

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ ABDELHAMID BEN BADIS DE MOSTAGANEM  
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET DE L'INFORMATIQUE  
DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE  
FILÈRE : MATHÉMATIQUES



UNIVERSITE  
Abdelhamid Ibn Badis  
MOSTAGANEM

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Pour l'Obtention du Diplôme de Master en Mathématiques délivré par

**Université de Mostaganem**

**Spécialité "Modélisation, Contrôle et Optimisation"**

*présenté par :*

**Nacira FELLAGUE CHEBRA**

**Les Approches Mathématiques en Diabétologie**

*soutenu publiquement le 27 Juin 2019 devant le jury composé de :*

<b>Président :</b>	Omar BELHAMITI	Professeur	UMAB
<b>Examinatrice :</b>	Leila BOUZID	MCB	UMAB
<b>Encadreur :</b>	Maghnia HAMOU MAAMAR	MCB	UMAB

Année Universitaire : 2018 / 2019

# Remerciements

Du plus profond de moi-même et comme toujours, je remercie pleinement Dieu le tout puissant de m'avoir aidé et guidé à réaliser le présent travail. Rien n'a de finalité sans la puissance, la bonté et la volonté de Dieu (Allah).

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à notre chère professeur et encadrant Mlle **Hamou Maamar Maghnia** pour son suivi et pour son énorme soutien, qu'elle n'a cessé de nous prodiguer tout au long de la période du projet.

Je remercie l'ensemble des membres de mon jury : le professeur **Belhamiti Omar** qui ont bien voulu accepter d'enrichir ce travail par leur jugement en leur qualité président, et Mlle : **Bouزيد Leila** pour l'examen de ce mémoire .

Ma considération particulière à Mme **Ablaoui Naima** pour son soutien et encouragements a tout au long de notre carrière universitaire.

Je remercie mes chers **parents**, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur affection, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, la miséricorde de Dieu sur eux.

Je remercie ma deuxième chère **mère** pour son soutien, son amour et son affection tout au long de ma carrière universitaire.

Je remercie de tout cœur mon cher frère **Abdel Madjid** et mes chères sœurs : **Fatima, Meriem, Amel, Naima** et mes enfants de ma famille, **Seifdine, Yasmine, Israa** et **Maria** .

Je remercie toutes mes amies : **Hadjer, Wafaa, Nesrine, Linda, Hafssa** et **Amel**.

# Table des matières

<b>Liste des tableaux</b>	<b>iii</b>
<b>Table des figures</b>	<b>iv</b>
<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>1 Régulation de la glycémie</b>	<b>3</b>
1 Régulation de la glycémie . . . . .	3
2 Types de diabètes . . . . .	4
3 Modélisation mathématique en diabétologie . . . . .	5
<b>2 Modélisation de l'homéostasie du glucose : l'effet de la ghréline sur le diabète</b>	<b>8</b>
1 Le rôle de la ghréline dans le contrôle de la glycémie . . . . .	8
2 Le modèle mathématique . . . . .	10
3 Les hypothèses de modélisation . . . . .	10
4 L'analyse de système dynamique . . . . .	12
5 Les positions d'équilibre du modèle GIGH . . . . .	14
<b>3 Simulation numérique du modèle GIGH</b>	<b>18</b>
<b>Conclusion</b>	<b>26</b>
<b>Annexe</b>	<b>29</b>
1 Le diabète . . . . .	29
2 La glycémie . . . . .	30
3 Les programmes : . . . . .	30

# Liste des tableaux

2.1	Les variables du modèle GIGH. . . . .	11
2.2	Les paramètres du modèle GIGH. . . . .	12
3.1	Les variations des valeurs estimées du modèle GIGH. . . . .	18

# Table des figures

2.1	L'effet de la ghréline sur l'homéostasie du glucose. . . . .	10
3.1	Graphe de la convergence vers E. . . . .	19
3.2	La simulation numérique du modèle GIGH et le modèle de Topp pour une personne normale. . . . .	20
3.3	La simulation numérique du modèle GIGH. . . . .	22
3.4	La simulation numérique du modèle GIGH. . . . .	23
3.5	La simulation numérique du modèle GIGH. . . . .	24

# Introduction

La maladie est définie comme une condition anormale affectant le corps, souvent associée à des symptômes et des signes, elle est provoquée soit par des causes externes, telles que des maladies infectieuses, soit par des troubles internes, comme les maladies auto-immunes. Le terme maladie est généralement utilisé chez l'homme pour désigner tous les cas qui causent de la douleur, entraînent un dysfonctionnement, une détresse, des problèmes sociaux ou le décès éventuel. L'impact de la maladie ne se limite pas aux symptômes et signes qui apparaissent sur le corps du patient, mais l'état psychologique et émotionnel. Aujourd'hui, le diabète qui est une maladie caractérisée par une glycémie élevée, représente l'une des maladies chroniques les plus courantes au monde [24].

Le diabète est l'une des maladies chroniques les plus connues et qui cause le décès dans le monde. Des millions de personnes souffrent de la maladie et leur nombre augmente. Une croissance est principalement due au mode de vie, avec beaucoup de nourriture malsaine. Il provoque plusieurs autres maladies, dont la cécité, l'insuffisance rénale, les crises cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et les amputations. Il est maintenant la quatrième cause de mortalité dans le monde et pour cela de nombreux chercheurs tentent de trouver des méthodes pour diagnostiquer et traiter cette maladie. L'une des approches consiste à concevoir un modèle mathématique décrivant le système glucose-insuline [8]. Ces modèles mathématiques peuvent être utilisés pour diagnostiquer, mais également pour créer des simulateurs permettant de tester différents types de traitements. Nous avons proposé un nouveau modèle mathématique qui décrit l'effet de la ghréline sur la dynamique du glucose et de l'insuline. Plusieurs recherches ont été menées sur cette hormone et son rôle dans la régulation de la glycémie, c'est pourquoi nous souhaitons savoir comment la ghréline régule la glycémie et quels sont ses effets sur le diabète ?

Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour comprendre et prédire le comportement du système glucose-insuline. Le modèle le plus largement utilisé est le modèle minimal publié au début des années 80 par Bergman [4]. De nombreuses extensions et variantes du modèle ont été publiées par différents auteurs, dont Derouich et Boutayeb qui ont intégré l'effet de l'activité physique [9]. Topp a introduit un modèle qui prend en considération la masse des cellules bêta au court du temps. Ce modèle prend en compte de la dynamique des trois variables primaires dans l'étude du diabète qui sont : la masse des cellules bêta, l'insuline et les concentrations du glucose dans le

plasma [19]. En 2017 Hamou Maamar et Belhamiti ont proposé un modèle (GI $\beta$ LF) qui décrit l'effet de la leptine sur la régulation de la glycémie [12].

Le but de ce mémoire est de proposer une modélisation mathématique et une simulation numérique de la dynamique du glucose, de l'insuline, de la ghréline (GIGH).

Ce travail est organisé de la façon suivante :

★ Dans le premier chapitre, on présente notre contexte de recherche en mettant l'accent sur la maladie ainsi que quelques exemples de modèles mathématiques décrivent la dynamique du glucose insuline.

★ Dans le second chapitre, on présente l'effet de la ghréline sur le contrôle de la glycémie. Ensuite, on propose un nouveau modèle mathématique qui décrit cet effet sur le glucose et l'insuline en complétant ainsi le modèle de TOPP. On termine par une étude de stabilité du modèle proposé où on calcule les points d'équilibre et on discute le signe des valeurs propres de la matrice Jacobienne.

★ Le troisième chapitre décrit les différentes simulations numériques pour des personnes en bonne santé ainsi que des patients diabétiques.

On clôture ce mémoire par une discussion des résultats trouvés ainsi que nos perspectives.

# Chapitre 1

## Régulation de la glycémie

Le diabète est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes, plusieurs millions souffrent de cette maladie et ce nombre est en augmentation. En plus, le diabète serait à l'origine de plus de 3 millions de décès chaque année. C'est ce qui a poussé les chercheurs à trouver des techniques pour le diagnostiquer et le traiter cette maladie d'un côté. De l'autre côté les spécialistes en modélisation proposent des approches pour concevoir des modèles mathématiques décrivant la dynamique du Glucose-Insuline.

Dans ce chapitre, on va introduire les mécanismes qui interviennent dans la régulation glycémique. Ensuite, on va discuter les facteurs qui entraînent le diabète. Enfin, on va présenter les modèles mathématiques les plus connus de la dynamique du glucose insuline.

### 1 Régulation de la glycémie

Afin de garantir un fonctionnement normal, le corps humain dépend d'un contrôle strict de sa glycémie. Ceci est accompli par un réseau très sophistiqué de diverses hormones et neuropeptides libérés principalement du cerveau, du pancréas, du foie, de l'intestin ainsi que des tissus adipeux et musculaires. Au sein de ce réseau, le pancréas représente un acteur clé en sécrétant l'insuline, l'hormone hypoglycémisante [16].

