathbb{R}$ . Quant à  $Q_3^2 + 4Q_4$ , on a :

$$\begin{aligned} Q_3^2 + 4Q_4 &= (2 + (b_1 + b_3m)(-1 + 2Y_* + Z_* + kZ_*) + c_2 + c_4 + g_2)^2 \\ &\quad - 4(1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2 + (b_1 + b_3m)(-1 - c_4 - g_2k + 2Y_* \\ &\quad + 2c_4Y_* + g_2Y_* + g_2kY_* + Z_* + c_4Z_* + kZ_* + c_4kZ_* + 2g_2kZ_*)) . \end{aligned}$$

On peut éventuellement arriver à la même conclusion que précédemment, mais pour y arriver on doit transformer l'équation afin de la rendre plus facilement analysable. On sait que  $X_* = \frac{(1+c_2)(1+c_4)+g_2}{(1+c_4+g_2k)(b_1+b_3m)}$ . De plus les seules occurrences de  $b_1$ ,  $b_3$  et  $m$  sont dans le regroupement de terme  $b_1 + b_3m$ . Remplaçons donc  $b_1 + b_3m$  par  $\frac{(1+c_2)(1+c_4)+g_2}{(1+c_4+g_2k)X_*}$  afin de se débarrasser de deux paramètres. De plus, on sait que  $Y_* = (1 - X_*)\frac{1+c_4}{1+c_4+g_2}$  et que  $Z_* = (1 - X_*)\frac{g_2}{1+c_4+g_2}$ . En faisant tous ces changements, et après quelques simplifications on trouve que :

$$\begin{aligned} Q_3^2 + 4Q_4 &= \\ &\quad \frac{4(1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2)(-1 + X_*)}{X_*} + \left( 2 + c_2 + c_4 + g_2 - \right. \\ &\quad \left. (1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2) \frac{(-1 + 2X_* + g_2(k(-1 + X_*) + X_*) + c_4(-1 + 2X_*))}{(1 + c_4 + g_2)(1 + c_4 + g_2k)X_*} \right)^2 . \end{aligned}$$

On a, à nouveau,  $Q_3^2 + 4Q_4$  fonction continue de ses nombreux paramètres dans leurs domaines d'admissibilité respectifs. Puisqu'il existe des valeurs de paramètres telles que  $Q_3^2 + 4Q_4$  est positif, il doit exister des valeurs de paramètres

telles que  $Q_3^2 + 4Q_4 = 0$  si cette expression prend des valeurs négatives. Solutions l'équation :

$$0 = \frac{4(1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2)(-1 + X_*)}{X_*} + \left( 2 + c_2 + c_4 + g_2 - \frac{(1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2)(-1 + 2X_* + g_2(k(-1 + X_*) + X_*) + c_4(-1 + 2X_*))}{(1 + c_4 + g_2)(1 + c_4 + g_2k)X_*} \right)^2$$

qui est équivalente à

$$0 = (1 + c_4 + g_2)^2(1 + c_4 + g_2k)^2 X_*^2 \left( \frac{4(1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2)(-1 + X_*)}{X_*} + \left( 2 + c_2 + c_4 + g_2 - \frac{(1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2)(-1 + 2X_* + g_2(k(-1 + X_*) + X_*) + c_4(-1 + 2X_*))}{(1 + c_4 + g_2)(1 + c_4 + g_2k)X_*} \right)^2 \right)$$

qui peut aussi s'écrire

$$0 = \alpha_2 X_*^2 + \alpha_1 X_* + \alpha_0$$

où

$$\alpha_2 = (c_2^2((1 + c_4)^2 - g_2^2k^2) + 2c_2(1 + c_4 + g_2)^2((1 + c_4)^2(2 + c_4) + g_2(3 + c_4(6 + 3c_4 + g_2))k + g_2^2(2 + 2c_4 + g_2)k^2) + (1 + c_4 + g_2)^3(4 + (c_4 + g_2k)(8 + (5 + c_4 + g_2)(c_4 + g_2k))))$$

$$\alpha_1 = -2(1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2)(1 + c_4 + g_2k) \left( (1 + c_4 + g_2)^2(2 + c_4 + g_2k) + c_2((1 + c_4)^2 - g_2^2k^2) \right)$$

et

$$\alpha_0 = (1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2)^2(1 + c_4 + g_2k)^2.$$

On remarque qu'on a multiplié l'équation par une valeur strictement positive dans la dernière étape. En effet,  $X_*$  est strictement plus grand que zéro et strictement plus petit que 1 lorsque  $(Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*) \in ]0, 1]^m$ . Aussi, on peut résoudre

l'équation pour  $X_*$  puisque  $\alpha_2$  est également positive. Or,

$$\alpha_1^2 - 4\alpha_2\alpha_0 = -16g_2(1 + c_4 + g_2)^3(1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2)^2 \\ (-1 + k + c_2k)(1 + c_4 + g_2k)^3$$

est toujours négative. Donc, il n'existe pas de valeurs réelles de  $X_*$  telles que l'équation étudiée soit respectée, donc,  $\lambda_3$  et  $\lambda_4$  sont toujours réelles. Il n'existe donc pas de valeurs propres complexes dans le cas  $X_* < 1$ .

### 3.2.4. Conclusions sur la stabilité locale

En conclusion de cette section, si on omet les points de l'espace des paramètres respectant les égalités suivantes :

$$1) b_1 = \frac{1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2}{1 + c_4 + g_2k}$$

$$2) b_1 + b_3m = \frac{1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2}{1 + c_4 + g_2k} \text{ et}$$

$$3) (b_1 + b_3m)(1 + c_4 + g_2k) = \frac{b_1(1 + c_2 + c_4 + c_2c_4 + g_2)}{b_1 + b_3m},$$

on obtient que le point fixe  $(0, 0, \dots, 0)$  est localement stable si et seulement si  $X_*$  est plus grand que 1. Le point fixe  $(Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*)$ , lorsqu'il existe, c'est-à-dire lorsque  $X_*$  est plus petit que 1, est toujours localement stable. Finalement, toutes les valeurs propres du linéarisé évalué en un point fixe sont réelles.

## 3.3. STABILITÉ GLOBALE

Ayant complètement solutionné le problème de leur stabilité locale, nous considérons dans cette section la stabilité globale des états stationnaires.

### 3.3.1. Cas $X_* = \frac{(1+c_2)(1+c_4)+g_2}{(b_1+b_3m)(1+c_4+g_2k)} > 1$

**Théorème 3.3.1.** *Lorsque  $X_* > 1$ , la fonction  $F_1 = \sum_{j=1}^m y_j + Qz_j$  où  $Q = 1 + \frac{c_2k+k-1}{1+c_4+g_2k}$  est une fonction de Lyapunov qui atteint son minimum en  $(0, 0, 0, \dots, 0)$ .*

DÉMONSTRATION. On a que :

$$\begin{aligned} \dot{F}_1 = & \sum_{i=1}^m \left( - (1 + c_2 + g_2)y_i + c_4z_i + \left(1 + \frac{-1 + k + c_2k}{1 + c_4 + g_2k}\right)(g_2y_i - (1 + c_4)z_i) + \right. \\ & \left. (1 - y_i - z_i) \left( \sum_{j=1}^m (y_j + kz_j)b_3 + b_1(y_i + kz_i) \right) \right) \end{aligned} \quad (3.20)$$

qui équivaut, une fois simplifiée et après substitution de  $X_*$  à :

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^m \left( - \sum_{j=1}^m (y_j + kz_j)b_3(-1 + y_i + z_i) - (y_i + kz_i)((b_1 + b_3m)X_* \right. \\ & \left. + b_1(-1 + y_i + z_i)) \right). \end{aligned}$$

En utilisant  $x_i$  pour la valeur de  $(1 - y_i - z_i)$ , on obtient :

$$\dot{F}_1 = \sum_{i=1}^m \left( b_3 \sum_{j=1}^m (y_j + kz_j)x_i - (y_i + kz_i)(X_*(b_1 + b_3m) - b_1x_i) \right).$$

De plus, en sommant sur les  $i$  on obtient

$$\begin{aligned} \dot{F}_1 = & b_3 \sum_{j=1}^m (y_j + kz_j) \sum_{i=1}^m x_i - b_1 \sum_{i=1}^m (y_i + kz_i)X_* \\ & - b_3m \sum_{i=1}^m (y_i + kz_i)X_* + b_1 \sum_{i=1}^m (y_i + kz_i)x_i. \end{aligned}$$

En posant  $\Phi = \sum_{j=1}^m (y_j + kz_j)$ , on retrouve :

$$\begin{aligned} \dot{F}_1 = & b_3\Phi \sum_{i=1}^m x_i - b_1\Phi X_* - b_3m\Phi X_* + b_1 \sum_{i=1}^m (y_i + kz_i)x_i \\ = & b_3m\Phi \left( \frac{\sum_{i=1}^m x_i}{m} - X_* \right) + b_1 \left( \sum_{i=1}^m (y_i + kz_i)x_i - \Phi X_* \right). \end{aligned} \quad (3.21)$$

Or, par hypothèse,  $X_*$  est strictement plus grand que 1 et  $x_i$  est plus petit ou égal à 1 pour  $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ . D'où, à moins que  $\Phi$  soit nul, donc  $(y_1, z_1, \dots, y_m, z_m) = \vec{0}$ , l'équation (3.21) prend des valeurs strictement négatives.  $\square$

### 3.3.2. Cas $X_* < 1$

Afin d'étudier la stabilité globale, on emploie une fonction dont la forme est suggérée par A. Korobeinikov [K]. Ce type de fonction est très utile afin de prouver la stabilité globale de beaucoup de modèles en épidémiologie. Par contre, le modèle déterministe uniforme présenté précédemment est sensiblement différent

de la plupart des modèles en épidémiologie puisqu'il suppose deux niveaux d'infections (colonisé et amplifié) ayant des fréquences de transmission par contact différentes. Néanmoins, on verra qu'avec un choix judicieux des paramètres de la fonction suggérée, on effectue un travail considérable sur la stabilité globale des points stationnaires.

