



Université Claude Bernard



Université Claude Bernard Lyon 1 (*ucbl*)
Villeurbanne
Rhône-Alpes-France

MATHÉMATIQUES APPLIQUÉES

PROJET DE SYSTÈMES DYNAMIQUES

Pour obtenir le diplôme de Master 1 en :
Mathématiques Appliquées : statistique

Présentée et soutenue par :

GAYE Alioune et KALY Bauvary

**Modélisation de l'effet de la leptine et de la
résistance à la leptine**

Projet encadré dirigée par : PUJO-MENJOUET Laurent

Soutenue le 27 avril 2021

Table des matières

0.1	Introduction	3
0.1.1	Objectif	3
0.1.2	Contexte	3
0.1.3	La leptine	4
0.2	Modèles d'études sur la leptine	7
0.2.1	Modèle mathématique sur la résistance à la leptine	7
0.3	Étude de la stabilité du système (13)	12
0.3.1	Recherche des équilibres du système	12
0.3.2	Stabilité des équilibres	15
0.3.3	Consommation alimentaire variable	16
0.3.4	Simulations	17
0.4	Conclusion	19

0.1 Introduction

0.1.1 Objectif

L'objectif de ce travail est de comprendre comment la résistance à la leptine se manifesterait, en étudiant le développement de cette résistance et son influence sur la prise alimentaire.

0.1.2 Contexte

Réguler la prise alimentaire et la dépense énergétique permet en général de limiter d'importants changements du poids corporel. Différentes hormones (leptine, ghréline, insuline) et nutriments sont impliqués dans cette régulation.

La résistance à la leptine (souvent associée à l'obésité) limite la régulation de la prise alimentaire [3].

La modélisation mathématique de la dynamique du poids contribue en particulier à une meilleure compréhension des mécanismes de régulation (notamment chez l'humain).

Cependant, les régulations hormonales sont largement ignorées dans les modèles existants.

Dans cette étude nous introduisons un modèle de régulation hormonale du poids composé d'équations différentielles non linéaires.

Ce modèle décrit le développement de la résistance à la leptine et prend en compte la régulation de la prise alimentaire par la leptine et ses récepteurs et la dépense énergétique (expérience appliquée chez les souris, voir [1]).

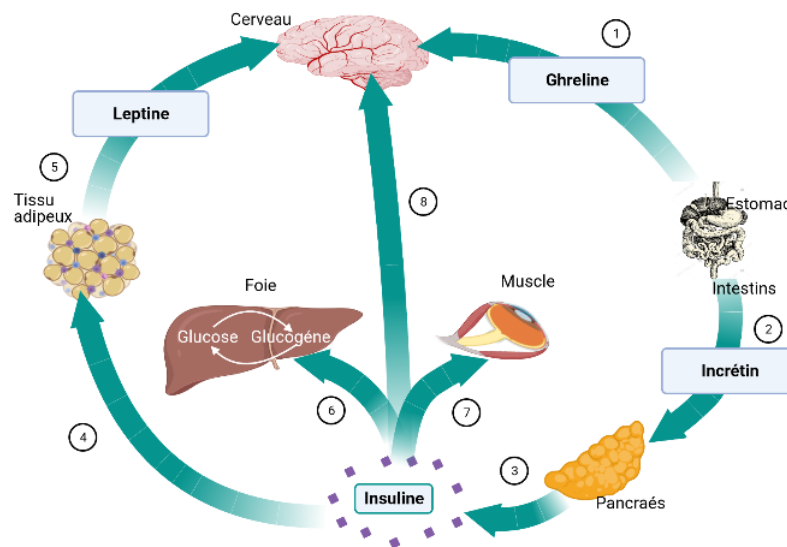


FIGURE 1 – Différentes hormones intervenant dans la cycle alimentaire (appétit et la faim).

Commentaire de la figure (voir fig 1)

Dans ① on a la Ghreline, appelée hormone de la faim, est produite par l'estomac, et elle a pour rôle de stimuler la prise alimentaire. Quand on a faim, l'estomac sécrète de la ghréline. Cette hormone transite, par sang, jusqu'au cerveau, où les neurones envoient des signaux à l'hypothalamus indiquant que le corps a faim de façon à inciter à la prise de nourriture. Lorsque l'estomac se remplit, le taux de ghréline décroît, à l'inverse de la Leptine ⑤ qui, contrôle l'effet de satiété (voir 4).

Concernant l'Insuline, c'est une hormone polypeptidique fabriquée par les cellules β des îlots

de Langerhans dans le pancréas ③, c'est l'hormone chargée de rééquilibrer le taux de sucre dans le sang ; elle est hypoglycémiante (diminue le taux de sucre sanguin). Elle agit juste dans le cerveau ⑧ en particulier sur certains neurone de l'hypothalamus qui émettent une substance bloquant l'action des neurones responsables de la satiété. Lorsque la glycémie augmente un peu trop suite à la consommation de produits riches en sucre, c'est l'insuline qui est chargée de transporter ce sucre excédentaire vers les Tissus musculaires sous forme de glycogène ⑦ , du foie sous forme de glycogène toujours ⑥ mais aussi des tissus adipeux (réserves graisseuses du corps) sous forme de triglycérides (graisses) ④.

Hormones	Production	Fonctions
Ghreline	estomac (dépend de l'apport alimentaire)	-orexigène
Insuline	pancréas (en réponse au glucose plasmatique)	-anorexigène, -régulation de la glucose plasmatique, -régulation à la hausse de la production de leptine
Leptine	adipocytes	-anorexigène, -réduction de la dépense énergétique, -régulation négative de la production d'insuline

TABLE 1 – Présentation des trois hormones de la faim (fig.1), leurs liens de productions et leurs fonctions.

0.1.3 La leptine

Pour donner une définition de la leptine, nous allons d'abord parler des adipocytes.

Adipocytes

Définition 1 *Les adipocytes sont des cellules animales (voir fig.2) présentes dans les tissus adipeux (masse grasse), et spécialisées dans le stockage des lipides (matière grasse).*

L'organisme ne dispose pas d'un nombre fixe d'adipocytes. Lorsque la quantité de lipides stockés augmente, les adipocytes grossissent, puis se multiplient lorsque la quantité de graisse est trop importante pour la cellule. Déjà huit fois plus gros qu'une cellule moyenne, un adipocyte peut grossir jusqu'à multiplier sa taille par 50 (phase hypertrophique).

Ce processus inventer par l'évolution pour résister aux famines et disettes en toute genre possède un raffinement particulièrement redoutable : Les adipocytes ne meurent jamais. En cas de nécessité, il se vident mais ne disparaissent pas.

À la première occasion, ils refont le plein. Cette hypertrophie¹ adipocytaire génère des changement d'activités de l'adipocyte qui va produire plus de leptine par

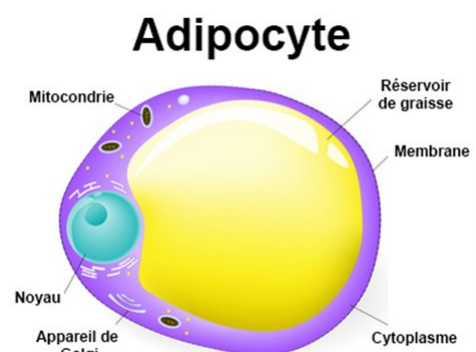


FIGURE 2 – Cellule d'adipocyte.

La particularité de cette cellule est que son réservoir de graisse est plus important que son noyau.

1. Hypertrophie : Augmentation anormale de volume d'un organe avec ou sans altération anatomique (s'oppose à atrophie, hypotrophie).

exemple mais également plus de facteurs inflammatoires. L'adipocyte hypertrophie est également moins "actif" d'un point de vu métabolique.