Le pancréas est un organe essentiel pour la digestion et le métabolisme du glucose. La dysfonction pancréatique entraîne de nombreuses maladies y compris le diabète, une maladie chronique qui se développe lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou lorsque le corps ne peut pas l'utiliser d'une manière efficace.

#### 1.1 Le rôle du pancréas dans la régulation de la glycémie

Le pancréas maintient la glycémie dans une plage très étroite. Cette préservation est réalisée par les actions opposées et équilibrées du glucagon et de l'insuline[16].

Le pancréas produit plusieurs hormones, y compris l'insuline une hormone qui régule la glycémie en permettant à de nombreuses cellules de votre corps d'absorber et d'utiliser le glucose. Cela diminue la glycémie [15].

### 1.2 Le rôle du foie dans la régulation de la glycémie

Le foie joue un rôle principal dans le contrôle de la glycémie et son maintien dans les limites de la normale. Il agit comme un réservoir et un fabricant de glucose. Lorsque la nourriture est digérée dans notre corps, le foie stocke l'excès de glucose sous forme de glycogène. Le glycogène peut être utilisé plus tard, lorsque le corps en signale son besoin. Dans le cas contraire, le foie peut produire du glucose à partir du glycogène stocké [17].

### 1.3 Le rôle du rein dans la régulation de la glycémie

La contribution des reins à l'homéostasie du glucose, dans des conditions physiologiques et pathologiques, a pris toute son importance et est supposée impliquer des fonctions bien au-delà de l'absorption et de la libération de glucose. Le rein est le seul organe capable de générer suffisamment de glucose (gluconéogenèse) pour être libéré dans la circulation. Il est également responsable de la filtration puis de la réabsorption ou de l'excrétion ultérieure du glucose. Ces découvertes ont permis de mieux comprendre la myriade de mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement. En ce qui concerne l'implication des reins dans l'homéostasie du glucose, les mécanismes principaux incluent la libération de glucose dans la circulation par la gluconéogenèse, l'absorption de glucose par la circulation pour satisfaire les besoins énergétiques des reins [20].

## 2 Types de diabètes

Le diabète survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Cela se traduit par un taux de sucre dans le sang (glycémie) élevé : on parle d'hyperglycémie [21].

Il existe deux formes principales du diabète :

### 2.1 Le diabète de type 1

Diabète de type 1 se produit lorsque le pancréas n'est pas en mesure de produire toute l'insuline nécessaire au maintien de l'organisme. En effet, le système immunitaire de l'organisme attaque et détruit les cellules productrices d'insuline dans le pancréas. Il représente 10 à 15% de tous les cas de diabète et constitue la maladie infantile

chronique la plus élevée dans les pays développés. Mais contrairement au diabète de type 2, le diabète de type 1 n'est pas causé par des facteurs liés au modes de vie [22].

## 2.2 Le diabète de type 2

Diabète de type 2 (anciennement appelé non insulino-dépendant) qui résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Le diabète de type 2 est beaucoup plus courant et représente environ 90% de tous les cas de diabète dans le monde. Il survient le plus souvent chez les adultes, mais est également observé de plus en plus chez les adolescents [21].

Les données récemment complées montrent qu'environ 150 millions de personnes sont atteintes de diabète sucré dans le monde et que ce nombre pourrait bien doubler d'ici 2025. Cette augmentation se fera en grande partie dans les pays en développement et sera due à la croissance démographique, au vieillissement, aux régimes alimentaires malsains, à l'obésité et aux maladies sexuellement transmissibles. D'ici 2025, si la plupart des personnes atteintes de diabète dans les pays développés auront 65 ans ou plus, dans les pays en développement, la plupart d'entre elles auront entre 45 et 64 ans et seront touchées au cours de leurs années les plus productives [21].

## 3 Modélisation mathématique en diabétologie

Une façon simple de modéliser la dynamique du glucose-insuline est de l'écrire sous la forme suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dG}{dt} = \text{production} - \text{absorption} \\ \frac{dI}{dt} = \text{sécrétion} - \text{clairance} \end{array} \right.$$

avec  $G(mg/dl)$  et  $I(uU/ml)$  représentent les concentrations du glucose et de l'insuline respectivement.

Le modèle le plus connu et le plus largement utilisé dans les évaluations cliniques, tel que l'indice de la sensibilité à l'insuline et l'efficacité du glucose, est le modèle minimal proposé par Bergman et Cobelli dans les années 1981.

Le modèle minimal [4] est formulé par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dG(t)}{dt} = -(P_1 + X(t))G(t) + P_1 G_b, G(0) = G_0 \\ \frac{dX(t)}{dt} = -P_2 X(t) + P_3 (I - I_b), X(0) = 0 \\ \frac{dI(t)}{dt} = P_4 (G(t) - P_5)^+ t - P_6 (I(t) - I_b), I(0) = I_0 \end{array} \right.$$

$X(t)$  : représentant l'activité des cellules excitables par l'insuline dans l'absorption de glucose.

$G_b$  : La glycémie basale.

$I_b$  : L'insulinémie basale.

$P_1$  : Le taux d'absorption du glucose via les tissus insulino-indépendants i.e. l'efficacité du glucose.

$P_2$  : Le taux exprimant la diminution spontanée de la capacité d'absorption du glucose par le tissu.

$P_3$  : L'augmentation de la capacité d'absorption du glucose dans les tissus, fonction de l'insuline, par unité de concentration d'insuline en excès par rapport à l'insuline initiale.

$P_4$  : Le taux de libération d'insuline par le pancréas après le bolus, par minute et par mg / dl de glycémie au-dessus de la glycémie "cible".

$P_5$  : La "glycémie cible" pancréatique.

$P_6$  : La constante du taux de décroissance de premier ordre pour l'insuline plasmatique.

Le modèle est composé de trois équations différentielles non linéaires ordinaires. Dans la première équation, Le terme  $-P_1 (G(t) - G_b)$  décrit l'absorption du glucose indépendamment de l'insuline,  $-X(t)G(t)$  décrit l'absorption du glucose par les cellules, qui dépend de la concentration sanguine en insuline.

Dans la deuxième équation, la variable  $X(t)$  est introduite pour imiter le retard de l'effet de l'insuline sur le glucose. L'activité d'absorption du glucose diminue linéairement, comme décrit par le terme  $-P_2 X(t)$  et augmente lorsque la concentration sanguine en insuline est supérieure au niveau normal, comme décrit par le terme  $P_3 [I(t) - I_b]$ .

Dans la dernière équation, le terme  $P_4 [G(t) - P_5]^+ t$  décrit l'augmentation de la concentration sanguine en insuline. La concentration sanguine d'insuline n'augmente que lorsque la concentration sanguine du glucose est supérieure à un certain niveau  $P_5$ . La multiplication par  $t$  est introduite pour exprimer l'hypothèse que le taux de sécrétion pancréatique d'insuline est proportionnel au temps écoulé depuis le stimulus glycémique. Le terme  $-P_6 (I(t) - I_b)$  la diminution d'insuline par unité de concentration sanguine d'insuline en excès par rapport au niveau de concentration sanguine d'insuline normal. Dans la dernière équation, le terme  $P_4 [G(t) - P_5]^+ t$  décrit l'augmentation de la concentration sanguine en insuline. La concentration sanguine d'insuline n'augmente que lorsque la concentration sanguine du glucose est supérieure à un certain  $P_5$ . La multiplication par  $t$  est introduite pour exprimer l'hypothèse que le taux de sécrétion pancréatique d'insuline est proportionnel au temps écoulé depuis le stimulus glycémique.

mique. Le terme  $-P_6(I(t) - I_b)$  représente la diminution d'insuline par unité de concentration sanguine d'insuline en excès par rapport au niveau de concentration sanguine d'insuline normal.

Un autre modèle intéressant est le modèle de Topp et al. en 2000 [19]. Topp a modélisé la variation de la masse des cellules  $\beta$  et la dynamique du glucose et de l'insuline, ce qui n'a pas été fait à l'avance.

Le modèle Topp est formulé par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dG(t)}{dt} = R_0 - (E_{G0} + S_I I(t))G(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\beta G(t)^2}{\alpha + G(t)^2} - kI(t) \\ \frac{d\beta(t)}{dt} = (-d_0 + r_1 G(t) - r_2 G(t)^2)\beta(t) \end{array} \right.$$

avec des conditions initiales .

Où,

- $\beta$  : La masse de cellules  $\beta$ .
- $R_0$  : Le taux net de la production hépatique moyenne du glucose .
- $E_{G0}$  : L'efficacité totale du glucose à l'insuline zéro .
- $S_I$  : La sensibilité totale à l'insuline.
- $\sigma$  : Le taux maximal de la sécrétion des cellules  $\beta$ .
- $\alpha$  : Une constante tel que  $\sqrt{\alpha}$  est la moitié du taux maximal de G.
- $k$  : Une constante de la clairance de l'insuline .
- $r_1$  et  $r_2$  : Des constantes .
- $d_0$  : Le taux de mortalité de cellules  $\beta$ .