**Remarque 3.3.1.** *On suppose, pour les prochains résultats, que les valeurs des  $y_i$  et  $z_i$  ne sont pas nulles pour toutes les valeurs de  $i$  dans  $\{1, 2, \dots, m\}$ .*

**Théorème 3.3.2.** *Dans le cas où  $X_* < 1$ , s'il existe une fonction de Lyapunov  $F = \sum_{j=1}^m \alpha_j (y_j - Y_* \ln y_j) + \sum_{j=1}^m \beta_j (z_j - Z_* \ln z_j)$ , avec  $\sum_j \alpha_j$  et  $\sum_j \beta_j > 0$ , dont la dérivée est nulle seulement en  $P_*$  alors il existe une fonction de Lyapunov  $G = \sum_{j=1}^m (y_j - Y_* \ln y_j) + \omega \sum_{j=1}^m (z_j - Z_* \ln z_j)$  dont la dérivée est nulle au même point seulement.*

DÉMONSTRATION. Si  $F$  est une fonction de Lyapunov, alors la fonction  $F_{k_1 k_2}$  définie comme  $\sum_{j=1, j \neq k_1, k_2}^m \alpha_j (y_j - Y_* \ln y_j) + \sum_{j=1, j \neq k_1, k_2}^m \beta_j (z_j - Z_* \ln z_j) + \alpha_{k_1} (y_{k_2} - Y_* \ln y_{k_2}) + \alpha_{k_2} (y_{k_1} - Y_* \ln y_{k_1}) + \beta_{k_1} (z_{k_2} - Z_* \ln z_{k_2}) + \beta_{k_2} (z_{k_1} - Z_* \ln z_{k_1})$  où  $k_1, k_2 \in \{1, 2, \dots, m\}$  est aussi une fonction de Lyapunov dont la dérivée est nulle seulement en  $P_*$ . En effet,  $\dot{F}_{k_1 k_2}$  évaluée au point  $(y_1, z_1, y_2, z_2, \dots, y_m, z_m)$  équivaut à  $\dot{F}$  évaluée en  $O_{k_1 k_2}(y_1, z_1, y_2, z_2, \dots, y_m, z_m)$  où  $O_{k_1 k_2}$  permute  $y_{k_1}$  avec  $y_{k_2}$  et  $z_{k_1}$  avec  $z_{k_2}$ . Ceci provient du fait que  $(y_{k_1}, z_{k_1})$  et  $(y_{k_2}, z_{k_2})$  évalués en  $O_{k_1 k_2}(y_1, z_1, y_2, z_2, \dots, y_m, z_m)$  valent respectivement  $(y_{k_2}, z_{k_2})$  et  $(y_{k_1}, z_{k_1})$  évalués en  $(y_1, z_1, y_2, z_2, \dots, y_m, z_m)$ . Comme aucune spécification particulière n'a été donnée par rapport au point de l'espace des phases, le résultat est valable pour tout point de cet espace. Or  $\dot{F}$  est négative pour tout point de l'espace des phases sauf en  $P_*$ , par hypothèse. On interprète donc que  $\dot{F}_{k_1, k_2}$  est également négative en tout point de l'espace des phases, sauf en  $P_*$  où elle est nulle (toute permutation du genre sur  $P_*$  redonne  $P_*$ ).

Donc, pour  $\vec{x} \in ]0, 1]^m \setminus P_*$ ,  $\dot{F}_{k_1, k_2} < 0$ . Aussi,  $\dot{F}_{k_1, k_2} = 0 \iff \vec{x} = P_*$ . Puisque  $F_{k_1, k_2}$  est elle-même une fonction de Lyapunov de la même forme que  $F$ , on peut appliquer le même raisonnement à cette fonction. On peut ainsi généraliser que

la fonction équivariant à la fonction  $F$ , mais dont on a effectué une permutation d'indices sur les  $y$  et les  $z$ , cette permutation respectant la propriété que les couples  $(y, z)$  ayant entre eux les mêmes indices avant permutation terminent aussi avec les mêmes indices après permutations, représente aussi une fonction de Lyapunov dont la dérivée vaut zéro seulement en  $P_*$ . On a donc que, pour  $k \in \{1, 2, \dots, m-1\}$  les fonctions  $F_k = \sum_{j=1}^{m-k} (\alpha_j (y_{j+k} - Y_* \ln y_{j+k}) + \beta_j (z_{j+k} - Z_* \ln z_{j+k})) + \sum_{j=m-k+1}^m (\alpha_j (y_{j+k-m} - Y_* \ln y_{j+k-m}) + \beta_j (z_{j+k-m} - Z_* \ln z_{j+k-m}))$  sont des fonctions de Lyapunov. Finalement, comme la somme de fonctions de Lyapunov en est une elle même, la fonction  $\Omega = \sum_{k=1}^{m-1} F_k + F = \sum_{j=1}^m \alpha_j \sum_{j=1}^m (y_j - Y_* \ln y_j) + \sum_{j=1}^m \beta_j \sum_{j=1}^m (z_j - Z_* \ln z_j)$  est une fonction de Lyapunov. Il en est de même pour  $\frac{\Omega}{\sum_{j=1}^m \alpha_j} = G$  si  $\omega = \frac{\sum_{j=1}^m \beta_j}{\sum_{j=1}^m \alpha_j}$ .  $\square$

Considérons la fonction :

$$F_2 := \sum_{j=1}^m (y_j - Y_* \ln y_j) + \omega \sum_{j=1}^m (z_j - Z_* \ln z_j) \quad (3.22)$$

où

$$\omega = 1 - \frac{1}{1 + c_4} + \frac{1}{g_2} b_1 (Y_* + Z_* + k(Z_* + \frac{Z_*}{Y_*})) + \frac{Q}{g_2} b_3$$

avec  $Q(g_2, c_4, c_2, m, k, b_1, b_3)$  un paramètre. La dérivée de cette fonction, par rapport au temps  $\tau$ , vaut, une fois que  $c_2$  et  $c_4$  ont été substitués par leurs valeurs en fonction de  $Y_*$ ,  $Z_*$  et des autres paramètres habituels :

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^m \left(1 - \frac{Z_*}{z_i}\right) \left(g_2 y_i - \frac{g_2 Y_* z_i}{Z_*}\right) \left(1 + \frac{b_3 Q}{g_2} - \frac{Z_*}{g_2 Y_*} + \frac{b_1 (Y_* + Z_* + k(Z_* + \frac{Z_*}{Y_*}))}{g_2}\right) \\ & + \sum_{i=1}^m \left(1 - \frac{Y_*}{y_i}\right) \left(-y_i \left(g_2 - \frac{Z_*}{Y_*} + (b_1 + b_3 m)(1 - Y_* - Z_*) \left(1 + \frac{k Z_*}{Y_*}\right)\right)\right. \\ & \left. + \left(\frac{g_2 Y_*}{Z_*} - 1\right) z_i + (1 - y_i - z_i)(b_1 (y_i + k z_i) + b_3 \left(\sum_{j=1}^m (y_j + k z_j)\right))\right). \end{aligned}$$