Cependant si cette baisse d'activité métabolique est compensée par la mise en place du phénomène d'hyperplasie² adipocytaire qui va conduire à la naissance de nouvelles cellules d'adipocytes("jeunes et très actifs"), le tissu va continuer à assurer ses capacités de stockage.

En revanche, si la phase d'hyperplasie ne peut pas prendre le relai celle d'hypertrophie, le tissu adipeux va voir ses capacités de stockage de surplus d'acides gras diminuer et les acides gras vont se déposer dans d'autres tissus (foie, muscles, pancréas, cœur, ...) au sein desquels ils auront des effets délétères³(nuisible).

On distingue trois type de tissus adipeux :

- le tissu adipeux blanc ;
- le tissu adipeux brun ;
- le tissu adipeux beige ou brite pour brown in white.

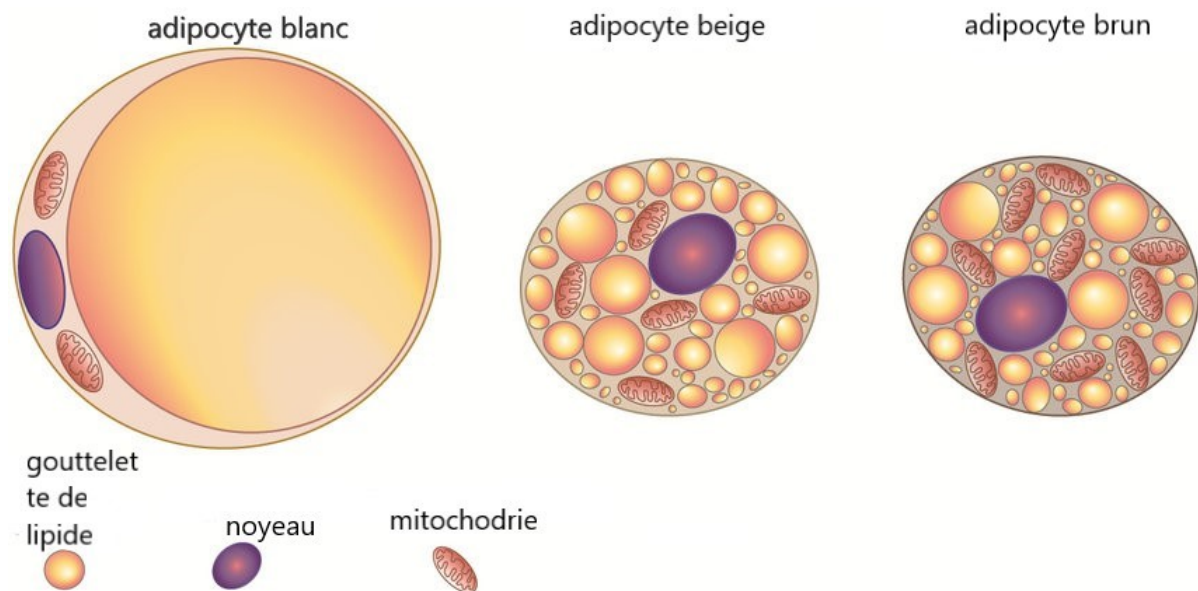


FIGURE 3 – Différents types d'adipocyte.

Ici l'adipocyte blanc a le plus grand réservoir et c'est le plus pauvre en mitochondrie comparé à celle brun, qui en a le plus grand nombre.

Sur un sujet non obèse, le tissu adipeux est composé de 20 à 30 milliards d'adipocytes.

Chez la femme, le tissu adipeux blanc représente de 20 à 25% de la masse totale tandis que chez l'homme, elle varie de 15 à 20%.

Si cette hypertrophie n'est pas suffisante et que l'apport en graisses est trop important pour être emmagasiné dans les quelques vingt milliards d'adipocytes, ceux-ci vont se multiplier, c'est la phase hyperplasique qui peut multiplier par dix le nombre d'adipocytes (pour atteindre 200 milliards). Dans le cadre d'un régime amaigrissant, la perte de graisse peut faire intervenir une élimination par les adipocytes de leur surcharge lipidique, mais on ne peut pas réduire le nombre des cellules. Une cellule adipocyte ne disparaît pas : elle évoluera selon la stimulation adipeuse (atrophie ou hypertrophie).

2. Hyperplasie : L'hyperplasie est une augmentation du nombre de cellules, dans un organe ou un tissu.

3. Délétère : qui met la santé, la vie en danger.

L'obésité peut donc être de type :

- hypertrophique : grossissement des adipocytes ;
- hyperplasique : multiplication du nombre d'adipocytes ;
- mixte : grossissement et multiplication des adipocytes.

Leptine

Définition 2 Découverte vers les années 1994 par des chercheurs⁴, et baptisée “leptine” du mot grec *leptos*, qui signifie mince par le généticien Jeffrey Friedman, de l'université Rockefeller de New York.

La leptine est une hormone digestive peptidique qui régule les réserves de graisses dans l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété. C'est une hormone anorexigène (du grec “an” privatif et “orexis”, appétit) ou coupe-faim ou supprimeur de l'appétit) contrairement aux hormones orexigènes (qui est susceptible de stimuler ou d'augmenter l'appétit) (ghréline, cortisol).

Elle est sécrétée par le tissu adipeux blanc.

Elle agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires situés, en particulier, au niveau de l'hypothalamus.

Chez le rongeur, elle joue un rôle clé dans la régulation du poids corporel.

Lorsque la masse adipeuse augmente, la leptine produite par le tissu adipeux inhibe la prise alimentaire et stimule la dépense énergétique. Elle pourrait donc ainsi s'opposer à une prise de poids excessive (voir figure 4).

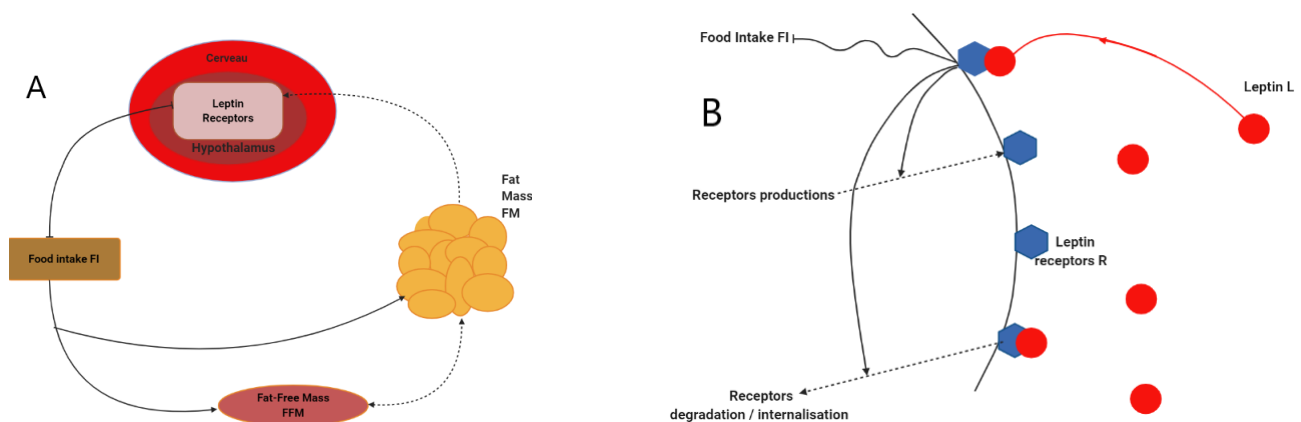


FIGURE 4 – Représentation schématique de la régulation de la prise alimentaire par la leptine à l'échelle de l'ensemble du système.