Ce modèle est composé de trois équations différentielles non linéaires ordinaires qui décrivent la dynamique du glucose, de l'insuline et de la masse de cellules  $\beta$ . En effet, le modèle de Topp est un modèle à deux échelles de temps. La première est une variation rapide de la dynamique du glucose et de l'insuline en échelle de minutes et des heures. La deuxième est une variation lente de la dynamique de la masse des cellules  $\beta$  en échelle de jours et de semaines. Le modèle montre que l'hyperglycémie entraîne la croissance de la masse de cellules  $\beta$  (réactions négatives), tandis qu'une hyperglycémie excessive entraîne une réduction de la masse de cellules  $\beta$  (réactions positives). Une masse accrue de cellules  $\beta$  représente une capacité accrue de sécrétion d'insuline qui, à son tour, entraînerait une diminution de la glycémie.

## Chapitre 2

# Modélisation de l'homéostasie du glucose : l'effet de la ghréline sur le diabète

Dans ce chapitre, on va définir la ghréline ainsi que son rôle dans le contrôle de la glycémie et l'absorption du glucose. On discutera également l'effet de la ghréline sur le foie, le pancréas et la sécrétion de l'insuline. On présentera par la suite une modélisation mathématique du système glucose-insulino.

### 1 Le rôle de la ghréline dans le contrôle de la glycémie

La ghréline est l'hormone responsable de la faim (un stimulant de l'appétit) découverte en 1999 [13]. Peu de temps après, il a été constaté qu'elle augmentait le poids et l'obésité. 70 % de cette hormone est produite dans l'estomac. Les niveaux de ghréline diminuent après l'ingestion [1]. La ghréline joue un rôle dans la régulation du glucose, indépendamment de ses actions en matière de régulation de l'appétit et du comportement alimentaire, ainsi que dans l'apparition du diabète ses avantages potentiels en tant que traitement sont encore incertains ce qui nécessite des études complémentaires [3].

#### 1.1 L'effet de la ghréline sur le foie

Les résultats de l'étude actuelle ont montré que l'hormone ghréline réduisait l'incidence du foie. La ghréline affecte également le maintien du glucose par le biais de mécanismes à base d'insuline, caractérisés par la production de glucose variable dans le foie et par une sensibilité accrue à l'insuline hépatique [11].

## 1.2 L'effet de la ghréline sur le pancréas

Un nouveau type de cellule pancréatique, la cellule Epsilon, a été découvert. Elle produit et sécrète l'hormone ghréline, suggérant qu'elle pourrait jouer un rôle dans la différenciation et reproduction de cellule  $\beta$ . Fait intéressant, la ghréline réduit la sécrétion de l'insuline. Il peut fonctionner sur d'autres voies de signalisation hormonales pour contrôler l'équilibre du glucose dans le pancréas [3].

## 1.3 L'effet de la ghréline sur la sécrétion de l'insuline

La ghréline stimule la sécrétion d'hormones de croissance et inhibe la sécrétion d'insuline. En revanche, des études récentes ont montré que la ghréline peut modifier la sensibilité à l'insuline et réguler la sécrétion d'insuline [3].

## 1.4 Rôle physiologique de la ghréline dans l'absorption du glucose :

La ghréline a été établie en tant que régulateur passif de la libération d'insuline, selon laquelle le taux de glucose sanguin est élevé après un repas, il est nécessaire pour augmenter la sécrétion d'insuline et diminution de taux de la ghréline. De plus, la ghréline est un catalyseur pour la libération de l'hormone de croissance, bien connue par le fait qu'elle inhibe la sécrétion d'insuline (lorsque l'hormone ghréline est élevée, la libération de l'hormone de croissance stimulée par la ghréline peut être essentielle pour maintenir un taux de glucose suffisant) [3]. Le rôle physiologique de la ghréline est de maintenir la glycémie au cours de la faim, et que ce sera médiatisée par l'émission de l'hormone de croissance.

Les deux figures 2.1 illustre bien les actions et l'effet de la ghréline sur le sécrétion d'insuline et de glucose homéostasie.

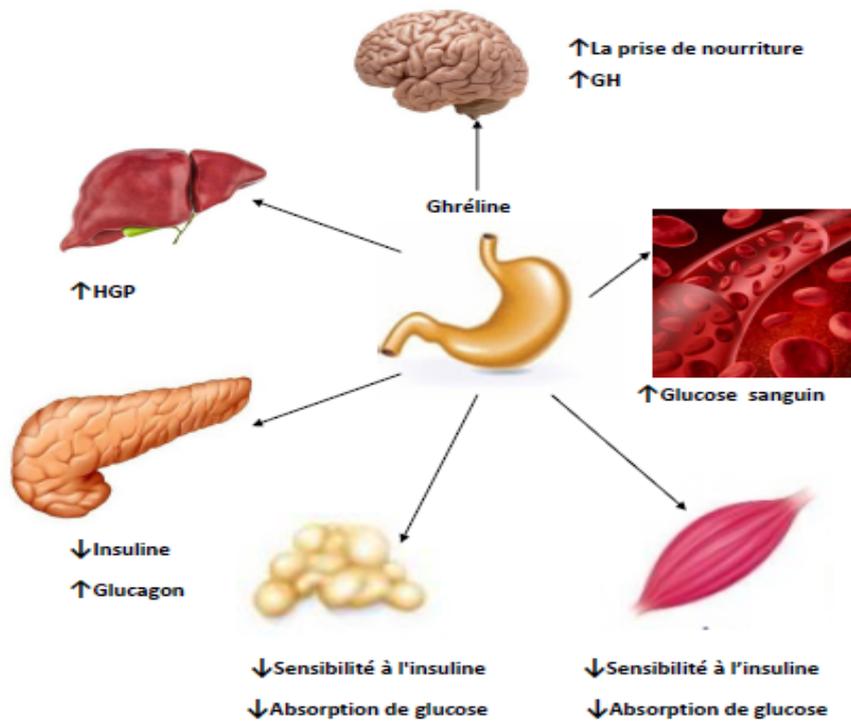


FIGURE 2.1 – L'effet de la ghréline sur l'homéostasie du glucose. [1]

## 2 Le modèle mathématique

Dans ce travail, on se base sur le modèle de Topp [19] pour inclure la ghréline et ses interactions avec la dynamique du glucose et de l'insuline. Parmi les rôles joués par la ghréline son effet sur l'équilibre du glucose en modifiant la sécrétion d'insuline ainsi que son rôle dans le développement du diabète type 2.

## 3 Les hypothèses de modélisation

- On suppose que la ghréline réduit l'absorption du glucose [18], cet effet est représenté par :  $(E_{G0} + S_I I(t)) G(t) \frac{1}{1 + C_{GH} GH}$ .

- On suppose que les récepteurs de la ghréline activés inhibent la sécrétion d'insuline [6]. Par conséquent, cette inhibition est formulée par :  $\frac{\sigma \bar{\beta}}{1 + \sigma_{GH} GH(t)}$ .

- Dans notre modèle on a supposé que la sécrétion d'insuline est donnée par

$$\text{sécrétion} = \frac{\sigma \bar{\beta}}{1 + \sigma_{GH} GH(t)} \frac{G(t)}{\alpha + G(t)},$$

### 3. LES HYPOTHÈSES DE MODÉLISATION

---

avec  $\bar{\beta}$  est supposée constante, car la variation de la masse de cellule  $\beta$  est lente par rapport à celle du glucose, de l'insuline et de la ghréline interviennent en quelques minutes par contre les cellules  $\beta$  en quelques jours, semaines... Pour cette raison nous avons fixé la masse de cellules  $\beta$ .

Et on a multiplié l'inhibition de l'insuline par une fonction de Hill de degré 1 pour simplifier les calculs et extraire rapidement les points d'équilibres.

- On suppose que la clairance de la ghréline est proportionnelle aux niveaux de ghréline sérique, elle est représentée par :  $K_{GH}GH(t)$ .

- Et on suppose que la sécrétion de ghréline dans l'estomac est constante, elle est représentée par le paramètre suivant :  $\lambda$ .

La forme compact du modèle est donnée pour tout  $t \in [0, T]$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dG(t)}{dt} = R_0 - (E_{G0} + S_I I(t)) G(t) \frac{1}{1 + C_{GH} GH(t)} \\ \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\sigma \bar{\beta}}{1 + \sigma_{GH} GH(t)} \frac{G(t)}{\alpha + G(t)} - K_I I(t) \\ \frac{dGH(t)}{dt} = \lambda - K_{GH} GH(t) \end{array} \right. \quad (2.1)$$

Les variables et les paramètres du modèle sont présentés dans les tableaux 2.1 et 2.2.