Développée et rendue symétrique pour chaque indice, cette expression prend la forme :

$$\begin{aligned}
& \sum_{i=1}^m \left( -2Z_* + \frac{y_i Z_*^2}{Y_* z_i} + \frac{Y_* z_i}{y_i} + g_2 \left( 2Y_* - \frac{y_i Z_*}{z_i} - \frac{Y_*^2 z_i}{y_i Z_*} \right) \right) \\
& + b_1 \sum_{i=1}^m \left( -\frac{z_i Y_*^2}{Z_*} + \frac{k z_i^2 Y_*}{y_i} + 3y_i Y_* - \frac{k z_i Y_*}{y_i} - \frac{y_i Z_* Y_*}{z_i} - y_i^2 - k Z_*^2 - k z_i^2 + 2k Z_* \right. \\
& + 2k y_i Z_* + 2y_i Z_* - k y_i z_i - y_i z_i - \frac{k y_i Z_*^2}{z_i} - \frac{y_i Z_*^2}{z_i} + \frac{k y_i Z_*^2}{Y_*} - \frac{k y_i Z_*^2}{z_i Y_*} \left. \right) \\
& + b_3 \sum_{i=1}^m \left( -2m Y_* Z_* + 2m Z_* y_i + m Y_* z_i - y_i \left( \sum_j z_j \right) - z_i \left( \sum_j y_j \right) \right. \\
& + \frac{1}{2} \frac{z_i}{y_i} \left( \sum_j Y_* y_j \right) + \frac{1}{2} Y_* y_i \left( \sum_j \frac{z_j}{y_j} \right) \\
& + -m Z_*^2 + m \frac{y_i Z_*^2}{Y_*} - z_i \left( \sum_j z_j \right) + \frac{1}{2} \frac{Y_* z_i}{y_i} \left( \sum_j z_j \right) + \frac{1}{2} Y_* z_i \left( \sum_j \frac{z_j}{y_j} \right) \\
& + m Y_* - \frac{1}{2} Y_* y_i \left( \sum_j \frac{1}{y_j} \right) - \frac{1}{2} \frac{Y_*}{y_i} \left( \sum_j y_j \right) \\
& + m Z_* - m \frac{y_i Z_*}{Y_*} + m z_i - \frac{1}{2} Y_* z_i \left( \sum_j \frac{1}{y_j} \right) - \frac{1}{2} \frac{Y_*}{y_i} \left( \sum_j z_j \right) \\
& - m Y_*^2 + 2m Y_* y_i - y_i \left( \sum_j y_j \right) \\
& + (k-1) \left( -m Z_*^2 + m \frac{y_i Z_*^2}{Y_*} - z_i \left( \sum_j z_j \right) + \frac{1}{2} \frac{Y_* z_i}{y_i} \left( \sum_j z_j \right) + \frac{1}{2} Y_* z_i \left( \sum_j \frac{z_j}{y_j} \right) \right. \\
& - m Y_* Z_* + m y_i Z_* + m Y_* z_i - \frac{1}{2} z_i \left( \sum_j y_j \right) - \frac{1}{2} y_i \left( \sum_j z_j \right) \\
& + m Z_* + m z_i - m \frac{y_i Z_*}{Y_*} - \frac{1}{2} Y_* z_i \left( \sum_j \frac{1}{y_j} \right) - \frac{1}{2} \frac{Y_*}{y_i} \left( \sum_j z_j \right) \left. \right) \\
& + Q \left( Y_* + y_i - \frac{y_i Z_*}{z_i} - \frac{Y_* z_i}{Z_*} \right).
\end{aligned}$$

Qui peut se réécrire comme :

$$\begin{aligned}
& \sum_{i=1}^m \left( \left( \frac{g_2 Y_*}{Z_*} - 1 \right) Z_* \left( 2 - \frac{y_i Z_*}{Y_* z_i} - \frac{Y_* z_i}{y_i Z_*} \right) \right. \\
& \left. + b_1 \left( y_i Z_* \left( 2 - \frac{Z_*}{z_i} - \frac{z_i}{Z_*} \right) + Y_* y_i \left( 3 - \frac{y_i}{Y_*} - \frac{Z_*}{z_i} - \frac{Y_* z_i}{y_i Z_*} \right) \right) \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + b_1 k \left( \left( 2 - \frac{y_i Z_*}{Y_* z_i} - \frac{Y_* z_i}{y_i Z_*} \right) (Z_* - Z_* z_i) + \left( 2 - \frac{Z_*}{z_i} - \frac{z_i}{Z_*} \right) (y_i Z_* + Z_* z_i) \right) \\
& + b_3 \left( m Y_* - \frac{1}{2} Y_* y_i \left( \sum_j \frac{1}{y_j} \right) - \frac{1}{2} \frac{Y_*}{y_i} \left( \sum_j y_j \right) \right) \\
& - m Y_*^2 + 2 m Y_* y_i - y_i \left( \sum_j y_j \right) \tag{3.23}
\end{aligned}$$

additionné de :

$$\begin{aligned}
& b_3 \sum_{i=1}^m \left( -2 m Y_* Z_* + 2 m Z_* y_i + m Y_* z_i - y_i \left( \sum_j z_j \right) - z_i \left( \sum_j y_j \right) \right. \\
& + \frac{1}{2} \frac{z_i}{y_i} \left( \sum_j Y_* y_j \right) + \frac{1}{2} Y_* y_i \left( \sum_j \frac{z_j}{y_j} \right) \\
& + -m Z_*^2 + m \frac{y_i Z_*^2}{Y_*} - z_i \left( \sum_j z_j \right) + \frac{1}{2} \frac{Y_* z_i}{y_i} \left( \sum_j z_j \right) + \frac{1}{2} Y_* z_i \left( \sum_j \frac{z_j}{y_j} \right) \\
& + m Z_* - m \frac{y_i Z_*}{Y_*} + m z_i - \frac{1}{2} Y_* z_i \left( \sum_j \frac{1}{y_j} \right) - \frac{1}{2} \frac{Y_*}{y_i} \left( \sum_j z_j \right) \\
& + (k-1) \left( -m Z_*^2 + m \frac{y_i Z_*^2}{Y_*} - z_i \left( \sum_j z_j \right) + \frac{1}{2} \frac{Y_* z_i}{y_i} \left( \sum_j z_j \right) + \frac{1}{2} Y_* z_i \left( \sum_j \frac{z_j}{y_j} \right) \right. \\
& - m Y_* Z_* + m y_i Z_* + m Y_* z_i - \frac{1}{2} z_i \left( \sum_j y_j \right) - \frac{1}{2} y_i \left( \sum_j z_j \right) \\
& + m Z_* + m z_i - m \frac{y_i Z_*}{Y_*} - \frac{1}{2} Y_* z_i \left( \sum_j \frac{1}{y_j} \right) - \frac{1}{2} \frac{Y_*}{y_i} \left( \sum_j z_j \right) \left. \right) \\
& + Q \left( Y_* + y_i - \frac{y_i Z_*}{z_i} - \frac{Y_* z_i}{Z_*} \right) . \tag{3.24}
\end{aligned}$$

La première partie de l'équation, c'est-à-dire l'ensemble de termes (3.23) est strictement négative si  $(y_1, z_1, \dots, y_m, z_m) \neq (Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*)$ . En effet, il est possible de prouver que les fonctions  $f(x) := 2 - x - \frac{1}{x}$  et  $g(x) := 3 - \frac{1}{x} - \frac{1}{y} - xy$  prennent des valeurs strictement négatives lorsque  $x$  (et  $y$  pour la fonction  $g$ )  $\in ]0, +\infty[ \setminus \{1\}$  et sont nulles lorsque  $x$  (et  $y$ , pour la fonction  $g$ ) vaut 1 [K]. Prouvons que les termes de (3.23) qui ne sont pas concernés par cet argument, c'est-à-dire :

$$\sum_{i=1}^m \left( m Y_* - \frac{1}{2} Y_* y_i \left( \sum_{j=1}^m \frac{1}{y_j} \right) - \frac{1}{2} \frac{Y_*}{y_i} \left( \sum_{j=1}^m y_j \right) \right) \tag{3.25}$$

et

$$\sum_{i=1}^m \left( -mY_*^2 + 2mY_*y_i - y_i \left( \sum_{j=1}^m y_j \right) \right) \quad (3.26)$$

ne sont également jamais positifs.

**Proposition 3.3.1.** *La somme (3.25) n'est jamais positive et est nulle en  $P_*$ .*

DÉMONSTRATION.