A : Les lignes représentent l'action de la source sur la cible : des lignes droites avec des flèches affichent des actions positives, des barres en-tête affichent des inhibitions et des lignes pointillées affichent des actions qui peuvent être positives ou négatives en fonction du paramètre et des valeurs des variables.

B : Action de la leptine (en rouge) sur les récepteurs (en bleu) dans l'hypothalamus. La liaison de la leptine sur ses récepteurs inhibe la prise alimentaire (voir A) et déclenche une régulation de la production et de la dégradation des récepteurs.

4. La leptine a été découverte pour la première fois lorsque les chercheurs ont isolé un gène qui causait une obésité extrême chez la souris – les souris pesaient trois fois plus qu'une souris normale et leur appétit était décrit comme «insatiable». Bien que les souris soient utilisées depuis les années 1950, ce n'est qu'en 1994 que le chercheur Jeffrey Friedman a pu relier leur mutation génétique à une production diminuée de leptine.

0.2 Modèles d'études sur la leptine

0.2.1 Modèle mathématique sur la résistance à la leptine

L'objectif de ce modèle est d'étudier qualitativement la dynamique derrière le développement de la résistance à la leptine et son influence sur la prise alimentaire et le poids corporel. Il se concentre sur la masse grasse (FM =fat mass), la masse sans grasse (FFM =fat free mass) et l'évolution de l'apport alimentaire (FI = Food Intake) et prend en compte la dynamique des récepteurs plasmatiques de la leptine et de la leptine pour médier l'apport alimentaire (voir figure.4).

Nous présentons ci-dessous les équation du modèle et les hypothèses qui ont conduit à ce modèle. Les principales hypothèse sont les suivantes :

- (H1) La masse grasse et la dynamique de masse sans grasse suivent la relation basé sur l'expérience des souris décrite dans Guo et Hall [1],
- (H2) La dépense énergétique est sensée être une fonction linéaire de la masse grasse et sans grasse [3],
- (H3) La leptine est produite proportionnellement à la masse grasse [7],
- (H4) La concentration de leptine régule la dynamique des récepteurs de la leptine (elle a une incidence à la fois sur les production et les dégradations) [6],
- (H5) L'activation des récepteurs de leptine est décrite en terme de la théorie de l'occupation (fonction de Hill avec une réponse maximale proportionnelle à la densité des récepteurs) [6],
- (H6) Les récepteurs activés de la leptine sont les principaux organismes de réglementation de l'apport alimentaire [4].

Les variables proposées par [1], leurs notations et leurs unités sont décrites dans la table tableau.2 ci-dessous et dans la table tableau.3, la liste des paramètres, leurs définitions et leurs valeurs approchées et pour finir la figure 5 donne le schéma du système.

Variables	Notation	Unités
Masse grasse (Fat Mass)	FM	g
Masse sans grasse (Fat-Free Fass)	FFM	g
Concentration de leptine dans le plasma	L	$ng.mL^{-1}$
Densité des récepteurs de leptine	R	$mol.L^{-1}$
Apport alimentaire (Food intake)	FI	g

TABLE 2 – Variables du modèles, leurs notations et unités

Paramètres	Définition	Unités	Valeurs par défaut
γ_L	taux de production de la leptine	$ng.mL^{-1}.g^{-1}.min^{-1}$	0.5
δ_L	taux de dégradation de la leptine	min^{-1}	0.8
γ_R	taux de production des récepteurs	$mol.L^{-1}.min^{-1}$	2.5
δ_R	taux de dégradation des récepteurs	min^{-1}	0.9
λ_{R1}	effet de la leptine sur la production des récepteurs de la leptine	$mL.ng^{-1}$	0.21
λ_{R2}	effet de la leptine sur la dégradations des récepteurs de la leptine	$mL^2.ng^{-2}$	0.21
δ_{FI}	taux d'inhibition de la prise alimentaire	min^{-1}	1.2
γ_{FI}	taux de stimulation de nourriture	$g.min^{-1}$	2.3
ϕ	Inverse d'une concentration molaire	$L.mol^{-1}$	1
θ		$ng.mL^{-1}$	3
n	coefficient de sensibilité	<i>NU</i>	2
γ_Ω		<i>NU</i>	0.003
α		<i>NU</i>	0.005
κ		g^{-1}	0.05
γ_E	énergie consommée correspondant à la teneur calorique	$Kcal.g^{-1}.min^{-1}$	0.14
η	taux de dépense énergétique	min^{-1}	0.0012
ρ_{FFM}	densité de calorie de <i>FFM</i>	$Kcal.g^{-1}$	1.8
ρ_{FM}	densité de calorie de <i>FM</i>	$Kcal.g^{-1}$	9.4
ξ	dépense énergétique basale	<i>Kcal</i>	400

TABLE 3 – Paramètres, leurs définitions, leurs unités, et leurs valeurs pour la simulation. Des valeurs de paramètres ont été choisies afin de caractériser la bistabilité. N.U. désigne “unité non dimensionnelle”.

La masse grasse et la dynamique de masse sans graisse sont adaptées à celles du modèle standard de dynamique de Guo et Hall (voir [1]). Ce modèle décrit les changement dans la composition corporelle en fonction de la dynamique énergétique chez la souris, basée sur l’ajustement des données expérimentales (H1).

Les variation de *FM* et de *FFM* sont corrélées avec la différence entre l’apport énergétique *EI* et la dépense énergétique *EE*, $EI - EE$ (en $Kcal.min^{-1}$), qui est une fonction de la masse grasse, de la masse sans graisse et de l’apport alimentaire (voir l’équation (3)) comme suit :

$$\frac{dFM}{dt} = \frac{EI - EE}{\rho_{FFM}\Omega + \rho_{FM}}, \quad (1)$$

$$\frac{dFFM}{dt} = \Omega \frac{EI - EE}{\rho_{FFM}\Omega + \rho_{FM}}. \quad (2)$$

L’apport énergétique *EI* à la teneur calorique de l’apport alimentaire *FI*, caractérisé par la densité calorique γ_E de l’aliment suivent l’hypothèse (H2), Les dépenses énergétique sont supposées être proportionnelles à la masse grasse et à celle sans graisse avec une dépense énergétique basale ξ (dépense moyenne par jour) et un taux de dépense énergétique η . [Jaquier et Al, 2014]. Le bilan est définit par :

$$EI - EE = \gamma_E FI - \eta(\rho_{FFM} FFM + \rho_{FM} FM + \xi). \quad (3)$$

La fonction Ω dénote le fonction de composition décrivant la relation entre la masse grasse et celle sans graisse. L'expression de Ω a été déduite des données expérimentales [1], et est donnée par :

$$\Omega := \frac{dFFM}{dFM} = \gamma_\Omega(1 + \alpha \exp(\kappa FM)), \quad (4)$$

caractérisée par les paramètres γ_Ω , α et κ .

La masse sans graisse FFM peut être explicitement obtenue à partir de la masse grasse FM et des conditions initiales en intégrant l'expression (4) par rapport à FM . On a :

$$\frac{dFFM}{dFM} = \gamma_\Omega(1 + \alpha \exp(\kappa FM)) \iff dFFM = \gamma_\Omega(1 + \alpha \exp(\kappa FM))dFM$$

Ainsi, par primitive on a :

$$\int dFFM = \int \gamma_\Omega(1 + \alpha \exp(\kappa FM))dFM$$

Or une primitive de

$$1 + \alpha \exp(\kappa FM)$$

est

$$FM + \frac{\alpha}{\kappa} \exp(\kappa FM) + C,$$

avec C une constante qui dépend des conditions initiales.