Variabes	Unité	Description
$G(t)$	$[mg/dl]$	La concentration du glucose dans le sang
$I(t)$	$[\mu U/ml]$	La concentration de l'insuline dans le sang
$GH(t)$	$[mg/dl]$	La concentration de la ghréline dans le sang

TABLEAU 2.1 – Les variables du modèle GIGH.

Paramètre	Unité	Description
$R_0$	$[mg/dld]$	Taux de la production moyenne du glucose par jour
$E_{GO}$	$[1/d]$	Taux de la clairance du glucose indépendamment de l'insuline
$S_I$	$[\mu ml/Ud]$	La sensibilité à l'insuline
$\sigma$	$[\mu/mld]$	Taux de la sécrétion de l'insuline par les cellules $\beta$
$\sigma_{GH}$	$[dl/mg]$	Taux d'inhibition de la sécrétion de l'insuline par la ghréline
$K_I$	$[1/d]$	Taux de la clairance de l'insuline
$\lambda$	$[mg/dld]$	Taux de la sécrétion de ghréline dans estomac
$\alpha$	$[mg^2/dl^{-1}]$	Point d'inflexion de la fonction de Hill
$K_{GH}$	$[1/d]$	Taux de dégradation de la ghréline par l'élimination rénale
$C_{GH}$	$[dl/mg]$	Taux d'inhibition de l'absorption du glucose par la ghréline
$\bar{\beta}$	$[mg]$	La masse de cellules $\beta$ constante.

TABLEAU 2.2 – Les paramètres du modèle GIGH.

## 4 L'analyse de système dynamique

Dans cette partie, on va étudier la stabilité des points d'équilibre [5] du système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$y'(t) = f(y(t)), y(t_0) = y_0, \quad (2.2)$$

où  $D \in \mathbb{R}^n$  et  $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonction continue sur  $D$ .

**Définition 2.1** [14] *Un point  $y_0 \in D$  est appelé point d'équilibre (ou : point stationnaire, solution stationnaire, point critique) de l'équation (2.2) si  $f(y_0) = 0$ .*

Cette définition s'explique par la simple observation que si  $f(y_0) = 0$  alors  $y \equiv a$  est l'unique solution du problème (2.2) de condition initiale  $y(t_0) = y_0$ .

**Notation :**  $\Phi(t)$  est une solution de (2.2) telle que  $\Phi(0) = b$  avec  $b \in \mathbb{R}^n$ .

**Définition 2.2** [5]

i) *a est dit stable si :*

$$\forall \epsilon > 0, \exists \delta > 0 \text{ tel que, } |b - y_0| < \delta \text{ alors } |\Phi(t) - y_0| < \epsilon, \quad \forall t \geq 0.$$

ii) *a est dit asymptotiquement stable si :*

$$\exists \epsilon > 0, |b - y_0| < \epsilon \text{ alors } |\Phi(t) - y_0| \rightarrow 0 \text{ lorsque } t \rightarrow \infty.$$

#### 4. L'ANALYSE DE SYSTÈME DYNAMIQUE

---

Soit  $y_0 \in D$  un point d'équilibre de l'équation (2.2).  
On suppose que la fonction  $f$  est de classe  $C^1$  au voisinage de  $y_0$ ,

$$f(y) = f(y_0) + f'(y_0)(y - y_0) + \theta(y - y_0).$$

Donc,

$$f(y) = Ay(t) + \theta(y(t))$$

avec,  $A = f'(y_0) \in \mathbb{R}^{n \times n}$   
et le reste  $\theta(y(t))$  est une fonction continue qui tend vers 0 quand  $y$  tend vers  $y_0$ .

**Théorème 2.1** (Méthode de linéarisation de Lyapunov)[7]

- 1) Si le système linéarisé (??) est strictement stable (toutes les valeurs propres de  $A$  sont avec une partie réelle négative), le point d'équilibre est asymptotiquement stable pour le système (2.2).
- 2) Si le système linéarisé (??) est instable (au moins une valeur propre de  $A$  a une partie réellement positive), le point d'équilibre est instable pour le système (2.2).
- 3) Si  $A$  a des valeurs propres avec une partie réelle nulle, la linéarisation ne donne pas d'informations sur la stabilité du point d'équilibre considéré.

**Exemple 2.1** On considère l'exemple suivant,

$$x'(t) = f(x(t)) = \begin{bmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -x_1 \sin x_2 - x_1^2 - \sin x_1 \\ -x_1^2 - 2 \sin x_2 \end{bmatrix}.$$

avec

$$x_0 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

On a,

$$\frac{\partial f(x)}{\partial x} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(x)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(x)}{\partial x_2} \\ \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(x)}{\partial x_2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\sin x_2 - 2x_1 - \cos x_1 & -x_1 \cos x_2 \\ 2x_1 & -2 \cos x_2 \end{bmatrix}.$$

$$A = \frac{\partial f(x)}{\partial x} = \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -2 \end{bmatrix}.$$

Les valeurs propres du  $A$  sont,

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -1 \\ \lambda_2 &= -2 \end{aligned}$$

Donc, le système est stable.

## 5 Les positions d'équilibre du modèle GIGH

La stabilité qui nous intéresse c'est la stabilité asymptotique i.e. les parties réelles des valeurs propres de la jacobienne sont toutes négatives.

Pour les points d'équilibre, on a le résultats suivant :

**Théorème 2.2** *Le modèle (2.1) admet dans  $\Omega = \mathbb{R}_+^3$  un point d'équilibre suivant :*

$$E = \left( \frac{B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}}{2a}, \frac{1}{k_I} \frac{\sigma \bar{\beta}}{1 + \sigma_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}}, \frac{B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}}{2A}, \frac{\lambda}{k_{GH}} \right).$$

avec :

$$\begin{cases} A = E_{G0} + S_I \frac{1}{k_I} \frac{\sigma \bar{\beta}}{1 + \sigma_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}} \\ B = R_0 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}} R_0 - \alpha E_{G0}. \end{cases}$$

Le point E est stable dans  $\Omega$  si :

$$B > 0.$$

**Preuve.** Les points d'équilibres se calculent en déterminant les solutions du système suivant :

$$\begin{cases} R_0 - \frac{1}{1 + C_{GH} GH} (E_{G0} + S_I I) G = 0 \\ \frac{\sigma \bar{\beta}}{1 + \sigma_{GH} GH} \frac{G}{\alpha + G} - k_I I = 0 \\ \lambda - k_{GH} GH = 0. \end{cases}$$

Après des simplifications, on obtient :

$$\begin{cases} \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0 = \left(E_{G0} + S_I \frac{1}{k_I} \frac{\sigma \bar{\beta}}{1 + \sigma_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}} \frac{G}{\alpha + G}\right) G \\ I = \frac{1}{k_I} \frac{\sigma \bar{\beta}}{1 + \sigma_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}} \frac{G}{\alpha + G} \\ GH = \frac{\lambda}{k_{GH}}. \end{cases} \quad (2.3)$$

On résout la première équation du système précédent, on trouve :

$$\begin{cases} G_1 = \frac{B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}}{2A} > 0 \\ G_2 = \frac{B - \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}}{2A} < 0. \end{cases}$$

La négativité de  $G_2$  n'est pas claire, donc on va montrer que  $G_2 < 0$  par le calcul suivant :

$$\begin{aligned} G_2 &= \frac{B - \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}}{2A} \\ &= \frac{\left(B - \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}\right) \left(B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}\right)}{2A \left(B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}\right)} \\ &= \frac{B^2 - B^2 - 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}{2A \left(B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}\right)} \\ &= \frac{-4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}{2A \left(B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}\right)} < 0. \end{aligned}$$

Donc, il existe un point stationnaire E.

$$\begin{cases} I_1 = \frac{1}{k_1} \frac{\sigma \bar{\beta}}{1 + \sigma_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}} \frac{\frac{B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}}{2A}}{\alpha + \frac{B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}}{2A}}. \end{cases}$$

avec :

$$\begin{cases} A = E_{G0} + S_I \frac{1}{k_1} \frac{\sigma \bar{\beta}}{1 + \sigma_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}} \\ B = R_0 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}} R_0 - \alpha E_{G0}. \end{cases}$$

Alors, on a retrouvé le point d'équilibre suivante :

$$E = \left( \frac{B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}}{2A}, \frac{1}{k_1} \frac{\sigma \bar{\beta}}{1 + \sigma_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}} \frac{\frac{B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}}{2A}}{\alpha + \frac{B + \sqrt{B^2 + 4A\alpha \left(1 + C_{GH} \frac{\lambda}{k_{GH}}\right) R_0}}{2A}}, \frac{\lambda}{k_{GH}} \right).$$