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^m \left( mY_* - \frac{1}{2}Y_*y_i \left( \sum_{j=1}^m \frac{1}{y_j} \right) - \frac{1}{2} \frac{Y_*}{y_i} \left( \sum_{j=1}^m y_j \right) \right) \\ &= m^2Y_* - \frac{1}{2}Y_* \left( \sum_{i=1}^m y_i \right) \left( \sum_{j=1}^m \frac{1}{y_j} \right) - \frac{1}{2}Y_* \left( \sum_{i=1}^m \frac{1}{y_i} \right) \left( \sum_{j=1}^m y_j \right) \\ &= m^2Y_* - Y_* \left( \sum_{i=1}^m y_i \right) \left( \sum_{j=1}^m \frac{1}{y_j} \right) \end{aligned}$$

qui n'est pas positif si

$$m^2 - \left( \sum_{i=1}^m y_i \right) \left( \sum_{j=1}^m \frac{1}{y_j} \right) \leq 0. \quad (3.27)$$

Or, (3.27) est toujours respectée. Prouvons-le par induction,

Le résultat est clairement vrai pour  $m = 1$ . Admettons le résultat vrai pour

$m = n$  et prouvons que le résultat est alors valable pour  $m = n + 1$  :

$$\begin{aligned} & \left( \frac{1}{y_1} + \frac{1}{y_2} + \dots + \frac{1}{y_n} + \frac{1}{y_{n+1}} \right) (y_1 + y_2 + \dots + y_n + y_{n+1}) \\ &= \left( \frac{1}{y_1} + \frac{1}{y_2} + \dots + \frac{1}{y_n} \right) (y_1 + y_2 + \dots + y_n) \\ &+ y_{n+1} \left( \frac{1}{y_1} + \frac{1}{y_2} + \dots + \frac{1}{y_n} \right) + \frac{1}{y_{n+1}} (y_1 + \dots + y_n) + 1 \end{aligned}$$

qui est plus grand ou égal à

$$n^2 + 1 + \left( \frac{y_1}{y_{n+1}} + \frac{y_{n+1}}{y_1} \right) + \dots + \left( \frac{y_n}{y_{n+1}} + \frac{y_{n+1}}{y_n} \right).$$

Or chaque terme entre parenthèses de l'expression précédente est

plus grand que 2.

On conclut alors que (3.28)

$$\begin{aligned} & \left( \frac{1}{y_1} + \frac{1}{y_2} + \dots + \frac{1}{y_n} + \frac{1}{y_{n+1}} \right) (y_1 + y_2 + \dots + y_n + y_{n+1}) \\ & \geq \\ & n^2 + 1 + 2n = (n + 1)^2 \end{aligned}$$

et (3.25) n'est donc jamais positive. Remarquons que l'expression est nulle en  $(Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*)$ .

□

**Proposition 3.3.2.** *La somme (3.26) n'est jamais positive et est nulle en  $P_*$*

DÉMONSTRATION.

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^m \left( -mY_*^2 + 2mY_*y_i - y_i \left( \sum_{j=1}^m y_j \right) \right) \\ & = -m^2Y_*^2 + 2mY_* \left( \sum_{i=1}^m y_i \right) - \left( \sum_{j=1}^m y_j \right)^2 \end{aligned}$$

en notant  $S = \sum y_j$ , l'expression s'écrit :

$$-m^2Y_*^2 + 2mY_*S - S^2 \tag{3.29}$$

dont la dérivée est nulle si et seulement si

$$S = mY_*.$$

Or la dérivée deuxième de (3.29) par rapport à S est négative. D'où sa valeur maximale en S valant  $mY_*$ , c'est à dire zéro. Remarquons que l'expression (3.29) est nulle au point  $(Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*)$ . □

En conclusion, la somme (3.23) n'est jamais positive et est nulle au point stationnaire  $(Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*)$  seulement.

### 3.3.2.1. Cas $m = 1$

**Théorème 3.3.3.** *Dans le cas  $m = 1$ , la fonction (3.22), où Q prend la valeur  $(\frac{Z_*}{Y_*} + 2Z_*)m + (k - 1)(\frac{Z_*}{Y_*} + Z_*)m$ , est une fonction de Lyapunov atteignant sa valeur minimale en  $(Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*)$ .*

DÉMONSTRATION. Il a été démontré précédemment que la somme (3.23) de la dérivée de la fonction (3.22), n'est jamais positive. Également, cette somme est nulle en  $(Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*)$ . Démontrons maintenant que la somme (3.24) respecte également ces propriétés. Ici, (3.24) prend la forme :

$$\begin{aligned} & \frac{z_1^2 Y_*}{y_1} - \frac{z_1 Y_*}{y_1} - Z_*^2 - z_1^2 + 4y_1 Z_* + 2Z_* - 2y_1 z_1 - \frac{2y_1 Z_*^2}{z_1} + \frac{y_1 Z_*^2}{Y_*} - \frac{y_1 Z_*^2}{z_1 Y_*} \\ & + (k-1) \left( \frac{y_1 Z_*^2}{Y_*} - \frac{y_1 Z_*^2}{Y_* z_1} - \frac{y_1 Z_*^2}{z_1} - Z_*^2 + 2y_1 Z_* + 2Z_* + \frac{Y_* z_1^2}{y_1} - z_1^2 - y_1 z_1 - \frac{Y_* z_1}{y_1} \right) \end{aligned}$$

qui peut s'exprimer comme :

$$\begin{aligned} & (Z_* - Z_* z_1) \left( 2 - \frac{z_1 Y_*}{y_1 Z_*} - \frac{y_1 Z_*}{z_1 Y_*} \right) + (Z_* z_1 + 2y_1 Z_*) \left( 2 - \frac{z_1}{Z_*} - \frac{Z_*}{z_1} \right) \quad (3.30) \\ & + (k-1) \left( (Z_* - Z_* z_1) \left( 2 - \frac{y_1 Z_*}{Y_* z_1} - \frac{Y_* z_1}{y_1 Z_*} \right) + (Z_* z_1 + y_1 Z_*) \left( 2 - \frac{z_1}{Z_*} - \frac{Z_*}{z_1} \right) \right). \end{aligned}$$

On remarque que (3.30) n'est clairement pas positive. En fait, elle est nulle  $\Leftrightarrow y_1 = Y_*$  et  $z_1 = Z_*$ .

□

### 3.3.2.2. Cas général

Les résultats obtenus nous amènent à formuler la conjecture suivante.

**Conjecture :** Pour  $X_* > 1$ ,  $\exists$  une valeur constante  $Q(g_2, c_4, c_2, m, k, b_1, b_3)$  telle que la fonction  $\sum_{j=1}^m (y_j - Y_* \ln y_j) + (1 - \frac{1}{1+c_4} + \frac{1}{g_2} b_1 (Y_* + Z_* + k(Z_* + \frac{Z_*}{Y_*})) + \frac{Q}{g_2} b_3) \sum_{j=1}^m (z_j - Z_* \ln z_j)$  est une fonction de Lyapunov à dérivée nulle en  $P_*$ .

## 3.4. DÉRIVÉES DE $X_*$ EN FONCTION DES PARAMÈTRES

Reconnaissant l'importance de la valeur  $X_*$ , on déterminera ses principales dérivées en fonction des paramètres utilisées lors de la modélisation. L'analyse des prochains résultats est reportée au chapitre suivant. En fonction des paramètres de modélisation :

$$X_* = \frac{(\alpha + \sigma_2) (\alpha + \sigma_4) + \alpha \gamma_2}{p_c p_x ((\alpha + \sigma_4) \nu_1 + \gamma_2 \nu_2) (\kappa + \omega)}, \quad (3.31)$$

d'où on tire les dérivées suivantes :

$$\frac{dX_*}{d\alpha} = \frac{((\alpha + \sigma_4)^2 + \sigma_4 \gamma_2) \nu_1 + \gamma_2 (2\alpha + \sigma_2 + \sigma_4 + \gamma_2) \nu_2}{p_c p_x ((\alpha + \sigma_4) \nu_1 + \gamma_2 \nu_2)^2 (\kappa + \omega)} \quad (3.32)$$

$$\frac{dX_*}{d\sigma_2} = \frac{\alpha + \sigma_4}{(\alpha \nu_1 + \sigma_4 \nu_1 + \gamma_2 \nu_2) (\kappa p_c p_x + p_c p_x \omega)} \quad (3.33)$$

$$\frac{dX_*}{d\sigma_4} = \frac{-(\alpha \gamma_2 \nu_1) + (\alpha + \sigma_2) \gamma_2 \nu_2}{p_c p_x ((\alpha + \sigma_4) \nu_1 + \gamma_2 \nu_2)^2 (\kappa + \omega)} \quad (3.34)$$

$$\frac{dX_*}{d\gamma_2} = \frac{(\alpha + \sigma_4) (\alpha \nu_1 - (\alpha + \sigma_2) \nu_2)}{p_c p_x ((\alpha + \sigma_4) \nu_1 + \gamma_2 \nu_2)^2 (\kappa + \omega)} \quad (3.35)$$

$$\frac{dX_*}{d\kappa} = \frac{dX_*}{d\omega} = -\frac{(\alpha + \sigma_2) (\alpha + \sigma_4) + \alpha \gamma_2}{p_c p_x ((\alpha + \sigma_4) \nu_1 + \gamma_2 \nu_2) (\kappa + \omega)^2} \quad (3.36)$$

$$\frac{dX_*}{dp_c} = -\frac{(\alpha + \sigma_2) (\alpha + \sigma_4) + \alpha \gamma_2}{p_c^2 p_x ((\alpha + \sigma_4) \nu_1 + \gamma_2 \nu_2) (\kappa + \omega)} \quad (3.37)$$

$$\frac{dX_*}{dp_x} = -\frac{(\alpha + \sigma_2) (\alpha + \sigma_4) + \alpha \gamma_2}{p_c p_x^2 ((\alpha + \sigma_4) \nu_1 + \gamma_2 \nu_2) (\kappa + \omega)} \quad (3.38)$$

$$\frac{dX_*}{d\nu_1} = \frac{(\alpha + \sigma_4) (-(\alpha + \sigma_2) (\alpha + \sigma_4) - \alpha \gamma_2)}{p_c p_x ((\alpha + \sigma_4) \nu_1 + \gamma_2 \nu_2)^2 (\kappa + \omega)} \quad (3.39)$$

$$\frac{dX_*}{d\nu_2} = \frac{\gamma_2 (-(\alpha + \sigma_2) (\alpha + \sigma_4) - \alpha \gamma_2)}{p_c p_x ((\alpha + \sigma_4) \nu_1 + \gamma_2 \nu_2)^2 (\kappa + \omega)} \quad (3.40)$$

Remarquons que (3.32), (3.33) et (3.34) ( $\nu_2 > \nu_1$ ) sont positives alors que le reste des dérivées sont négatives.