Donc, on aura :

$$FFM = \gamma_\Omega \frac{(\kappa FM + \alpha \exp(\kappa FM))}{\kappa} + C, \quad (5)$$

avec

$$C = FFM(0) - \gamma_\Omega(FM(0) + \frac{\alpha}{\kappa} \exp(\kappa FM(0))). \quad (6)$$

En remplaçant dans l'expression (3), FFM par l'expression (5) ci-dessus et en regroupant les termes semblables, on obtient le résultat suivant :

$$EI - EE = \gamma_E FI - \eta((\rho_{FFM} + \rho_{FM}\gamma_\Omega)FM + \frac{\rho_{FFM}\gamma_\Omega\alpha}{\kappa} \exp(\kappa FM) + \rho_{FFM}C + \xi). \quad (7)$$

Et donc nous obtenons une autre expression de FM en remplaçant dans (1) $EI - EE$ par son expression obtenue dans (7) et Ω par son expression donnée dans (4) :

$$\frac{dFM}{dt} = \frac{\gamma_E FI - \eta((\rho_{FFM} + \rho_{FM}\gamma_\Omega)FM + \frac{\rho_{FFM}\gamma_\Omega\alpha}{\kappa} \exp(\kappa FM) + \rho_{FFM}C + \xi)}{\rho_{FFM}\gamma_\Omega(1 + \alpha \exp(\kappa FM)) + \rho_{FM}}, \quad (8)$$

La leptine plasmatique L , produite proportionnelle à la masse grasse [Jaquier et Al, 2014] (hypothèse (H3)) :

$$\frac{dL}{dt} = \gamma_L FM - \delta_L L, \quad (9)$$

R , qui est la densité des récepteurs de leptine situés dans hypothalamus qui corrige l'inhibition de l'apport alimentaire par la leptine.

La dynamique des récepteurs de la leptine est régulée par la concentration de leptine [Martin et Al, 2000] (hypothèse (H4)). Nous supposons que la production et la dégradation de R sont augmentées par la leptin L , et nous prenons en compte le taux de production basale γ_R et de dégradation δ_R . Ainsi, le nombre de récepteurs augmente avec la leptine, diminuera quand la

concentration de leptine est élevée.

La densité des récepteurs de leptine évolue suivant l'expression suivante :

$$\frac{dR}{dt} = \gamma_R(1 + \lambda_{R1}L) + \delta_R(1 + \lambda_{R2}L^2)R. \quad (10)$$

λ_{R1} et λ_{R2} , sont définis dans la table tab.3.

Notre hypothèse principale est que l'influence de la leptine sur la dégradation est plus importante que sur la production pour des concentration élevées de leptine.

Cette hypothèse est satisfaisante par exemple, à l'absence d'une régulation positive de la production de récepteurs (c'est-à-dire λ_{R1}), de même que le taux de dégradation des récepteurs est de plus en plus une fonction de la concentration de leptine, on peut noter que d'autres fonctions dépendantes de la leptine pourraient être utilisées pour la description de la production et de la dégradation des récepteurs, à condition qu'elles satisfont à l'hypothèse mentionnée précédemment.

Notre choix a été motivé par la volonté d'obtenir un modèle simple, en terme de nombre de paramètre et de dynamique, mais générale.

Il à été inspiré par Topp et Al [3], qui ont utilisé une fonction similaire pour modéliser la dynamique “ β -cell mass”.

L'activation des récepteurs de leptine dans l' hypothalamus mène à une voie contrôlant la prise alimentaire FI [Myers et Al, 2008].

La réponse $\Phi_R(L)$ de l'activation des récepteurs de leptine peut être décrite en terme de théorie de l'occupation [Kenakin, 2004] par une fonction de Hill(hypothèse H5), où la réponse maximale ΦR est proportionnelle à la densité des récepteurs et donnée par :

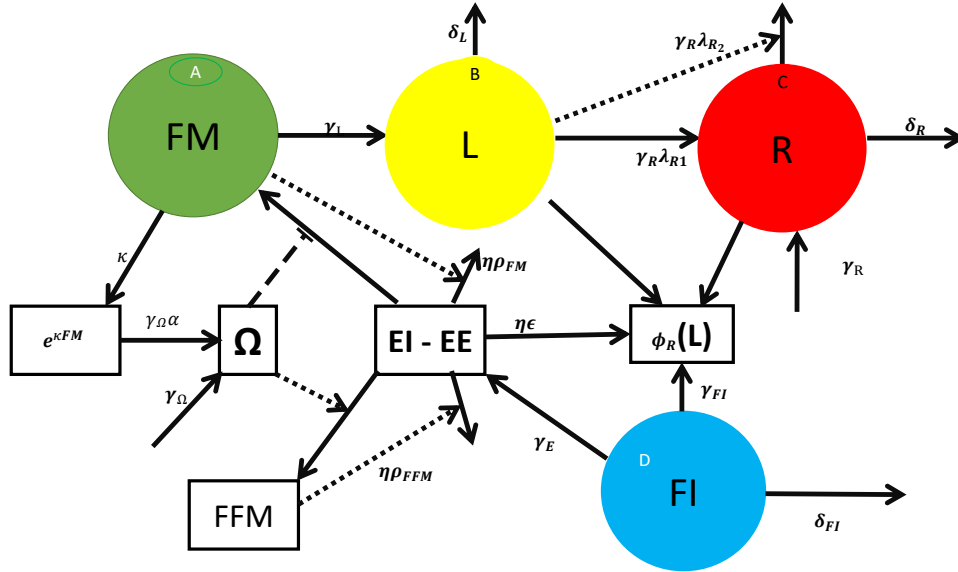
$$\Phi_R(L) = \frac{\Phi R L^n}{L^n + \theta^n}, \quad (11)$$

avec θ qui correspond au seuil à 50% de l'activation et l'entier $n \geq 1$ est le coefficient de sensibilité.

En fin, selon l'hypothèse (H6), nous supposons que l'apport alimentaire FI est inhibée par l'action des récepteurs de leptine [Friedmann et HAlaas, 1998] :

$$\frac{dFI}{dt} = \frac{\gamma_{FI}}{1 + \Phi_R(L)} - \delta_{FI}FI, \quad (12)$$

Ainsi, le système dynamique est composé par les équations trouvées dans (8), (9), (10), et (12).



$$\begin{cases} \frac{dFM}{dt} = \frac{\gamma_E FI - \eta((\rho_{FFM} + \rho_{FM} \gamma_\Omega) FM + \frac{\rho_{FFM} \gamma_\Omega \alpha}{\kappa} \exp(\kappa FM) + \rho_{FFM} C + \xi)}{\rho_{FFM} \gamma_\Omega (1 + \alpha \exp(\kappa FM)) + \rho_{FM}}, \\ \frac{dL}{dt} = \gamma_L FM - \delta_L L, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma_R (1 + \lambda_{R1} L) + \delta_R (1 + \lambda_{R2} L^2) R, \\ \frac{dFI}{dt} = \frac{\gamma_{FI} (L^n + \theta^n)}{L^n (1 + \Phi R) + \theta^n} - \delta_{FI} FI \end{cases} \quad (13)$$

Proposition 3 *Les variables L , R et FI restent non négatives tant que les autres variables impliquées dans système (13) sont positives, comme prévu. Les solutions de l'équation de la masse grasse peuvent cependant devenir négatives dans des conditions spécifiques.*

$$\frac{\gamma_E FI - \eta(\frac{\rho_{FFM}\gamma_{\Omega}\alpha}{\kappa} + \rho_{FFM}C + \xi)}{\rho_{FFM}\gamma_{\Omega}(1 + \alpha) + \rho_{FM}} > 0 \iff \gamma_E FI - \eta(\frac{\rho_{FFM}\gamma_{\Omega}\alpha}{\kappa} + \rho_{FFM}C + \xi) > 0,$$

car $\rho_{FFM}\gamma_{\Omega}(1 + \alpha) + \rho_{FM} > 0$.

