

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



THÈSE

Doctorat LMD

pour obtenir le grade de docteur délivré par

Université de Mostaganem

Spécialité “Mathématiques Appliquées”

présentée et soutenue publiquement par

Maghnia HAMOU MAAMAR

le 26 Février 2017

Modélisation de la dynamique de l'insuline-glucose et simulation numérique par la méthode des ondelettes

Directeur de thèse : **Omar BELHAMITI (UNIVERSITÉ DE MOSTAGANEM, ALGÉRIE)**

Jury

M. S.M. BAHRI,	Professeur	Président (Université de Mostaganem, Algérie)
M. A. MOUSSAOUI,	Professeur	Examineur (Université de Tlemcen, Algérie)
M. F. B. M. BELGACEM,	Professeur	Examineur (PAAET Mathematics, Kuwait City, Kuwait)
M. A. AMIR,	MCA	Examineur (Université de Mostaganem, Algérie)

LABORATOIRE DE MATHÉMATIQUES PURES ET APPLIQUÉES
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES ET DE L'INFORMATIQUE (FSEI)
Chemin des Crêtes (Ex-INES), 27000 Mostaganem, Algérie

Remerciements

“Qui ne remercie pas les gens ne remercie pas Allâh.”

—Mohamed salla Allâh alihi wa sallam

Tout d’abord je tiens à remercier Allâh, le Très-Haut qui m’a donné le pouvoir, la santé et le courage de réaliser ce travail de recherche. « La louange est à Allâh de par la grâce de qui se réalisent les bonnes choses ».

Je tiens tout particulièrement à remercier infiniment mon directeur de thèse le professeur Belhamiti Omar, pour sa grande disponibilité, son soutien, ses nombreux conseils éclairés et son encouragement durant l’élaboration de cette thèse et de m’avoir assuré un encadrement rigoureux.

Je remercie l’ensemble des membres de mon jury : Le professeur Bahri Sidi Mohamed pour avoir accepté de présider le jury et les professeurs Ali Moussaoui, Amir Abdessamad et Fethi Bin Muhammad Belgacem pour l’examen de cette thèse. Leurs remarques pertinentes et leurs conseils précieux m’ont beaucoup aidé à améliorer la qualité de ce travail.

Je tiens à adresser de sincères remerciements à Mme Naima Ablaoui-Lahmar pour ses conseils avisés tout au long de cette thèse et pour son aide inestimable.

Je remercie également le professeur Sherman Arthur pour ses précieux conseils et le partage de ses nombreuses connaissances lors de nos discussions concernant le modèle mathématique proposé dans ce travail.

Je remercie de tout cœur mon cher frère Djamel et mes chères sœurs : Leïla, Houria, Sabah, Sarah, Nour El Houda, Manel, Louiza, Djamila, Saliha, Asma, Asma Belarbi, Hafsa, Meriem Belhamiti, Naima et Kheira pour leur soutien dans tous les moments. Merci de m’avoir toujours conseillé et orienté dans la bonne direction.

Je tiens également à associer à ces remerciements tous les employeurs de la faculté S.E.I qui m’ont apporté de l’aide.

Enfin, je tiens à remercier chaleureusement mes chers parents qui tiennent une place immense dans mon cœur. Omi et Abi, vous êtes la grande école dans la vie, je ne cesse d’apprendre tous les jours avec vous.