**Remarque 3.4.1.** *Tous les calculs de cette section ont été vérifiés par l'outil symbolique Mathematica.*

# Chapitre 4

---

## DISCUSSION

### 4.1. PARAMÈTRES CLÉS

Lorsque la modélisation déterministe s'applique (ce que l'on suppose dans les prochains propos), l'analyse précédente suggère que deux valeurs sont d'importances capitales. La première de ces valeurs a été notée  $X_*$  et vaut  $\frac{(1+c_2)(1+c_4)+g_2}{(1+c_4+g_2k)(b_1+b_3m)}$ . On notera  $\Gamma$  le regroupement de paramètres  $\frac{g_2}{1+c_4+g_2}$ , deuxième valeur clé du modèle déterministe. En effet, à eux-seuls,  $X_*$  et  $\Gamma$  déterminent l'état d'équilibre asymptotique du système entier. Plus précisément, la connaissance de ces deux valeurs permet de connaître les proportions asymptotiques de porcs susceptibles, colonisés et colonisés amplifiés dans la ferme.

En effet, le modèle prédit l'absence asymptotique de résistance au sein de la ferme si  $X_*$  est plus grand que l'unité. Notons que ce résultat est indépendant du nombre initial d'animaux colonisés par de tels microorganismes. Par contre, si  $X_*$  surpasse cette valeur cruciale et si au départ il y avait présence d'au moins un animal colonisé, on assistera à une situation différente; la proportion asymptotique d'animaux colonisés sera non-nulle (elle aura pour valeur  $1-X_*$ ). Seulement le cas particulier d'absence initiale de résistance implique la continuité d'une telle situation à longue échéance. Ceci rappelle que dans le modèle, aucune mutation génétique n'est considérée.

Concernant la valeur  $\Gamma$ , son importance émerge lorsque la valeur de  $X_*$  est plus petite que 1. Dans ce cas, elle représente la proportion asymptotique de porcs colonisés dont la population bactérienne résistante a été amplifiée. Ainsi,

les paramètres  $\gamma_2$  et  $\sigma_4$  sont les quantités les plus importantes en ce qui concerne l'amplification de la colonisation.

## 4.2. PRÉVENTION

L'objectif préventif de la présente étude consiste à minimiser le nombre de cas d'amplification de la résistance. Mathématiquement, ceci correspond (à long terme) à réduire la quantité  $Z_* = \Gamma(1 - X_*)$ . Afin d'établir une base à la prévention, on examinera la variation des quantités clés en fonction des paramètres de la modélisation.

Concernant  $X_*$ , l'augmentation de sa valeur est souhaitable. Or, le signe de la variation de  $X_*$  en fonction des paramètres suit qualitativement l'intuition, comme en témoigne les résultats du chapitre précédent. En effet, pour éviter la contagion, il est préférable d'éviter que le nombre de foyers de bactéries pouvant contenir des microorganismes résistants soit grand ( $\kappa$  et  $\omega$ ). De même, la diminution des paramètres  $p_x$ ,  $p_c$ ,  $\nu_1$  et  $\nu_2$  représente des contacts moins contagieux, donc moins de colonisations subséquentes. Une augmentation de la fréquence d'abatage par porc, quant à elle, est difficilement envisageable, puisqu'elle correspond à abattre des porcs plus jeunes. Quant aux paramètres  $\sigma_2$  et  $\sigma_4$ , il est clair qu'une augmentation de la fréquence d'élimination des populations résistantes est désirable. Finalement, une augmentation de la fréquence d'amplification  $\gamma_2$  implique, comme on pourrait facilement s'y attendre, une augmentation du nombre de porcs colonisés. En ce qui concerne  $\Gamma$ , c'est plutôt une diminution de sa valeur qui est désirable. Encore une fois, le signe de la variation de cette quantité en fonction des paramètres suit l'intuition. Ainsi, le modèle (lorsqu'applicable) apporte de l'assurance quant à ce qui est souhaitable pour diminuer les cas d'amplifications de résistance et arbore dans le sens de la plupart des études effectuées afin de formuler des stratégies. Par contre, il n'apporte pas de nouvelle information qualitative concernant la prévention.

Malheureusement, une des qualités que peut apporter la modélisation, soit son potentiel à quantifier l'effet d'une altération, ne peut pour l'instant, être étudiée.

En effet, il est difficile avec les présentes connaissances d'établir des valeurs précises des précédents paramètres et, par conséquent, tout autant difficile d'évaluer l'ampleur de la variation des paramètres en fonction de stratégies envisageables. Il est espéré que l'avancement des connaissances apportera confirmation et, possiblement, une utilité quantitative au modèle.

### 4.3. RÉSULTATS DE SIMULATIONS

Dans cette section, nous présentons graphiquement des résultats de quelques simulations numériques de deux modèles : la représentation déterministe uniforme ainsi que son homologue stochastique (même situation, mêmes paramètres). Les résultats du modèle déterministe proviennent de simulations d'équations différentielles effectuées à l'aide du logiciel Matlab ; celui-ci a également permis d'obtenir les résultats du modèle stochastique.

Notons qu'une multitude de simulations ont été effectuées pour les deux modèles et que seule une petite partie d'entre elles est présentée. Par contre, la discussion accompagnant les graphiques relève de l'ensemble des simulations effectuées. Notons également que les valeurs des paramètres utilisés n'ont pas de prétention au réalisme, mais visent simplement à illustrer les résultats *typiques* des simulations.

Afin d'identifier les différentes expériences numériques, on utilisera des notations identifiant les paramètres utilisés ainsi que les conditions initiales. Ainsi, on nommera P1, P2 et P3 les trois ensembles de paramètres. De même, on aura recours à C1 et C2 pour désigner les ensembles de conditions initiales. Voici donc ces ensembles avec leurs appellations :

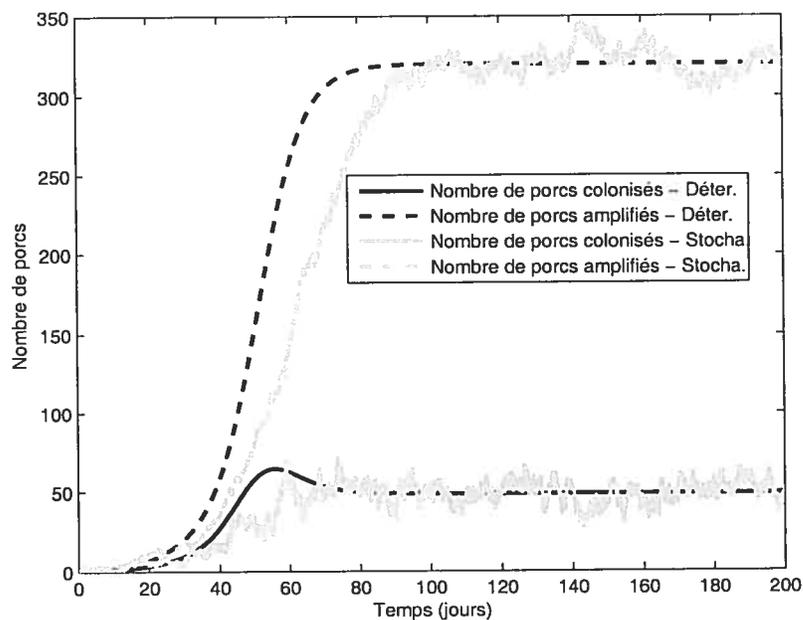
$$P1 = \left\{ \begin{array}{lll} n = 20, & m = 20, & \alpha = 1/350, \\ \nu_1 = 0.025, & \nu_2 = 0.15, & \omega = 10, \\ \kappa = 1, & \sigma_2 = 1/7, & \sigma_4 = 1/21, \\ \gamma_2 = 1/3, & p_x = 0.75, & p_c = 0.25 \end{array} \right\}$$