Donc, si et seulement si :

$$\gamma_E FI > \eta(\rho_{FFM}(\frac{\gamma_{\Omega}\alpha}{\kappa} + C) + \xi).$$

Par conséquent, lorsque l'apport alimentaire FI est proche de zéro et que la masse grasse est également proche de zéro, alors la différence entre l'apport énergétique et la dépense énergétique peut être négative et les solutions peuvent devenir négatives. C'est une propriété du modèle de Guo et Hall [1], qui a été proposé pour modéliser la dynamique de masse grasse et sans graisse dans des états normaux ou obèses, associée à des apports alimentaires normaux ou élevés, mais ne peut rendre compte d'une situation extrême correspondant à un gros masse.

Afin d'assurer la positivité des solutions de système (13), nous allons considérer pour tout ce qui suit les valeurs des paramètres et les conditions initiales telles que $EI - EE$ est positive pour une faible masse grasse, satisfaisant les hypothèses de Guo et Hall [1] et n'induisent donc pas de perte de positivité pour la FM .

Ce même système (13) sera utilisé dans la section 0.3 pour étudier le développement de la résistance à la leptine et comment elle peut être liée à l'obésité, sur la base de la variation de la stimulation de la prise alimentaire comme détaillé ci-après.

0.3 Étude de la stabilité du système (13)

L'équilibre avec une faible concentration de leptine et une faible masse grasse (voir 7 et 8) correspond à un état sain tandis que l'équilibre avec une concentration élevée de leptine et une teneur élevée en matières grasses la masse correspond à un état obèse avec résistance à la leptine. De plus, l'état sain a un nombre élevé de récepteurs alors que l'état obèse a un faible nombre de récepteurs. On peut noter que la masse sans graisse est également augmentée à l'état obèse, par rapport à l'état sain, car la création de masse grasse conduit à la création d'une certaine masse sans graisse, mais il a été observé expérimentalement que l'augmentation de la masse sans graisse est inférieure à l'augmentation de la masse grasse [2] et la même chose est obtenue avec l'ensemble des valeurs de paramètres du tableau 2.

0.3.1 Recherche des équilibres du système

Les équilibres (FM^*, L^*, R^*, FI^*) du système (13) correspondent à l'intersection des isoclines nulle (*isocline* – 0) de FM , L , R , FI ; c'est-à-dire les solution des $\frac{dFM}{dt} = 0$, $\frac{dL}{dt} = 0$, $\frac{dR}{dt} = 0$, $\frac{dFI}{dt} = 0$.

Seules les solutions positives sont par la suite considérées comme physiologiquement pertinentes (voir 3).

On déduit alors du système les solutions suivants concernant que L^*, R^*, FI^* en utilisant les trois dernières équations du système (13).

$$\gamma_L FM^* - \delta_L L^* = 0 \tag{14}$$

ce qui est équivalent à :

$$L^* = \frac{\gamma_L}{\delta_L} FM^*, \tag{15}$$

$$\gamma_R(1 + \lambda_{R1} L^*) + \delta_R(1 + \lambda_{R2} L^{*2}) R^* = 0 \tag{16}$$

ce qui est équivalent à :

$$R^* = \frac{\gamma_R(1 + \lambda_{R_1}L^*)}{(1 + \lambda_{R_2}L^{*2})}, \quad (17)$$

$$\frac{\gamma_{FI}(L^{*n} + \theta^n)}{L^{*n}(1 + \Phi R^*) + \theta^n} - \delta_{FI}FI^* = 0 \quad (18)$$

ce qui est équivalent à :

$$FI^* = \frac{\gamma_{FI}(L^{*n} + \theta^n)}{\delta_{FI}L^{*n}(1 + \Phi R^*) + \theta^n}. \quad (19)$$

En utilisant l'équation (17) on réécrit l'équation (19) comme suit :

$$FI^* = \frac{\gamma_{FI}\delta_R(L^{*n} + \theta^n)(1 + \lambda_{R_2}L^{*2})}{\delta_{FI}(\delta_R\lambda_{R_2}L^{*(n+2)} + \Phi\gamma_R\lambda_{R_1}L^{*(n+1)} + (\delta_R + \Phi\gamma_R)L^{*n}\delta_R\lambda_{R_2}\theta^n L^{*2} + \theta^n\delta_R)}. \quad (20)$$

Et ainsi en utilisant l'équation (15) on réécrit l'équation (20) en fonction de FM^* comme suit :

$$FI^* = \frac{\gamma_{FI}\delta_R(\gamma_L^n FM^{*n} + \theta^n \delta_L^n)(\delta_L^2 + \lambda_{R_2}\gamma_L^2 FM^{*2})}{\delta_{FI}(a FM^{*(n+2)} + b FM^{*(n+1)} + c FM^{*n} + d FM^{*2} + e)}. \quad (21)$$

avec $a = \gamma_L^{n+2}\delta_R\lambda_{R_2}$, $b = \gamma_L^{n+1}\Phi\gamma_R\lambda_{R_1}$, $c = \gamma_L^n(\delta_R + \Phi\gamma_R)$, $d = \gamma_L^2\delta_R\lambda_{R_2}\theta^n$, et $e = \delta_L^{n+2}\theta^n\delta_R$.

La première ligne du système, donnerait :

$$\frac{\gamma_E FI^* - \eta((\rho_{FFM} + \rho_{FM}\gamma_\Omega)FM^* + \frac{\rho_{FFM}\gamma_\Omega\alpha}{\kappa} \exp(\kappa FM^*) + \rho_{FFM}C + \xi)}{\rho_{FFM}\gamma_\Omega(1 + \alpha \exp(\kappa FM^*)) + \rho_{FM}} = 0 \quad (22)$$

ce qui est équivalent à :

$$\gamma_E FI^* - \eta((\rho_{FFM} + \rho_{FM}\gamma_\Omega)FM^* + \frac{\rho_{FFM}\gamma_\Omega\alpha}{\kappa} \exp(\kappa FM^*) + \rho_{FFM}C + \xi) = 0 \quad (23)$$

ce qui est équivalent à :

$$FI^* = \frac{\eta((\rho_{FFM} + \rho_{FM}\gamma_\Omega)FM^* + \frac{\rho_{FFM}\gamma_\Omega\alpha}{\kappa} \exp(\kappa FM^*) + \rho_{FFM}C + \xi)}{\gamma_E} \quad (24)$$

Nous obtenons ainsi deux fonction de FM définies ci-dessous par :

$$f_1(FM) = \frac{\gamma_{FI}\delta_R(\gamma_L^n FM^n + \theta^n \delta_L^n)(\delta_L^2 + \lambda_{R_2}\gamma_L^2 FM^2)}{\delta_{FI}(a FM^{(n+2)} + b FM^{(n+1)} + c FM^n + d FM^2 + e)};$$

a, b, c, d , et e des constantes définies ci-dessus et

$$f_2(FM) = \frac{\eta((\rho_{FFM} + \rho_{FM}\gamma_\Omega)FM + \frac{\rho_{FFM}\gamma_\Omega\alpha}{\kappa} \exp(\kappa FM) + \rho_{FFM}C + \xi)}{\gamma_E}.$$