Table des matières

Remerciements	1
Introduction	3
1 Les modèles mathématiques dans l'histoire du diabète	7
1 Aperçu de l'homéostasie glucidique	8
1.1 Le modèle classique de l'homéostasie du glucose : le système d'îlots centré	8
1.2 Le nouveau modèle de l'homéostasie du glucose : le système cerveau-îlots centré	9
2 État de l'art de la modélisation mathématique de la dynamique du glucose-insuline	13
3 Les problèmes et les défis de recherche dans la diabétologie	21
2 Modélisation de l'homéostasie du glucose : l'effet de la leptine sur le diabète	22
1 Le rôle de la leptine dans le contrôle de la glycémie	23
1.1 L'effet de la leptine sur le foie	23
1.2 L'effet de la leptine sur les muscles et les tissus adipeux	23
1.3 L'effet de la leptine sur la sécrétion de l'insuline	23
2 Le modèle mathématique	24
2.1 La dynamique du glucose	25
2.2 La dynamique de l'insuline	25
2.3 La dynamique de la masse de cellules bêta	25
2.4 La dynamique de la leptine	26
2.5 La dynamique de la masse grasse	26
3 Les positions d'équilibre du modèle GI β LF	29
3 Méthode d'ondelettes de Jacobi	34
1 Les propriétés des polynômes de Jacobi	34
2 Les ondelettes de Jacobi	37
3 La fonction d'approximation	39
4 Les matrices opérationnelles d'intégration	40
5 Description de la méthode	44
6 Technique de découplage et quasi-linéarisation	45
7 Test de la méthode	46

7.1	Exemple 1	46
7.2	Exemple concret : Le modèle de diffusion membranaire	48
4	Comportement du modèle $G\beta$ILF et simulation numérique	52
1	Comportement du modèle $G\beta$ ILF	52
2	La simulation numérique du modèle $G\beta$ ILF	67
3	Discussion	73
	Conclusion	74
	Bibliographie	76

Introduction

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisé par une glycémie très élevée. Deux formes principales du diabète sont distinguées : le diabète de type 1 ou insulino-dépendant et le diabète de type 2 ou non insulino-dépendant [71]. En effet, cette maladie chronique a existé pendant des milliers d'années et elle est en augmentation rapide dans toutes les parties du monde [40]. Le diabète impose un lourd fardeau économique aux gouvernements et aux entreprises et a submergé les systèmes de santé nationaux. Selon le rapport de la Fédération Internationale du Diabète (IDF) publié en 2015, plus de 415 millions de personnes souffrent du diabète dont 193 millions ne sont pas diagnostiquées, ce nombre devrait dépasser 642 millions d'ici 2040. Il a été la cause de plus 5 millions de décès en 2015 et il se place au quatrième ou cinquième rang des causes de décès dans la plupart des pays développés [112].

L'homéostasie du glucose est maintenue dans une gamme étroite à travers des interactions complexes entre des mécanismes de contrôle centraux et périphériques où l'excès du glucose est stocké suite à la consommation alimentaire et la mobilisation du glucose des réserves pendant les périodes de jeûne [13]. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans l'homéostasie du glucose et la pathogenèse du dysfonctionnement de ce système réglementaire est importante pour identifier de nouveaux traitements du diabète [125].

La masse grasse est considérée comme une réserve énergétique considérable avec peu d'attributs intéressants pendant plusieurs siècles. En dépit qu'elle a été ignorée par les chercheurs, dans les dernières décennies, l'intérêt scientifique intense pour ce type de cellules [121, 82] montre que l'accumulation de graisse corporelle peut développer le diabète de type 2.

La leptine est l'hormone adipocytaire qui joue un rôle important dans la régulation de l'apport alimentaire, la dépense énergétique et le poids corporel. Des données récentes suggèrent que cette hormone joue également un rôle clé dans le contrôle du métabolisme du glucose [106] où elle agit sur l'hypothalamus et les tissus périphériques pour réduire la glycémie, l'insulinémie, la résistance à l'insuline et produit des effets bénéfiques sur le métabolisme du glucose. Par conséquent, la compréhension des effets de la leptine sur l'homéostasie du glucose ont un potentiel thérapeutique important dans le diabète [114].