$$\begin{aligned}
P2 &= \left\{ \begin{array}{l} n = 20, \quad m = 20, \quad \alpha = 1/350, \\ \nu_1 = 0.025, \quad \nu_2 = 0.15, \quad \omega = 10, \\ \kappa = 1, \quad \sigma_2 = 1/7, \quad \sigma_4 = 1/21, \\ \gamma_2 = 1/3, \quad p_x = 0.5, \quad p_c = 0.025 \end{array} \right\} \\
P3 &= \left\{ \begin{array}{l} n = 8, \quad m = 12, \quad \alpha = 1/350, \\ \nu_1 = 0.025, \quad \nu_2 = 0.15, \quad \omega = 10, \\ \kappa = 1, \quad \sigma_2 = 1/7, \quad \sigma_4 = 1/21, \\ \gamma_2 = 1/3, \quad p_x = 0.75, \quad p_c = 0.25 \end{array} \right\} \\
C1 &= \left\{ \begin{array}{l} S_1 = 0, \quad Y_1 = 1, \quad Z_1 = 0, \\ S_2 = 0, \quad Y_2 = 0, \quad Z_2 = 0, \\ \dots \\ S_m = 0, \quad Y_m = 0, \quad Z_m = 0 \end{array} \right\} \\
C2 &= \left\{ \begin{array}{l} S_1 = n/4, \quad Y_1 = n/2, \quad Z_1 = n/4, \\ S_2 = n/4, \quad Y_2 = n/2, \quad Z_2 = n/4, \\ \dots \\ S_m = n/4, \quad Y_m = n/2, \quad Z_m = n/4 \end{array} \right\}
\end{aligned}$$

Avant d'examiner les résultats, faisons une remarque générale : le nombre de conclusions que l'on peut tirer concernant les simulations numériques est grandement amoindri par le fait que les valeurs des paramètres n'ont pas été suggérées ou évaluées expérimentalement. Ainsi, l'échelle de temps, en jours, avant que se produise tel ou tel autre phénomène n'est pas significative. En conséquence, en ce qui concerne les courbes déterministes, les seules conclusions que l'on peut tirer concerne la forme générale de ces courbes et la valeur de convergence du nombre de colonisés et de colonisés amplifiés. Quant aux résultats stochastiques, les conclusions sont à nouveau limitées. On ne pourra discuter que de la valeur moyenne asymptotique et de comparaisons entre les résultats obtenus et la prévision déterministe.

Dans la première expérience numérique, dont les résultats sont présentés sur la Figure (4.1), les conditions initiales représentent l'émergence de mutants résistants dans la flore bactérienne d'un porc de la ferme. Par ailleurs, on peut faire

FIG. 4.1. Simulation de l'évolution de résistance chez le porc de ferme - paramètres P1, conditions C1 - Expérience numérique 1



une première remarque quant à la forme des courbes : il se peut que le nombre de colonisés simplement, de colonisés amplifiés de même que la somme de ces deux valeurs, croisent leur valeur d'équilibre et qu'ensuite leur variation dans le temps change de signe pour à nouveau tendre vers ce point. Ce genre de phénomène ne s'observe pas dans les modèles épidémiologiques les plus simples. Ici, la raison de la possibilité d'un tel comportement consiste en la présence de deux niveaux de colonisations. Dans quel genre de situation un tel phénomène se produit-il ? Une étude générale pour connaître les conditions nécessaires et suffisantes à l'avenue du phénomène n'est malheureusement pas question facile. Par contre, on peut se convaincre de la possibilité des phénomènes par quelques exemples. En effet, si  $X_*$  est plus petit que 1 et que le nombre de porcs susceptibles dans la ferme équivaut à  $X_*nm$ , cette quantité diminuera si le nombre de colonisés amplifiés vaut  $nm(1 - X_*)$  (conséquentment le nombre de colonisés vaut 0). Dans ce cas,

pour chaque  $i$  :

$$\dot{s}_i = -(b_1(y_i + kz_i) + b_3 \sum_{i=1}^m (y_i + kz_i))x_i + 1 - x_i + c_2 y_i$$

$\Rightarrow$

$$\dot{s}_i|_{x_i=X_*, z_i=Y_*+Z_*} = (b_1 + b_3 m)k(Y_* + Z_*)X_* + 1 - X_*$$

$\neq$  (pour la plupart des paramètres)

$$\begin{aligned} \dot{s}_i|_{x_i=X_*, y_i=Y_*, z_i=Z_*} &= (b_1(Y_* + kZ_*) + b_3 m(Y_* + kZ_*))X_* + 1 - X_* + c_2 Y_* \\ &= 0 \end{aligned}$$

Aussi, on admettra que la situation contraire est possible, notamment lorsque  $y_i = Y_* + Z_*$ . Donc, dans les cas où s'applique le modèle, une mesure indiquant la croissance où la décroissance du nombre de susceptibles, colonisés ou d'amplifiés n'indique pas que la valeur asymptotique prévue ira dans ce sens. De plus, si un comportement est modifié (changement des valeurs de paramètres) ces mesures n'indiquent pas nécessairement une détérioration ou une amélioration de la situation. Pour mieux connaître le comportement global, l'analyse sur la fonction de Lyapunov doit être complétée.

FIG. 4.2. Simulation de l'évolution de résistance chez le porc de ferme - paramètres P1, conditions C2 - Expérience numérique 2

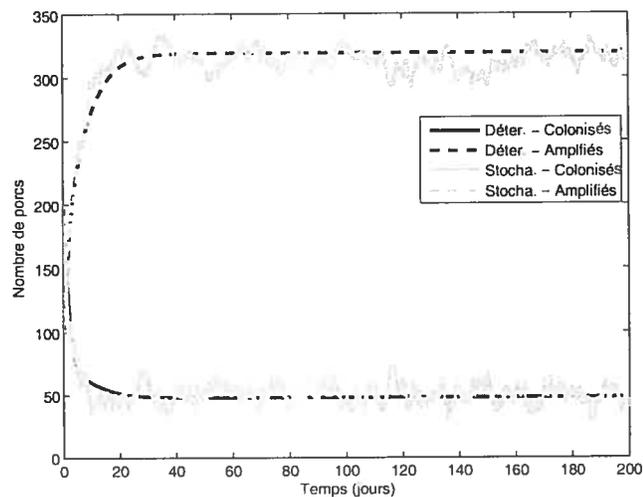
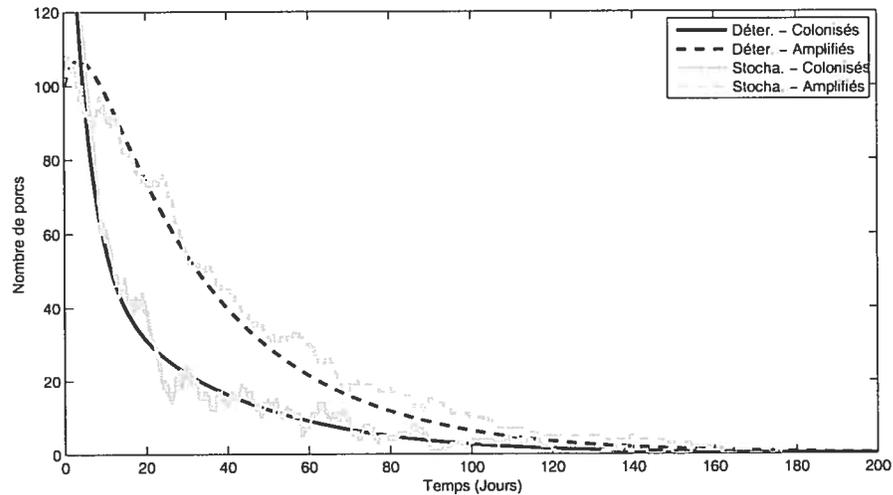


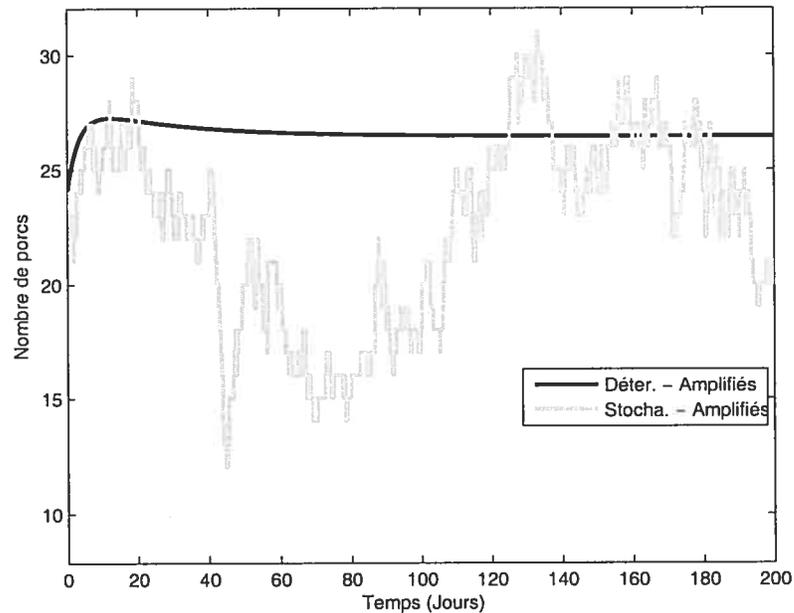
FIG. 4.3. Simulation de l'évolution de résistance chez le porc de ferme - paramètres P2, conditions C2 - Expérience numérique 3



Il peut être facilement vérifié que les valeurs asymptotiques du nombre de colonisés et de colonisés amplifiés prévues par l'analyse mathématique correspondent bien aux résultats asymptotiques de la première expérience. C'est aussi le cas pour les expériences 2 et 3 dont les résultats sont présentés en Figure (4.2) et Figure (4.3).