Une intersection de f_1 et f_2 donnerait la valeur de FM^* , et ainsi un équilibre du système (13). Un équilibre positif existerait que si $f_1(0) > f_2(0)$ car f_2 est strictement croissante et f_1 admet une borne supérieure pour $FM = 0$. Par conséquent, le système doit satisfaire la condition suivante :

$$\frac{\gamma_{FI}}{\delta_{FI}} > \frac{\eta}{\gamma_E} \left(\frac{\rho_{FFM}\gamma_\Omega\alpha}{\kappa} + \rho_{FFM}C + \xi \right)$$

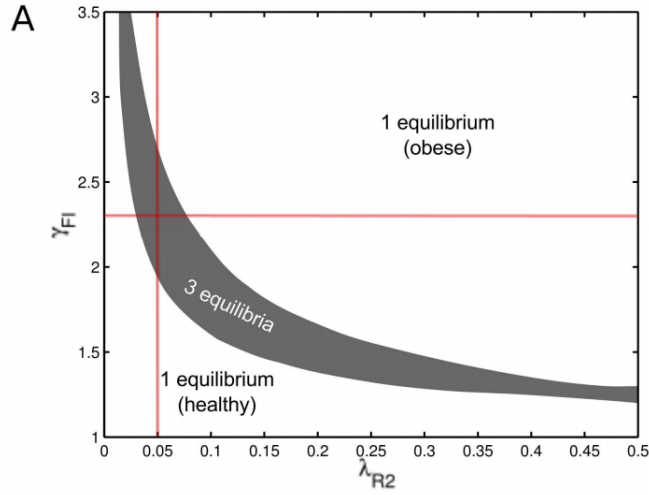


FIGURE 6 – Projection de la bifurcation sur le plan $(\gamma_{FI}, \lambda_{R2})$

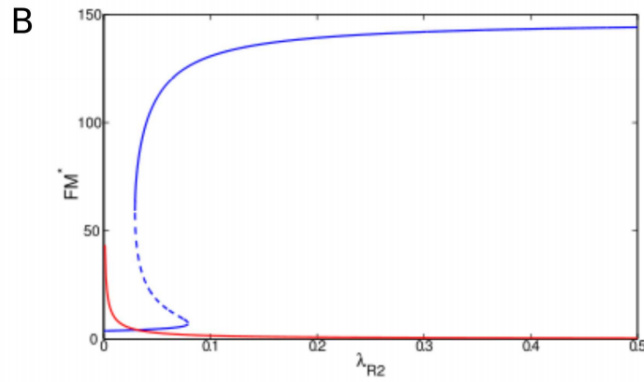


FIGURE 7 – Bifurcation de FM^* pour λ_{R2}

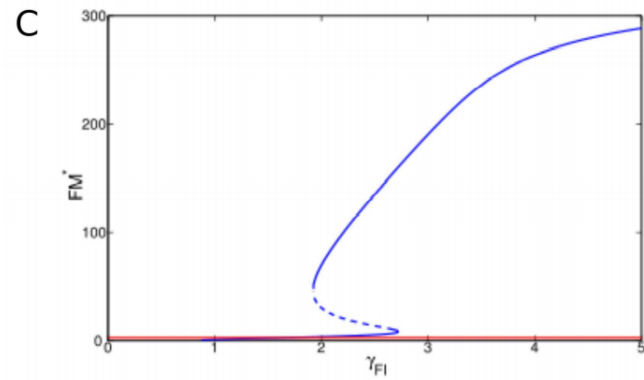


FIGURE 8 – bifurcation pour λ_{R2}

Cette condition montre une relation entre l'apport alimentaire (représenté par le rapport $\frac{\gamma_{FI}}{\delta_{FI}}$) et la dépense énergétique.

Afin d'obtenir des équilibres positifs, le bilan énergétique $EI - EE$ doit être positif pour une faible masse grasse (on peut noter que la même condition assure la positivité des solutions du

Système (13), voir la fin de la section 0.3.4). Le nombre d'équilibres est alors égal à un ou trois selon les valeurs des paramètres (voir la table (3) pour des exemples).

Une analyse détaillée d'un modèle simplifié est présentée dans A.

Diagramme montrant l'existence d'équilibres dans le plan $(\gamma_{FI}, \lambda_{R_2})$ (les autres valeurs de paramètres sont fixes, (voir la table 2)). Lors de l'augmentation des valeurs de paramètres, le système rencontre des bifurcations avec hystérèse. Les lignes rouges indiquent les sections affichées dans le diagramme de bifurcation (voir les figures 7 et 8). la figure 8, diagramme de bifurcation pour λ_{R_2} , caractérisant l'influence de la leptine sur la dégradation des récepteurs, avec $\gamma_{FI} = 2, 3g.min_1$ et toutes les autres valeurs de paramètres données par le tableau 2. 8 diagramme de bifurcation pour γ_{FI} , représentant le taux de stimulation de la prise alimentaire, avec $\lambda_{R_2} = 0,05mL^2.ng_2$ et toutes les autres valeurs de paramètres données par le tableau 2. Le système affiche entre un et trois équilibres et une hystérèse lors de l'augmentation de la valeur du paramètre. Les lignes bleues pleines indiquent des équilibres stables, tandis que les lignes bleues pointillées indiquent des équilibres instables. Les équilibres stables remplissent les conditions (voir 28), avec notamment $z > 0$. La valeur de \widetilde{FM} , définie dans 26, est affichée sous forme de ligne rouge.

0.3.2 Stabilité des équilibres

Pour étudier la stabilité des équilibres (FM^*, L^*, R^*, FI^*) , nous déterminons la matrice jacobienne J du système (13) à un équilibre donné par :

$$J = \begin{pmatrix} J_{LL} & 0 & 0 & J_{ML} \\ J_{LR} & J_{RR} & 0 & 0 \\ J_{LI} & J_{RI} & J_{II} & 0 \\ 0 & 0 & J_{IM} & J_{MM} \end{pmatrix}$$

Avec :

$$J_{LL} = -\delta_L < 0 \quad J_{ML} = \gamma_L > 0$$

$$J_{RR} = -\delta_R(1 + \lambda_{R_2}L^{*2}) < 0 \quad J_{LR} = \gamma_R\lambda_{R_1} - 2\delta_R\lambda_{R_2}L^*R^*$$

$$J_{II} = -\delta_{FI} < 0 \quad J_{LI} = -\frac{n\gamma_{FI}\theta^n L^{*(n-1)}R^*}{(L^{*n}(1+\Phi R^*)+\theta^n)^2} < 0$$

$$J_{RI} = -\frac{\Phi\gamma_{FI}L^{*n}(L^{*n}+\theta^n)}{(L^{*n}(1+\Phi R^*)+\theta^n)^2} < 0 \quad J_{IM} = \frac{\gamma_E}{\rho_{FFM}\gamma_\Omega(1+\alpha\exp(\kappa FM))\rho_{FM}} > 0$$

Et en utilisant la l'expression de FI (voir 24) , on obtient :

$$J_{MM} = -\eta < 0$$

La seule expression qui n'a pas de signe constant est J_{LR} , et elle est positive si (Obtenue après la résolution de l'équation $J_{LR} = 0$) :

$$L^* < \tilde{L} = \frac{-\lambda_{R_2} + \sqrt{\lambda_{R_2}^2 - \lambda_{R_1}^2 \lambda_{R_2}}}{\lambda_{R_1} \lambda_{R_2}}. \quad (25)$$

Ou de façon équivalent à :

$$FM^* < \widetilde{FM} = \frac{\delta_L}{\gamma_L} \tilde{L}. \quad (26)$$

Le polynôme caractéristique de de la matrice jacobienne est le suivant :

$$P_J(\chi) = \chi^4 + u\chi^3 + v\chi^2 + w\chi + z, \quad \chi \in \mathbb{C} \quad (27)$$

avec :

$$u = -(J_{LL} + J_{II} + J_{RR} + J_{MM}) > 0,$$

$$v = J_{LL}J_{RR} + J_{LL}J_{II} + J_{LL}J_{MM} + J_{II}J_{MM} + J_{II}J_{RR} + J_{RR}J_{MM} > 0,$$

$$w = -(J_{LL}J_{II}J_{RR} + J_{LL}J_{II}J_{MM} + J_{II}J_{MM}J_{LL} + J_{II}J_{MM}J_{RR} + J_{LI}J_{IM}J_{ML}) > 0,$$

$$z = J_{LL}J_{II}J_{RR}J_{MM} + J_{IM}J_{LI}J_{RR}J_{ML} - J_{IM}J_{RL}J_{RI}J_{ML}$$

Le signe de z change en fonction des paramètres et des équilibres. En particulier si, $FM^* < \widetilde{FM}$ alors J_{LR} et z sont positifs.