■

En linéarisant le système (2.1) au point d'équilibre et en calculant la matrice jacobienne, on obtient :

$$J(G, I, GH) = \begin{pmatrix} -\frac{E_{G0}+S_1I}{1+C_{GH}\frac{\lambda}{k_{GH}}} & -\frac{S_1G}{1+C_{GH}\frac{\lambda}{k_{GH}}} & \frac{C_{GH}(E_{GH}+S_1I)G}{\left(1+C_{GH}\frac{\lambda}{k_{GH}}\right)^2} \\ \frac{\alpha}{(\alpha+G)^2} \frac{\sigma\bar{\beta}}{\left(1+\sigma_{GH}\frac{\lambda}{k_{GH}}\right)} & -k_I & -\frac{G}{(\alpha+G)} \frac{\sigma_{GH}\sigma\bar{\beta}}{\left(1+\sigma_{GH}\frac{\lambda}{k_{GH}}\right)^2} \\ 0 & 0 & -k_{GH} \end{pmatrix}.$$

Après les simplifications ,on obtient :

$$J(G, I, GH) = \begin{pmatrix} -\frac{R_0}{G} & -\frac{S_1G}{1+C_{GH}GH} & R_0 \frac{C_{GH}}{(1+C_{GH}GH)} \\ k_I I \frac{\alpha}{(\alpha+G)G} & -k_I & -k_I I \frac{1}{1+\sigma_{GH}GH} \\ 0 & 0 & -k_{GH} \end{pmatrix}.$$

et la matrice Jacobienne au point J(E) s'écrit :

$$J(E) = \begin{pmatrix} -\frac{R_0}{N} & -\frac{S_1N}{1+C_{GH}\frac{\lambda}{k_{GH}}} & R_0 \frac{C_{GH}}{\left(1+C_{GH}\frac{\lambda}{k_{GH}}\right)} \\ k_I M \frac{\alpha}{(\alpha+N)N} & -k_I & -k_I M \frac{1}{1+\sigma_{GH}\frac{\lambda}{k_{GH}}} \\ 0 & 0 & -k_{GH} \end{pmatrix}.$$

avec :

$$M = I_1 \text{ et } N = G_1$$

Les valeurs propres de J(E) sont données par :

$$\begin{cases} \lambda_1 = -k_{GH}. \\ \lambda_2 = -\frac{1}{2} \left( \frac{R_0}{N} + k_I + \sqrt{\left(\frac{R_0}{N} - k_I\right)^2 - 4dt} \right). \\ \lambda_3 = \frac{1}{2} \sqrt{\left(\frac{R_0}{N} - k_I\right)^2 - 4dt} - \frac{1}{2} \frac{R_0}{N} - \frac{1}{2} k_I. \end{cases}$$

Avec :

$$d = \frac{S_1N}{1+C_{GH}\frac{\lambda}{k_{GH}}},$$

$$t = k_I M \frac{\alpha}{(\alpha+N)N}.$$

La négativité de la troisième valeur propre n'est pas claire, donc on va montré que  $\lambda_3 < 0$  par le calcul suivant :

$$\frac{\left[\frac{1}{2} \left( \sqrt{\left(\frac{R_0}{N}\right)^2 - 4dt - 2\frac{R_0}{N}k_I + k_I^2} - \left(\frac{R_0}{N} + k_I\right) \right)\right] \left( \sqrt{\left(\frac{R_0}{N}\right)^2 - 4dt - 2\frac{R_0}{N}k_I + k_I^2} + \left(\frac{R_0}{N} + k_I\right) \right)}{\left( \sqrt{\left(\frac{R_0}{N}\right)^2 - 4dt - 2\frac{R_0}{N}k_I + k_I^2} + \left(\frac{R_0}{N} + k_I\right) \right)} = \frac{\frac{1}{2} \left( \left( \left(\frac{R_0}{N}\right)^2 - 4dt - 2\frac{R_0}{N}k_I + k_I^2 \right) - \left(\frac{R_0}{N} + k_I\right)^2 \right)}{\left( \sqrt{\left(\frac{R_0}{N}\right)^2 - 4dt - 2\frac{R_0}{N}k_I + k_I^2} + \left(\frac{R_0}{N} + k_I\right) \right)}$$

## 5. LES POSITIONS D'ÉQUILIBRE DU MODÈLE GIGH

---

$$\lambda_3 = \frac{-2dt}{\left(\sqrt{\left(\frac{R_0}{N}\right)^2 - 4dt - 2\frac{R_0}{N}k_1 + k_1^2} + \left(\frac{R_0}{N} + k_1\right)\right)} < 0.$$

Les valeurs propres ont des parties réelles strictement négatives si et seulement si

$$B > 0.$$

D'où la stabilité asymptotique du point E .

## Chapitre 3

# Simulation numérique du modèle GIGH

Dans ce chapitre, on analyse numériquement le modèle formulé dans le chapitre 2. On va confirmer numériquement les résultats théoriques obtenus sur le point d'équilibre et sa stabilité. Ensuite, en se basant sur les estimations des paramètres obtenus dans la littérature, on simule notre modèle (2.1) pour voir l'évolution du diabète sous l'effet de la ghréline. On conclut par une discussion sur les résultats obtenus.

### Les paramètres :

Dans cette simulation numérique, on utilise les paramètres communément fixés suivants :

- Taux de la production hépatique du glucose,  $R_0 = 864$  .
- Taux de la croissance du glucose indépendamment de l'insuline,  $E_{G0} = 1.44$  .
- Taux de la sécrétion de l'insuline par des cellules  $\beta$ ,  $\sigma = 43.2$ .
- La masse de cellules  $\beta$ ,  $\bar{\beta} = 220$ .
- Taux de la clairance de l'insuline,  $K_I = 432$  .
- La constante de la fonction de Hill,  $\alpha = 20000$ .
- La sensibilité à l'insuline,  $S_I = 0.72$ .

On utilise toutes ces valeurs estimées par TOPP [19].

Le reste des paramètres ne sont pas communément fixés, et peuvent varier légèrement.

Paramètres	Valeurs
$K_{GH}$	107
$\sigma_{GH}$	0.0089
$\lambda$	74
$C_{GH}$	0.0035

TABLEAU 3.1 – Les variations des valeurs estimées du modèle GIGH.

La solution stationnaire de système (2.1) :

$$E = (113.47, 8.60, 0.69).$$

avec,

$$(B = 614.09) > 0.$$

Les valeurs propres sont :

$$\lambda_1 = -107$$

$$\lambda_2 = -428.15$$

$$\lambda_3 = -11.46$$

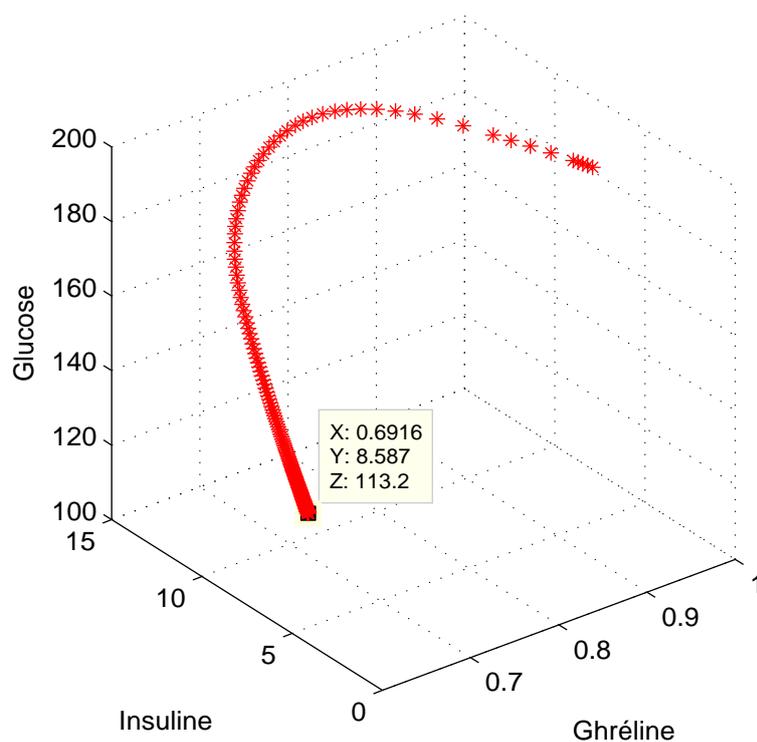


FIGURE 3.1 – Graphe de la convergence vers E.

La courbe de  $(GH, I, G)$  en trois dimensions dans la figure 3.1 montre qu'après un temps la solution du système (2.1) pour les données du tableau (3.1) converge vers le point d'équilibre E.

## La simulation numérique du modèle GIGH :

Dans un premier temps, on simule le modèle GIGH chez une personne normale.