Examinons les résultats des expériences stochastiques. On remarque que lors des trois premières expériences les résultats asymptotiques stochastiques affichent, en moyenne, la même valeur que la prévision déterministe. Par contre, en ce qui concerne l'expérience 4, présentée à la Figure (4.4), les résultats sont moins clairs. Lors de cette expérience, le nombre de porcs par enclos est relativement petit (12),

FIG. 4.4. Simulation de l'évolution de résistance chez le porc de ferme (amplifiés) - paramètres P3, conditions C2 - Expérience numérique 4



tout comme le nombre d'enclos (8), ce qui peut expliquer la divergence. En effet, on se souvient du chapitre discutant des principales modélisations en épidémiologie, que le champ d'application de modèle déterministe réside en des situations à populations élevées, afin que la valeur moyenne soit un bon prédicteur.

D'autre part, lors de plusieurs expériences numériques, on a remarqué un autre phénomène typique des modèles épidémiologiques classiques, la probabilité qu'éventuellement, tous les porcs soient exempts de microorganismes résistants, même lorsque la valeur de  $X_*$  est plus petite que 1. De tels résultats ne sont pas présentés ici par souci d'intérêt du lecteur, il ne s'y passe rien ! Par contre, pour connaître les probabilités exactes d'éventualité d'une telle disparition de la résistance, une étude analytique serait nécessaire.

#### 4.4. COMPARAISON DES MODÈLES : AVANTAGES ET DÉSAVANTAGES

Rappelons d'abord les approximations et hypothèses employées lors de la formulation des modèles. Pour des raisons qui seront claires un peu plus loin, on les a regroupées en trois tableaux. Chacun de ces regroupements nous a permis de formuler les modèles discutés dans ce texte. On remarque que le Tableau (1) décrit l'ensemble des approximations ayant permis la formulation stochastique générale. Si l'on y ajoute les éléments du Tableau (2), l'ensemble nous permet de formuler le modèle stochastique uniforme. Finalement, avec l'ajout des approximations du Tableau (3), on obtient le modèle déterministe. Le modèle stochastique général, comme son nom l'indique, possède l'avantage de pouvoir s'appliquer à beaucoup de situations. Entre autre, il permet, si l'on en connaît les implications sur la valeur des paramètres, de simuler une situation où les porcs ont différents accès à la nourriture, donc aux antibiotiques. En contre-partie, le nombre d'approximations auquel il faut faire appel reste relativement grand et, malgré tout, l'étude analytique de ce modèle s'avère ardue ; le seul recours présent à l'étude de la dynamique correspond à la simulation numérique. Or, pour se faire, tous les paramètres doivent être connus. Comme le nombre de tels paramètres est énorme, et vue la difficulté d'évaluer les paramètres, il serait présentement ambitieux d'arriver à quelque conclusion depuis un ensemble de simulations.

Le modèle stochastique uniforme, quant à lui, possède l'avantage de réduire le nombre de ces paramètres, malgré qu'ils soient toujours en nombre élevé. Un tel modèle perd de la généralité, il suppose un accès uniforme des porcs à la nourriture. On s'attend aussi à ce que l'étude analytique soit ardue [B], mais probablement utile. D'ailleurs, l'approximation de l'expression d'une probabilité exponentielle par une valeur proportionnelle à  $\Delta t$  a été effectuée dans le but d'une étude analytique future.

Si l'on maintient nos approximations et que le nombre de porcs et d'enclos est suffisamment grand, il est avantageux de référer au modèle déterministe. En effet, un tel modèle possède l'utile caractéristique de faire appel à la théorie des équations différentielles non-linéaires. Sans pour autant être simple à étudier, un travail analytique est possible, comme on a pu le constater, et permet d'obtenir

TAB. 1. Premier tableau d'approximations et hypothèses

· Le nombre de porcs par enclos, ainsi que le nombre d'enclos, ne changent pas avec le temps
· Tout porc de A jours est mené à l'abattoir
· Un porc mené à l'abattoir est immédiatement remplacé par un jeune porc colonisé par des bactéries sans résistance seulement
· Un seul type bactérien résistant est étudié
· Un seul foyer de bactéries commensales de l'hôte est considéré
· La probabilité que des mutations génétiques fournissent aux bactéries un niveau supérieur de résistance à l'antimicrobien est considéré nul pour tout intervalle de temps
· Le niveau de résistance est le même pour toutes les populations bactériennes résistantes, à temps fixé (coût en adaptabilité grand)
· L'écart dans l'ampleur des colonisations des différents porcs de même catégorie (colonisés, colonisés amplifiés) est suffisamment faible pour permettre une telle discrétisation
· Le nombre de foyers locaux et extérieurs de bactéries, à l'intérieur de chaque enclos, sont des constantes dans le temps, de même que le nombre de tels contacts avec les porcs
· Les probabilités de contacts entre un porc et une source bactérienne sont les mêmes pour tout porc du même enclos
· Il n'y a aucune affluence de gènes de résistance depuis l'extérieur de la ferme
· Tout contact entre un porc et un foyer local ou extérieur de bactéries implique une source bactérienne récemment émise (permet d'approcher la proportion du nombre de telles sources qui contiennent des mutants résistants par une valeur dépendant du moment présent)
· L'intervalle de temps, avant que se produise un processus collectif où individuel est un processus avec absence de mémoire (ne dépend pas des temps ultérieurs)

TAB. 2. Deuxième tableau d'approximations et hypothèses

· Tout enclos est occupé par le même nombre de porc,
· La phase d'exposition est une phase transitoire rapide,
· Les paramètres $\sigma_2$ , $\sigma_4$ , $\gamma_2$ , $\omega$ , $\kappa$ sont uniformes à travers toute la ferme,
· La quantité de temps s'écoulant entre l'événement «un porc de l'enclos $i$ est mené à l'abattoir» et l'événement «un second porc de cet enclos est mené à l'abattoir» se modélise par une variable aléatoire exponentielle de paramètre $\alpha$

TAB. 3. Troisième tableau d'approximations et hypothèses

· Le nombre de porcs par enclos est grand
· Le nombre d'enclos est grand

bon nombre de renseignements sur la dynamique dans ce cas particulier. Par contre, le nombre de paramètres reste suffisamment élevé pour rendre l'analyse par les méthodes classiques particulièrement fastidieuse. De plus, on peut se demander si un tel modèle s'applique en général, étant donné que l'on sait que règne une hiérarchie au sein de chaque regroupement de porcs et que, notamment, les porcs dominés ont un différent accès à la nourriture par rapport aux porcs soumis. Un remaniement de ce modèle, pour inclure cette particularité, serait souhaitable.

#### 4.5. ÉVALUATION DES PARAMÈTRES : LACUNES ET AVENUES EN-VISAGEABLES

Il a été souligné à maintes reprises le besoin d'évaluer les paramètres de la modélisation afin de mettre les modèles à l'épreuve et possiblement effectuer des prédictions. C'est pourquoi, dans cette section, on discutera des possibles moyens d'évaluer les paramètres correspondant aux deux niveaux de phénomènes qui ont été modélisés : le niveau collectif, concerné par la transmission de bactéries, et le niveau individuel, préoccupé par l'évolution bactérienne chez l'hôte porcin. Pour y arriver, il est nécessaire d'obtenir des données biologiques concernant la dynamique modélisée ou d'user de modèles éprouvés appropriés.

Au niveau individuel, la plupart des études se concentrent, pour des raisons évidentes, sur les bactéries pathogènes. Comme ils impliquent une réaction immunitaire sérieuse de l'hôte et qu'ils n'impliquent qu'une seule population bactérienne (le pathogène en question), l'évolution d'une telle population à l'intérieur ou sur l'hôte est peu comparable à la colonisation par populations commensales (réaction immunitaire plus légère, compétition entre microbes de la flore etc.). De plus, beaucoup d'études ne considèrent pas l'interaction bactéries-bactéries, mais seulement l'interaction hôte-bactérie. Concernant la nature des bactéries à l'intérieur d'un foyer de bactéries commensales, beaucoup des données relevées sont de nature statique et ne sont pas nécessairement représentatives (échantillon de matière fécale pour approximer la flore de l'intestin) sans oublier qu'ils ne considèrent pas, pour la plupart, la présence d'antibiotiques.