Si les parties réelles des racines du polynôme caractéristique sont négatives, l'équilibre associé est localement asymptotiquement stable tandis que si au moins une racine a une partie réelle positive, l'équilibre est instable.

Ainsi nous allons utiliser Le critère de Routh-Hurwith qui, appliqué à P_J , permet de conclure que toutes les racines de $P_J(\chi)$ sont négatifs ou ont une partie réelle négative si et seulement si les déterminants suivants sont tous positifs :

$$H_1 = |u|, \quad H_2 = \begin{vmatrix} u & 1 \\ w & v \end{vmatrix},$$

$$H_3 = \begin{vmatrix} u & 1 & 0 \\ w & v & u \\ 0 & z & w \end{vmatrix}, \quad H_4 = \begin{vmatrix} u & 1 & 0 & 0 \\ w & v & u & 1 \\ 0 & z & w & v \\ 0 & 0 & 0 & z \end{vmatrix}.$$

C'est-à-dire que u , v , w et z satisfont les conditions suivantes :

$$\begin{cases} z > 0, \\ uv > w, \\ w(uv - w) > u^2z. \end{cases} \quad (28)$$

0.3.3 Consommation alimentaire variable

Dans les sections précédentes, nous avons considéré que toutes les valeurs de paramètres étaient constantes ; cependant, les caractéristiques d'un système biologique évoluent avec le temps pour un seul individu. Les paramètres décrivant les taux de création et de dégradation (par exemple les paramètres δ_L et γ_L dans l'équation (9)) ou la sensibilité, tels que λ_{R1} , sont affectés par le vieillissement. Les conditions environnementales peuvent également induire des variations, par exemple l'environnement peut avoir un impact sur la consommation alimentaire. Nous choisissons ici de nous concentrer uniquement sur les variations du paramètre γ_{FI} , représentant le taux de stimulation de la prise alimentaire, et nous étudions comment les variations de γ_{FI} peuvent induire dans un premier temps le développement d'une résistance à la leptine puis l'obésité. La variabilité de la valeur des paramètres existe également entre les individus, expliquant pourquoi certains individus sont plus susceptibles que d'autres de développer l'obésité même s'ils sont soumis à des changements similaires.

Pour modéliser les changements progressifs de l'apport alimentaire, nous modifions temporellement le paramètre γ_{FI} de la manière suivante :

$$\gamma_{FI} = \gamma_{FI}^0 + g(t), \quad (29)$$

où γ_{FI}^0 représente la valeur initiale de γ_{FI} et $g(t)$ une perturbation temporelle conduisant à une augmentation ou une diminution de γ_{FI} . Nous supposons que les modifications de l'apport alimentaire sont négligeables à courte échelle de temps (minutes, heures) et n'ont d'impact sur la dynamique du système qu'après une longue période (semaines, mois).

En effet, les modifications de l'apport alimentaire doivent être soutenues pendant au moins quelques jours pour induire d'importantes modifications métaboliques [3].

Le système (13) est soit monostable, soit bistable en fonction des valeurs des paramètres (voir section 0.3). Lorsque le système est bistable, on peut définir un état sain correspondant à l'équilibre avec une masse grasseuse faible et un état obèse correspondant à une masse grasseuse élevée.

Sans perturbations, les solutions du Système (13) restent proches de l'équilibre sain. Comme les équilibres du système dépendent des valeurs des paramètres, des changements de valeurs d'équilibres et des bifurcations peuvent se produire lors de la variation de γ_{FI} (voir la section 0.3).

Comme nous nous intéressons aux voies de résistance à la leptine et à l'obésité, nous supposons dans ce qui suit qu'initialement le système (13) est proche de l'équilibre sain, donc les conditions initiales de FM , L , R et FI sont proches des valeurs de l'état d'équilibre sain. Sans perturbation, le système reste dans cet état.

Nous considérons un schéma de prise alimentaire, caractérisé par une fonction $g(t)$ (voir Figure 9) : une sinusoïde (avec comme hypothèse : on suppose la prise alimentaire périodique). Ces variations de γ_{FI} induisent un contournement de la régulation de l'apport alimentaire par la leptine. Nous supposons que ces variations représentent des phénomènes comportementaux pour réguler la prise alimentaire et le poids corporel. Ainsi on définit la fonction $g(t)$ comme suit :

$$g(t) = \Delta_{FI} \sin\left(\frac{2\pi}{\tau}t\right), \quad (30)$$

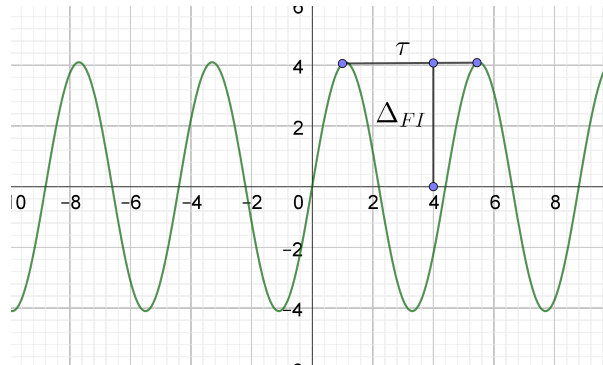


FIGURE 9 – Représentation de la fonction sinusoïde g

Avec Δ_{FI} représentant la moitié de l'amplitude de variation de la fonction et τ la période de la sinusoïde. Cette fonction décrit l'augmentation et la diminution régulières de la stimulation de la prise alimentaire avec une période de τ minutes. Il peut simuler des tentatives répétées conscientes pour limiter la consommation de nourriture après une augmentation. Pour de petites périodes, il peut représenter des compensations quotidiennes de l'apport alimentaire.

0.3.4 Simulations

Nous allons étudier théoriquement la capacité du modèle à décrire les voies de la résistance à la leptine et de l'obésité afin de faire des prédictions qui seraient testables expérimentalement.

Nous nous intéressons particulièrement à l'influence des variations progressives des apports alimentaires sur le développement de la résistance à la leptine et de l'obésité. La résistance à la leptine est caractérisée par une concentration élevée de leptine L qui n'est pas associée à une diminution de la masse grasse FM . L'obésité correspond dans ce modèle à un état du système avec augmentation de la masse grasse FM . Les variations de l'apport alimentaire sont en effet influencées par les variations du taux de stimulation de l'apport alimentaire γ_{FI} . Les variations du taux d'inhibition (δ_{FI}) peuvent être négligées de manière réaliste.