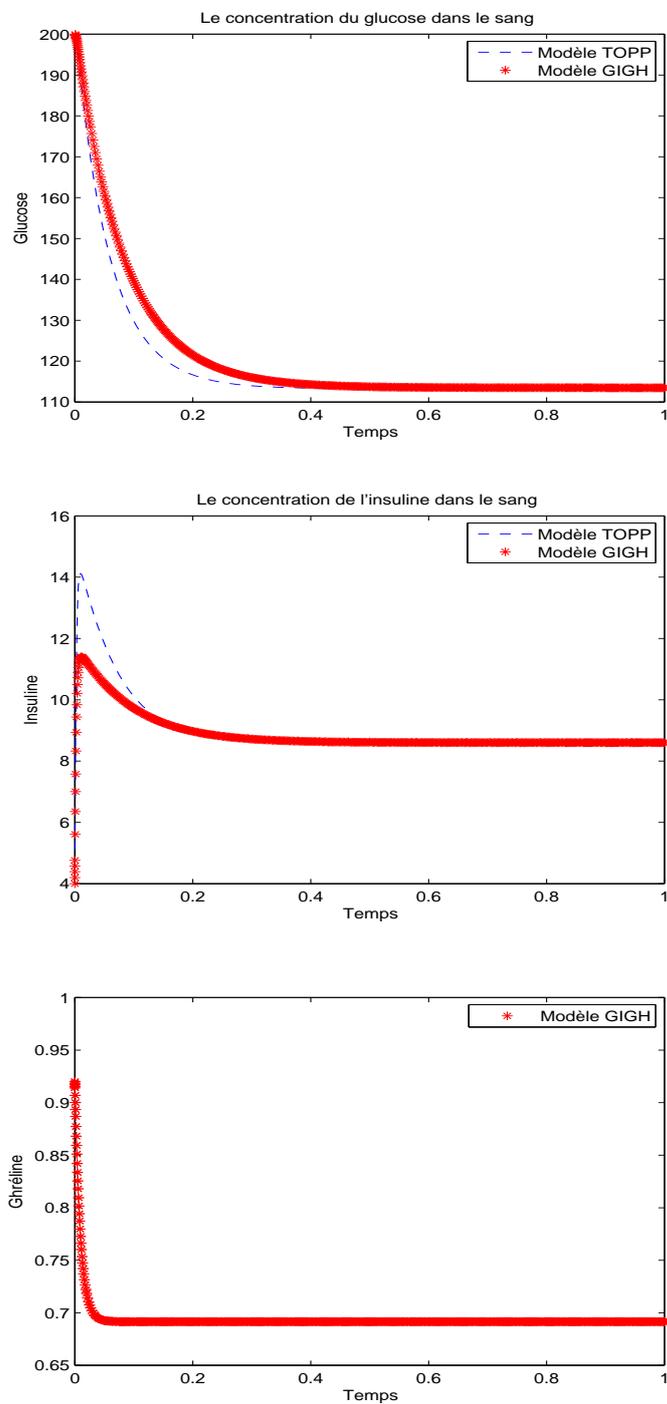


FIGURE 3.2 – La simulation numérique du modèle GIGH et le modèle de Topp pour une personne normale.

---

Les résultats obtenus sont représentés dans la figure 3.2. La figure 3.2(a) présente la concentration du glucose dans le sang. On remarque que la concentration du glucose augmente après elle diminue pour atteindre un niveau normal, car la sécrétion d'insuline est augmentée.

La figure 3.2(b) décrit la concentration d'insuline. On observe un taux élevé de sécrétion d'insuline. Cela est dû à la concentration très élevée en glucose. Ensuite, la concentration de l'insuline diminue pour atteindre un niveau normal, car les niveaux du glucose atteignent la valeur normale.

La figure 3.2(c) illustre la concentration de la ghréline. Cette concentration de la ghréline diminue progressivement et retourne à un niveau normal à cause l'augmentation du glucose.

Après la comparaison des résultats obtenus avec ceux de Topp [19], on constate que le niveau de glucose dans le modèle proposé est supérieur au niveau de glucose dans le modèle de Topp, et on constate que le niveau d'insuline dans le modèle proposé est inférieur au niveau d'insuline dans le modèle de Topp, alors la concentration du glucose se maintient à  $113 \text{ mg/dl}$  la même que celle de Topp à  $113 \text{ mg/dl}$ , après quelques heures les niveaux de glucose, insuline et ghréline diminuent pour atteindre un niveau normal.

Chez les diabétiques de type 2.

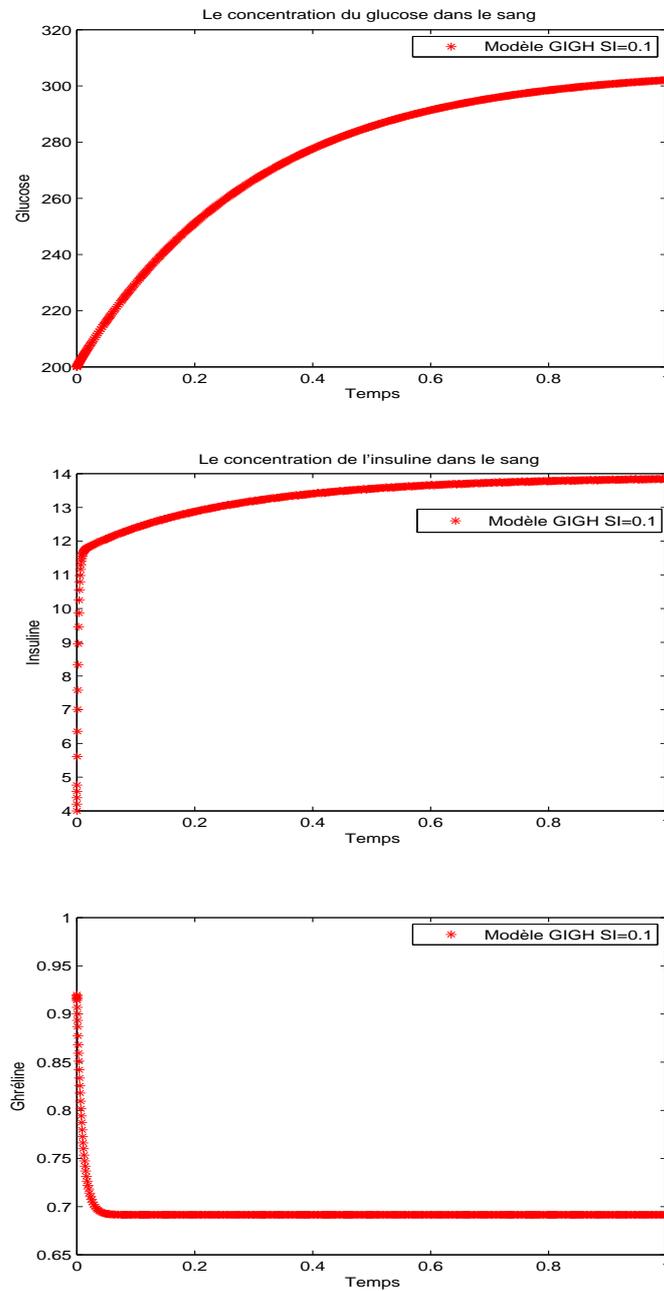


FIGURE 3.3 – La simulation numérique du modèle GIGH.

La sensibilité à l'insuline est très faible 3.3.

La figure 3.3 suggère qu'il y a une augmentation de taux du glucose dans une période de quelques heures où les concentrations de la ghréline sont faibles. En revanche, une augmentation des niveaux de l'insuline.

Ici on prend  $S_I = 0.1$  et on augmente l'effet de la ghréline sur le taux de l'absorption du glucose  $C_{GH} = 0.0035$ , et  $C_{GH} = 0.35$ ,  $C_{GH} = 3.5$ .