L'insuline est une hormone peptidique produite dans le pancréas par les cellules bêta. Elle est nécessaire pour transporter le glucose contenu dans le sang vers les cellules de l'organisme telles que le foie et les muscles où elle est utilisée comme source d'énergie. L'absence d'insuline, ou son inefficacité, chez une personne atteinte de dia-

bète implique que le glucose continue de circuler dans le sang. Au fil du temps, les taux élevés de glucose dans le sang ainsi obtenus conduisent à l'apparition de complications telles que les affections vasculaires [71]. L'insuline a un majeur effet sur le tissu adipeux dont elle inhibe la lipolyse et les effets lipolytiques bêta-adrénergiques chez les sujets non obèses et stimule l'effet antilipolytique. Alors que chez les obèses, ces effets sont diminués du fait de l'insulinorésistance où le tissu adipeux est dysfonctionnel et il ne régule plus le métabolisme des acides gras ce qui affecte les organes périphériques qui ne sont plus protégés de l'augmentation des flux des acides gras en postprandiale ce qui favorise l'insulinorésistance et l'apparition du diabète de type 2 [54].

Plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour comprendre et prédire le comportement du système glucose-insuline. Le modèle pionnier a été proposé par Bolie qui a utilisé un modèle linéaire simple basé sur des équations différentielles ordinaires [22]. Le modèle le plus largement utilisé est le modèle minimal publié au début des années 80 par [19]. 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 [44]. Récemment, les auteurs de [122] ont étendu le modèle minimal où ils ont introduit les acides gras libres. Plus récemment, les auteurs [34] ont développé une version fractionnaire du modèle minimal. De Gaetano et Arino ont construit un modèle dynamique du système du glucose-insuline en utilisant des équations différentielles à retard [42]. Topp a introduit un modèle influent. Le modèle de Topp tient 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 [134]. Le modèle de Topp a été utilisé dans la construction d'autres modèles au fil des temps. Un modèle de pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) qui inclut l'effet du traitement antidiabétique est considéré dans [120]. Pour un excellent aperçu des développements des modèles mathématiques au cours des dernières décennies, le lecteur est référé à des revues récentes et importantes [113, 25, 8, 115, 95, 78, 46, 15, 81, 36, 77, 79, 96, 109, 89].

Au cours des dernières décennies, la théorie d'ondelettes a connu des applications dans de nombreux domaines de la science et de l'ingénierie [2, 3, 26, 59, 9, 41, 18, 143, 60, 61]. Dans la théorie d'approximation, les ondelettes sont devenues de plus en plus importantes pour la résolution de différents types de problèmes. Cependant, les méthodes des ondelettes de Legendre, Hermite, Haar, Jacobi et Chebychev [2, 3, 26, 59, 9, 118, 139] sont largement utilisées pour résoudre une grande variété de problèmes mathématiques. En effet, dans [118], les auteurs ont obtenu des solutions numériques pour certains problèmes variationnels. Dans [119], les mêmes auteurs ont utilisé la méthode d'ondelettes de Legendre pour la résolution du problème de contrôle optimal avec des contraintes. Ensuite, dans [144, 139, 138] les auteurs ont utilisé une méthode similaire pour les équations intégro-différentielles. La solution numérique des équations différentielles fractionnaires est donnée dans [66, 135, 64, 73, 33, 65]. Dans une contribution récente [2, 3, 148, 143], les auteurs ont proposé des solutions numériques pour certaines EDP. Plus récemment, les auteurs de [67, 1, 9, 59, 26] ont développé une méthode basée sur les ondelettes de Chebychev pour résoudre des ODE. La principale

technique des méthodes qui se basent sur les ondelettes est la réduction du problème à un système d'équations algébriques.

D'une part, notre intérêt pour les polynômes de Jacobi est motivé par le fait que ces polynômes sont les solutions du problème de Sturm-Liouville [28] et ils ont été utilisés pour résoudre des problèmes aux limites [56]. Récemment, ces polynômes ont été considérés dans [21] pour des approximations spectrales impliquant des polynômes ultrasphériques sur des espaces de Sobolev à poids. En utilisant les espaces de Hilbert, les auteurs ont développé une nouvelle approximation qui se base sur les polynômes de Jacobi avec des applications sur des équations différentielles singulières. Les approximations polynomiales de Jacobi ont été utilisées dans la méthode des éléments finis en tant que fonctions de bases [14].