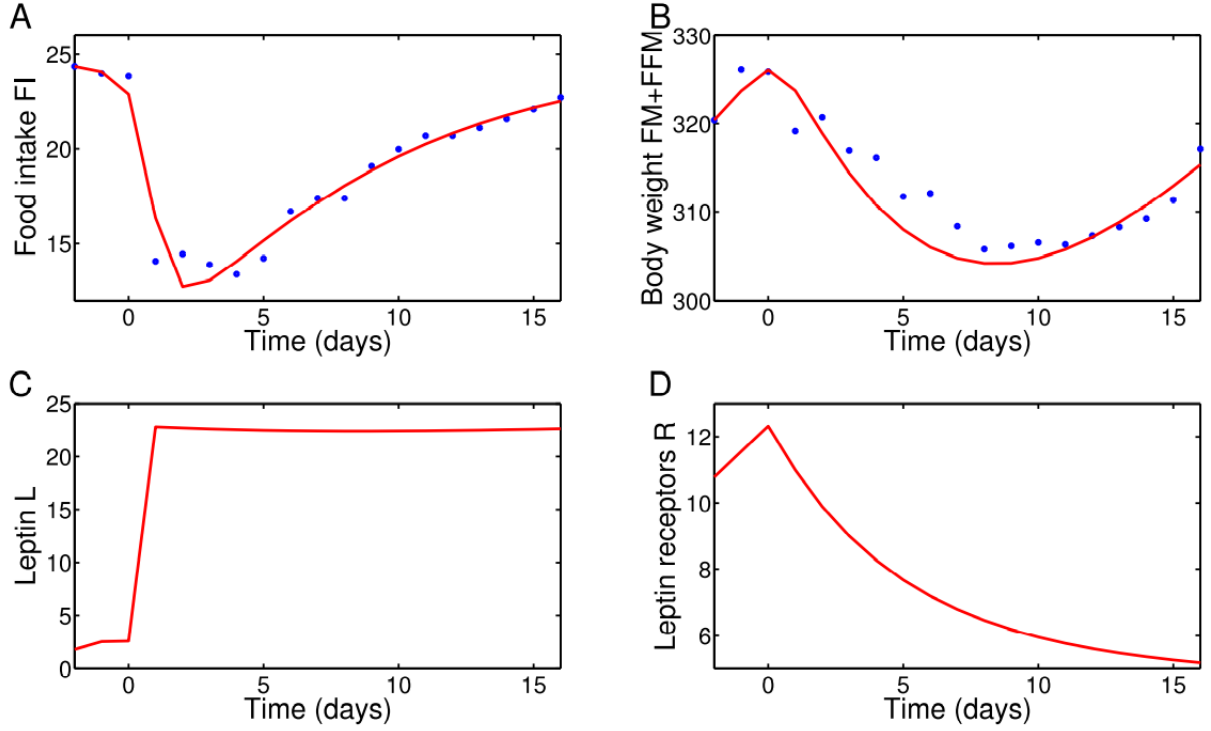


FIGURE 10 – Résultats de la simulation (lignes rouges) par rapport aux données (voir [5]) (points bleus représentant la valeur moyenne à chaque instant).

Des données expérimentales ont été obtenues en infusant de la leptine pendant 16 jours directement dans le cerveau de rats Sprague-Dawley. L'injection constante de leptine commence au temps 0 et dure jusqu'à la fin de l'expérience (jour 16). Les valeurs des paramètres sont tirées du tableau (voir table 2).

La figure A. représente la dynamique de la prise alimentaire. L'apport alimentaire diminue au jour 0, puis reste faible pendant quelques jours et augmente à son niveau initial.

La figure B représente la dynamique du poids corporel. Le poids corporel commence à diminuer au début de l'injection de leptine, puis augmente à partir du jour 10. La figure C représente la concentration de leptine. Elle devient et reste élevée après l'injection, saturant totalement des récepteurs de la leptine et induisant une régulation négative des récepteurs. La figure D représente les récepteurs de leptine. Ils augmentent avant l'injection de leptine, puis diminuent continuellement jusqu'à la fin de l'expérience.

Le système devient progressivement résistant à la leptine.

0.4 Conclusion

La résistance à la leptine est observée chez l'homme et chez les rongeurs, et se caractérise par l'incapacité du corps à répondre à des concentrations élevées de leptine dans le sang, ce qui devrait normalement induire une régulation à la baisse de l'apport alimentaire. Les mécanismes derrière le développement de cette résistance ne sont pas entièrement connus. L'obésité, associée à des quantités élevées de graisses et de leptine dans le corps, est une cause et une conséquence de la résistance à la leptine [8].

Dans ce travail, nous avons étudié un modèle mathématique de la dynamique du poids corporel et de la prise alimentaire, en considérant une régulation médiée uniquement par le système des récepteurs leptine / leptine. Il est à noter que les mécanismes de régulation ont été inspirés par des observations expérimentales chez les rongeurs et des modèles de dynamique du poids corporel pour les rongeurs. Bien que décrivant une réalité simplifiée, ce système présente 2 équilibres stables (dépendant bien sûr des valeurs des paramètres) associés à un état sain (pas de résistance à la leptine et faible masse grasse) et un état résistant à la leptine / obèse (masse grasse élevée et taux de leptine élevés)).

À la masse grasse saine et constante, une infusion constante de leptine induit un état de résistance à la leptine, caractérisé par une concentration accrue de leptine, une densité réduite des récepteurs et une prise alimentaire accrue. Nous avons montré que le modèle était capable de reproduire correctement la dynamique du poids corporel et de la prise alimentaire lors de l'injection de leptine qui conduit au développement d'une résistance à la leptine, en utilisant les données de Pal et Sahu [5].

Nous avons ensuite montré que le système peut passer dynamiquement de l'état sain à l'état résistant à la leptine, et décrit les voies potentielles vers l'obésité. Le mécanisme sous-jacent repose sur la régulation ascendante et descendante de la leptine de ses propres récepteurs.

Une concentration élevée de leptine régule fortement les récepteurs de la leptine ; en augmentant le taux de dégradation alors qu'une faible concentration de leptine a l'effet inverse. Sous cette hypothèse, nous avons montré qu'il est possible de devenir résistant à la leptine et obèse, à partir d'un état sain, en augmentant progressivement le taux de stimulation de la prise alimentaire afin d'ignorer les signaux de la leptine.

Bibliographie

- [1] J. Guo and K. D. Hall. Predicting changes of body weight, body fat, energy expenditure and metabolic fuel selection in c57bl/6 mice. *journal.pone.0015961*, 09, 2011.
- [2] K. D. Hall. Body fat and fat-free mass inter-relationships :forbes’s theory revisited. *Journal of Nutrition*, 97(6) :, 1059–1063, 2010.
- [3] Jacquier M. *Mathematical modeling of the hormonal regulation of food intake and body weight*. PhD thesis, Mathematics [math], Université Claude Bernard Lyon1, 2016.
- [4] M. G. Myers, Cowley M. A., and Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual Review of Physiology*, page 537–556, 2008.
- [5] Rekha Pal and Abhiram Sahu. Leptin signaling in the hypothalamus during chronic central leptin infusion. *Endocrinology*, 144(9) :3789–3798, 09 2003.
- [6] R. R. Ruffolo. Review important concepts of receptor theory. *Journal of Autonomic Pharmacology*, 144 :77–295, 12 1982.
- [7] J. Tam, D. Fukumura, and R. K. Jain. A mathematical model of murine metabolic regulation by leptin : energy balance and defense of a stable body weight. cell metabolism. page 52–63, 01 2009.
- [8] Y. Zhang and J. P. PScarpac. The role of leptin in leptin resistance and obesity. physiology & behavior. 249–256, 2006.