En contre-partie, des modèles sont présentement formulés concernant les biofilms. En effet, il semblerait que beaucoup de populations bactériennes commensales de l'intestin adoptent cette structure particulière. Ainsi, la modélisation de la formation et de l'évolution de biofilms pourrait s'avérer une amorce à l'étude des populations bactériennes dans le milieu intestinal. Entre autre, la formation de biofilms est étudiée en fonction de facteurs tels que la disponibilité de surface, le flot de nutriments et des facteurs environnementaux comme le pH et le taux d'oxygène [PL]. Or, un tel phénomène est en lien direct avec la probabilité de colonisation ( $p_c$ ) par des bactéries pionnières sur une surface submergée dans un environnement particulier (tel l'intestin) présentant une résistance plus ou moins grande à la colonisation (disponibilité de surface), tel que discuté dans le présent modèle. La *très importante question* de diffusion d'antibiotiques à l'intérieur de biofilms est également sujet d'études, phénomène créant un gradient de concentration en fonction de la profondeur du biofilm en question et, conséquemment, augmente la possibilité d'émergence d'une région où la concentration d'antibiotique a pénétré la fenêtre sélective. En conséquence, une modélisation semblable permettrait d'approcher les valeurs de fréquence de sélection ( $\gamma_2$ ) en fonction des concentrations d'antibiotique anticipées par la pharmacocinétique. Malheureusement, pour l'instant, seul des groupuscules de telles communautés sont considérés,

de sorte que peu d'informations concernant les interactions, la diffusion et la croissance d'une communauté cible (par exemple un type bactérien résistant), dans un milieu où résident de multiples autres communautés bactériennes ( $\sigma_2, \sigma_4$ ), sont disponibles. Or, cette généralisation serait très utile afin d'approcher la valeur de beaucoup de paramètres reliés à la colonisation.

Au niveau collectif, certains paramètres peuvent être déterminés avec une plus grande aisance. En effet, le nombre de porcs par enclos, le nombre d'enclos, et la production fermière ( $n, m, \alpha$ ) se mesurent facilement. Par contre, il est plus difficile d'évaluer les fréquences de contacts ( $\kappa, \omega, \nu_1$  et  $\nu_2$ ) avec des sources de bactéries résistantes et autant peu aisé d'évaluer le nombre de tels contacts qui se fraient un chemin jusqu'au foyer commensal étudié ( $p_x$ ). Dans la littérature, la plupart des études épidémiologiques évaluent ces valeurs par des données recensées sur le phénomène qu'ils modélisent. On songe qu'il soit possible d'évaluer les paramètres de transmission de manière comparable. Or, pour se faire, des données d'expériences étudiant la transmission de bactéries commensales, dans la situation qui nous concerne, sont nécessaires.

## CONCLUSION

---

On a formulé trois modèles permettant d'étudier la dynamique de colonisation de porcs d'élevage aux bactéries résistantes. Le modèle stochastique général possède le plus large champ d'applicabilité mais nécessite la connaissance de beaucoup de variables. De plus, on s'attend à ce que l'analyse mathématique de ce modèle soit particulièrement ardue.

Ensuite découle le modèle stochastique uniforme où l'on admet que beaucoup de variables du modèle général attribuées aux porcs deviennent des paramètres uniformément distribués. Des simulations ont été effectuées considérant une plage relativement restreinte de valeurs. Certaines de ces simulations ont dévoilé un comportement asymptotique semblable au modèle déterministe dans certaines simulations. Il était alors nécessaire que le nombre de porcs et d'enclos soient suffisamment élevés. Par contre, cette condition n'est pas suffisante, puisqu'il arrive que le modèle déterministe prédise la présence de résistance et que l'expérience numérique stochastique résulte en absence de résistance. Aucune évaluation analytique du modèle n'a été réalisée.

Finalement, le modèle déterministe est le modèle le plus simple, de champ d'applicabilité plus limité, et aussi le plus étudié du présent mémoire. Il fait appel à des simplifications importantes qui permettent l'utilisation d'équations différentielles dans la formulation. Des améliorations pourraient être apportées afin d'inclure l'influence d'une hiérarchie entre animaux pour l'accès à la nourriture (antibiotiques). On a pu déterminer la stabilité locale des points d'équilibres  $(0, 0, 0, \dots, 0)$  et  $(Y_*, Z_*, Y_*, Z_*, \dots, Y_*, Z_*)$ . De plus, la stabilité globale d'une partie de l'espace des paramètres (lorsque  $X_* > 1$ ) a été montrée. Par contre, on n'a pu que conjecturer de la stabilité globale pour le reste de l'espace des

paramètres. En considérant la conjecture, on a pu interpréter des résultats analytiques, les regroupements clés de paramètres. Du point de vue préventif, les résultats suivent qualitativement l'intuition. Par contre, pour tester le modèle et possiblement utiliser son potentiel quantitatif, de nouvelles connaissances sont nécessaires. Heureusement, beaucoup d'efforts sont fournis afin de comprendre la dynamique bactérienne. La modélisation de biofilms représente, en ce sens, un espoir marqué de compréhension.

## BIBLIOGRAPHIE

---

- [AB] Linda J. S. Allen et Amy M. Burgin, Comparison of deterministic and stochastic SIS and SIR models in discrete time, *Mathematical Biosciences* **163**, 1-33 (2000) .
- [AD] J. Arino et P. van den Driessche, The basic reproduction number in a multi-city compartmental epidemic model, *Mathematical Population Studies* **10**, 175-193 (2003) .
- [AWA] D. J. Austin, N. J. White et R. M. Anderson, The Dynamics of Drug Action on the Within-host Population Growth of Infectious Agents : Melding Pharmacokinetics with Pathogen Population Dynamics, *Journal of theor. Biol.* **194**, 313-339 (1998) .
- [B] N. T. J. Bailey, *The Mathematical Theory of Infectious Disease*, 2ième édition, Macmillan, New York, 1975 .
- [BN] F. Baquero, M. C. Negri et al., The antibiotic selective process : concentration-specific amplification of low-level resistant populations, In : D. Chadwick and J. Goode, *Antibiotic resistance : origins, evolution, selection and spread*, John Wiley & Sons, Toronto, 1997, 93-111 .
- [BB] Eugénie Bergogne-Bérézin, Jean-Marie Brogard et al., *Bases biologiques de l'antibiothérapie*, Masson, Paris, 1999 .
- [BC] Fred Brauer et Carlos Castillo-Chávez, *Mathematical models in population biology and epidemiology*, Springer, New York, 2001 .
- [DV] R. Dickman et R. Vidigal, Quasi-stationary distributions for stochastic processes with an absorbing state, *Journal of physics A : Mathematical and general* **35**, 1147-1166 (2002) .
- [DB] B.S. Drasar et P.A. Barrow, *Intestinal microbiology*, Washington D.C., American Society for Microbiology, 1985 .

- [GB] R. H. Gustafson et R. E. Bowen, Antibiotic use in animal agriculture (REVIEW), *Journal of Applied Microbiology* **83**, 531-541 (1997) .
- [K] A. Korobeinikov, Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS epidemic models, *Mathematical Medecine and Biology* **21**, 75-83 (2003)
- [LBL] M. Lipsitch, C. T. Bergstrom and B. R. Levin, The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals : Paradoxes and prescriptions, *PNAS* **97**, 1938-1943 (2000) .
- [LL] M. Lipsitch et B. R. Levin, The within-host population dynamics of antibacterial chemotherapy : conditions for the evolution of resistance, In : D. Chadwick and J. Goode, *Antibiotic resistance : origins, evolution, selection and spread*, John Wiley & Sons, Toronto, 1997, p112-130 .
- [PL] C. Picioreanu et M.C.M. van Loosdrecht, Use of mathematical modelling to study biofilm development and morphology, [http://www.biofilms.bt.tudelft.nl/pdf/2002\\_Book\\_IrelandIWA.pdf](http://www.biofilms.bt.tudelft.nl/pdf/2002_Book_IrelandIWA.pdf) (Consulté le 18 décembre 2005) .
- [P] Lawrence Perko, *Differential Equations and Dynamical Systems*, 3ième édition, Springer-Verlag, New York, 2001 .
- [S] D. L. Smith et al., Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria, *PNAS* **99**, 6434-6439 (2002) .
- [SS] Henning Sorum et Marianne Sunde, Resistance to antibiotics in the normal flora of animals, *Vet. Res.* **32**, 227-241 (2001) .
- [T] J. Tournut, La flore digestive du porc, ses variations, In : *Les Infections microbiennes intestinales chez le porc : 26 juin 1991*, École nationale vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France, 1991 .
- [VC] E.J. Vollaard et H. A. L. Clasener, Colonization Resistance, *Antimicrobial agents and chemotherapy* **38**, 409-414 (1994) .
- [W] D. J. Watts, *Small Worlds*, Princeton University Press, Princeton, 2003 .