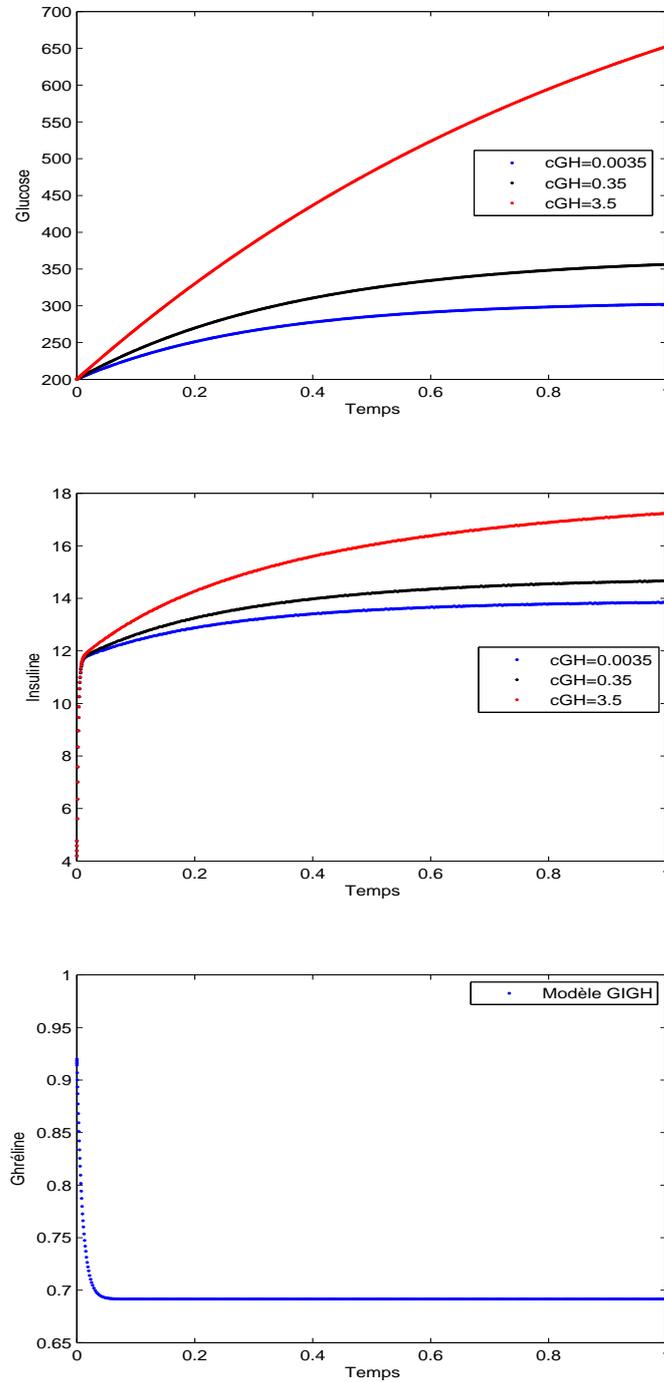


FIGURE 3.4 – La simulation numérique du modèle GIGH.

La figure 3.4 suggère qu'il y a une augmentation très élevée de taux du glucose et de taux d'insuline. En revanche une diminution des niveaux de ghréline.

Maintenant, on augmente aussi l'effet de la ghréline sur le taux de la sécrétion de l'insuline  $\sigma_{GH} = 0.0089$ , et  $\sigma_{GH} = 0.89$ ,  $\sigma_{GH} = 8.9$ .

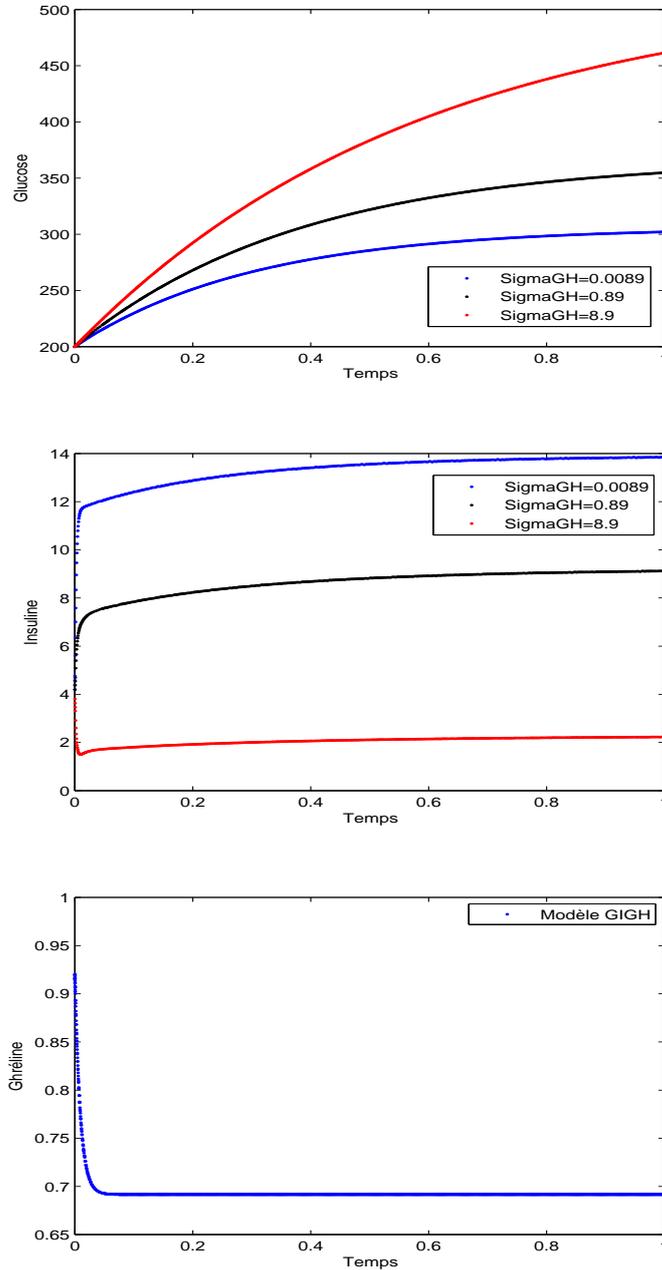


FIGURE 3.5 – La simulation numérique du modèle GIGH.

La figure 3.5 montre qu'une croissance très élevée de taux du glucose et de taux d'insuline. En revanche une décroissance des niveaux de ghréline. 3.4. On remarque que la ghréline a un effet négatif sur les diabétique.

---

## Discussion

Dans ce chapitre, on a présenté différentes simulations du modèle GIGH dans le cas de patients diabétiques et non diabétiques. Ce modèle se compose de trois compartiments, Le premier représente la concentration de glucose dans le sang, cette concentration et la différence entre la production et l'absorption. Le glucose est absorbé par des mécanismes indépendants de l'insuline et dépendants de l'insuline. On a supposé que la production du glucose est constante. Le second compartiment est l'insuline. On suppose que la sécrétion est dépend de la concentration de glucose, de la masse de cellules  $\beta$ . Et le dernière compartiment est la concentration de ghréline, on suppose que la production de ghréline dans l'estomac est constante et la clairance de la ghréline est proportionnelle aux niveaux de ghréline sérique.

# Conclusion

Au cours de ce travail, on a proposé un nouveau modèle basé sur des hypothèses réalistes pour décrire la régulation de la glycémie sous l'impact de l'insuline et la ghréline. Les différentes simulations numériques ont été présentées pour voir le comportement du modèle GIGH, où les résultats obtenus montrent que le dysfonctionnement au niveau de cellules pancréatiques peut être compensé par les mécanismes insulino-indépendants tel que la ghréline pour une période considérable.

Comme limitations du modèle GIGH on cite :

- \* On n'a pas introduit l'effet de glucose, de l'insuline et d'autres hormones incrétines sur la dynamique de ghréline.
- \* Le modèle n'est pas encore validé par l'expérimentation.
- \* À ce jour, la recherche n'a pas montré si la ghréline contribuait au traitement du diabète du type 2, ou bien la ghréline contribuait au se développement.

Dans le futur, les résultats de nos travaux doivent être validés par des données expérimentales, et indiquer si l'hormone ghréline se développe diabète 2 ou bien la ghréline contribuait se traitement. Il serait bien de construire différents modèles multiniveaux qui pour traiter, traiter et réduire cette maladie grave.

# Bibliographie

- [1] **Alamri, B.N., Shin, K., Chappe, V. and Anini, Y.** , *The role of ghrelin in the regulation of glucose homeostasis.* *Horm Mol Biol Clin Invest* , **26, 1**, (2016), 3–11. [8](#), [10](#)
- [2] **Anthony Gustin, DC, MS** (2018), *Insuline Sensitivity : The Secret to Optimal Health.* *Lorenz Mac.* [29](#)
- [3] **Banks, K.A. and Murphy, K.G.** , *Role of ghrelin in glucose homeostasis and diabetes.* *Diabetes Manage.* , **3, 2**, (2013), 171–182. [8](#), [9](#)
- [4] **Bergman, R.N., Phillips, L.S. and Cobelli, C.** (1981), *Physiologic Evaluation of Factors Controlling Glucose Tolerance in Man.* *J Clin Invest. The American Society for Clinical Investigation*, **68, 6**, (2013), 1456–1467. [1](#), [5](#)
- [5] **Caro, F. et Popier, A.**, *Stabilité des équilibres. Exemples.* Florian CARO et Alexandre POPIER. [12](#)
- [6] **Chabot, F., Caron, A., Laplante, M., St-Pierre, D.H.** (2014), *Interrelationships between ghrelin, insulin and glucose homeostasis : physiological relevance.* *World J Diabetes. Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved* , **5, 3**, (2013), 328–341. [10](#)
- [7] **Claudio Melchiorri** *Stability analysis of dynamic systems.* [13](#)
- [8] **Dall, T. M., Zhang, Y., Chen, Y. J., Quick, W.W., Yang, W. G. and Fogli, J.** *The economic burden of diabetes.* *Health Affairs (Project Hope)*, **29, 2**, (2010), 297–303. [1](#)
- [9] **Derouich, M. and Boutayeb, A.** *The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin.* *Journal of Biomechanics*, **35, 7**, (2002), 911–917. [1](#)
- [10] **Johan Amorosius Barth** , **Insulin resistance : definition and consequences.** *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **109, 2**, (2001), 135–148. [29](#)
- [11] **Kabila, N.N., Seddiekb, H.A., Yassina, N.A., Gamal-Eldina, M.M.** , *Effect of ghrelin on chronic liver injury and fibrogenesis in male rats.* *Contents lists available at ScienceDirect*, **52**, (2014), 90–97. [8](#)
- [12] **Maghnia Hamou Maamar** (2017) , *Modélisation de la dynamique de l'insuline-glucose et simulation numérique par la méthode des ondelettes* [2](#)
- [13] **Pohera, A.L., Tschöpa, M.H., Müllera, T.D.** , *Ghrelin regulation of glucose metabolism.* *Contents lists available at ScienceDirect*, **100**, (2018), 236–242. [8](#)
- [14] **Ralph Chill**, *Equations différentielles et stabilité.* *Laboratoire de Mathématiques et Applications de Metz.* Ralph Chill. [12](#)

- [15] **Robert, M., Sargis, M.D.** (2015), *An Overview of the Pancreas / Understanding Insulin and Diabetes*. 4
- [16] **Röder, P.V., Wu, B., Liu, Y. and Han, W.**, *Pancreatic regulation of glucose homeostasis*. *Experimental Molecular Medicine*, **48, 3**, (2016), 219. 3
- [17] **SHERWIN, R.S.**, *Role of the Liver in Glucose Homeostasis*. *Diabetes Care.Proceedings of the Kroc Foundation International Conference*, **3, 2**, (1980), 261–265. 4
- [18] **Sun et al** (2006), *Ghrelin—a new player in glucose homeostasis?* **3**, (2006), 301–307. 10
- [19] **Topp, B., Promislow, K., Devries, G., Miura, R.M. and Finegood, D.T.**(2000), *A Model of  $\beta$ -Cell Mass, Insulin, and Glucose Kinetics*. **10, 1**, 605– 619. 2, 7, 10, 18, 21
- [20] **Triplitt, C.L., PharmD, CDE** , *Understanding the Kidneys' Role in Blood Glucose Regulation*. **18**, (2012), 11–16. 4
- [21] <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/fr/> 4, 5
- [22] <https://www.kidspot.com.au/health/disorders/disorders-of-organs-and-blood/diabetes-its-types-causes-and-effect/newsstory/a04e934e37795d7cd7fff0695db44401> 5
- [23] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323699.php> 30
- [24] <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecinomaladie-5116/> 1
- [25] <https://www.msdmanuals.com/home/hormonal-and-metabolic-disorders/diabetes-mellitus-dm-and-disorders-of-blood-sugar-metabolism/hypoglycemia>

# Annexe

## 1 Le diabète

### 1.1 La résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline, ou insulino-résistance, décrit une situation où les cellules deviennent moins sensibles à cette hormone. Lorsque les cellules hépatiques, musculaires et adipeuses deviennent résistantes à l'insuline, il y a moins de glucose qui entre dans ces cellules et celui-ci reste dans le sang. [10]

En réponse à la résistance à l'insuline, les cellules pancréatiques sécrétant l'insuline ont tendance à en produire davantage et peuvent finir par s'épuiser. La production d'insuline devient alors insuffisante et le taux de glucose dans le sang trop élevé (hyperglycémie). [10]

### 1.2 La sensibilisation à l'insuline

La sensibilité à l'insuline [2] est un mécanisme vital de votre corps qui détermine l'efficacité de l'utilisation de ses effets par l'insuline. Les personnes ayant une faible sensibilité à l'insuline ont un risque plus élevé de développer des maladies métaboliques telles que le diabète, l'obésité et les maladies cardiaques. Bien que certaines personnes naissent avec des niveaux de sensibilité à l'insuline plus sains, vous pouvez apporter plusieurs modifications à votre mode de vie pour l'améliorer. [2]

#### **Pourquoi la sensibilité à l'insuline est-elle importante ?**

Une faible sensibilité à l'insuline peut entraîner divers problèmes de santé. Le corps essaiera de compenser sa faible sensibilité à l'insuline en produisant plus d'insuline. Cependant, un taux élevé d'insuline circulant (hyperinsulinémie) est associé à des lésions des vaisseaux sanguins, une pression artérielle élevée, des maladies cardiaques et une insuffisance cardiaque, à l'obésité, à l'ostéoporose et même au cancer. [2]

## 2 La glycémie

### 2.1 Hypoglycémie

L'hypoglycémie est le plus souvent causée par des médicaments pris pour contrôler le diabète. Les causes d'hypoglycémie sont beaucoup moins courantes, notamment d'autres médicaments, une maladie grave ou une défaillance d'organe, une tumeur produisant de l'insuline dans le pancréas et certains types de chirurgie bariatrique (avec perte de poids).

Une baisse de la glycémie provoque des symptômes tels que la faim, la transpiration, des tremblements, la fatigue, une faiblesse et une incapacité à penser clairement, tandis qu'une hypoglycémie grave entraîne des symptômes tels que confusion, convulsions et coma.

Les symptômes de l'hypoglycémie sont traités en consommant du sucre sous n'importe quelle forme [25].

### 2.2 Hyperglycémie

L'hyperglycémie fait référence à des taux élevés de sucre ou de glucose dans le sang. Cela se produit lorsque le corps ne produit pas ou n'utilise pas assez d'insuline, une hormone qui absorbe le glucose dans les cellules pour l'utiliser comme énergie.

La plupart des gens connaîtront une augmentation de leur glycémie après avoir mangé un repas très riche en glucose, mais les personnes présentant une hyperglycémie persistante peuvent avoir des problèmes de production ou d'utilisation d'insuline [23].

## 3 Les programmes :

### Simulation

```
clear clc close
[t, y] = ode45(@ToppMod, [0, 1], [200, 4]);
[t1, y1] = ode45(@ToppModv2, [0, 1], [200, 4, 0.72]);
G = y(:, 1); I = y(:, 2);
G2 = y1(:, 1); I2 = y1(:, 2); GH = y1(:, 3);

figure(1)
plot(t, G, '-b', t1, G2, '*r');
legend('ModèleTOPP', 'ModèleGIGH');
set(gcf, 'color', 'w')

figure(2)
plot(t, I, '-b', t1, I2, '*r');
; legend('ModèleTOPP', 'ModèleGIGH');
```

### 3. LES PROGRAMMES :

---

```
set(gcf,'color','w')
```

```
figure(3)
plot(t1,GH,'*m');
legend('ModèleGIGH');
hold all
set(gcf,'color','w')
```

```
figure(4)
plot(t1,G2,'*m');
legend('ModèleGIGH');
hold all
set(gcf,'color','w')
```

```
figure(5)
plot(t1,I2,'*m');
legend('ModèleGIGH');
hold all
set(gcf,'color','w')
```

#### **Paramètre**

```
function[R0,E0,S1,α,α1,σ,σGH,kI,kGH,λ,CGH,β] = parameters()
R0 = 864; E0 = 1.44;
S1 = 0.1; α1 = 20000;
α = 175; σ = 43.2;
β = 220; kI = 432;
kGH = 107; σGH = 0.0089;
λ = 74; CGH = 0.0035;
end
```

#### **ToppMod**

```
function dy = ToppMod(t,y)
[R0,E0,S1,~,α1,σ,~,kI,~,~,~,β] = parameters();
dy = zeros(2,1);
dy(1) = R0 - (E0 + S1 * y(2)) * y(1);
dy(2) = σ * β * y(1)^2 / (α1 + y(1)^2) - kI * y(2);
```

#### **ToppModv2**

```
function dy = ToppModv2(t,y)
[R0,E0,S1,α,~,σ,σGH,kI,kGH,λ,CGH,β] = parameters();
```

### 3. LES PROGRAMMES :

---

$dy = \text{zeros}(3, 1);$

$dy(1) = R_0 - (E_0 + S_I * y(2)) * y(1) * 1 / (1 + C_{GH} * y(3));$

$dy(2) = \sigma * \beta * y(1) / ((1 + \sigma_{GH} * y(3)) * (\alpha + y(1))) - k_I * y(2);$

$dy(3) = \lambda - k_{GH} * y(3);$

## Résumé

Dans ce travail, on a proposé un nouveau modèle mathématique qui décrit l'effet de la ghréline sur la dynamique du glucose et de l'insuline. Le manuscrit est structuré en trois chapitres. Le premier chapitre est consacré à rappeler les mécanismes impliqués à la régulation de la glycémie ainsi que les différents modèles de système du glucose-insuline. Le deuxième chapitre est destiné à la modélisation mathématique et l'analyse de stabilité. Le troisième chapitre est dédié à la simulation numérique du modèle dans le cas normal et diabétique.

**Mots-Clés.** Diabète, modélisation mathématique, analyse de stabilité, dynamique du glucose insuline