D'autre part, la technique de découplage et quasi-linéarisation (TDQL) est une méthode qui consiste à construire la solution d'un système d'équations différentielles non linéaires d'une manière itérative, par une transformation du système en une séquence d'équations linéaires découplées [17]. Elle a été introduite par Bellman et Kalaba comme une généralisation de la méthode de Newton Raphson. Le principal avantage de la méthode, en plus de la convergence quadratique, est qu'elle permet de découpler et de linéariser même des équations fortement non linéaires. Nous renvoyons le lecteur à [93, 16, 69].

Le but de cette thèse est de proposer une modélisation mathématique et une simulation numérique de la dynamique du glucose, de l'insuline, de la masse de cellules bêta, de la leptine et de la masse grasse (GI β LF) par la méthode d'ondelettes de Jacobi (MOJ) [59]. On a proposé un nouveau modèle qui intègre l'effet de la leptine sur la régulation de la glycémie; chose qui n'a pas été fait au préalable. En outre, on a proposé une nouvelle approche qui se base sur les ondelettes de Jacobi et la TDQL. Cette approche nous a permis de résoudre des problèmes aux limites dont l'approximation est satisfaisante et la convergence est rapide pour un nombre très petit de points de collocations. On a obtenu des simulations numériques du modèle proposé en utilisant la MOJ. Ce travail est structuré comme suit :

- Chapitre 1 : Ce chapitre consiste à donner un aperçu sur les mécanismes impliqués dans la régulation de la glycémie chez l'être humain. On rappelle ensuite les modèles mathématiques les plus fréquemment utilisés dans la littérature où différents types de modèles ont été décrits par des équations différentielles ordinaires (EDOs), des équations différentielles à retards (EDRs), des équations aux dérivées partielles (EDPs), des équations intégrales de Fredholm, des équations différentielles stochastiques (EDSs), des équations intégro-différentielles (EIDs). On cite les limitations et les versions modifiées de chaque modèle. Enfin, on aborde les problèmes et les défis de recherche dans la diabétologie ce qui offre d'autres domaines pour la modélisation mathématique.
- Chapitre 2 : Dans ce chapitre, on présente l'effet de la leptine sur le contrôle de la glycémie via des mécanismes insulino-indépendants et insulino-dépendants. Ensuite, on propose un modèle mathématique qui décrit cet effet sur le glucose, l'insuline, la masse des cellules bêta et la masse grasse en complétant ainsi le modèle de Topp. On termine par une étude de stabilité du modèle proposé où on

calcule les points d'équilibre, on linéarise le système au voisinage de ces points et on discute le signe des valeurs propres de la matrice Jacobienne.

- Chapitre 3 : On commence par donner quelques propriétés sur les polynômes de Jacobi, en particulier l'orthogonalité de cette famille de polynômes. Ensuite, on définit les ondelettes de Jacobi, on introduit la fonction d'approximation et on calcule les matrices opérationnelles d'intégration. Puis, on fait une description détaillée de la méthode d'ondelettes de Jacobi pour la résolution d'une EDO. Enfin, on applique la méthode proposée pour déterminer une nouvelle solution numérique du modèle de diffusion membranaire.
- Chapitre 4 : On fait une analyse du comportement du modèle GI β LF au voisinage des positions d'équilibre. Ensuite, on présente différentes simulations numériques pour des personnes en bonne santé ainsi que des patients diabétiques.
- On termine avec une conclusion et des perspectives.

Chapitre 1

Les modèles mathématiques dans l'histoire du diabète

Le professeur P. Ferré affirme dans l'un de ces travaux : « Le glucose est l'un des substrats énergétiques obligatoires pour un certain nombre de tissus comme les hématies, la médulla rénale et le cerveau. Ce dernier, utilise chez l'homme environ 120 g de glucose par jour. Un apport continu de glucose est donc une condition absolue de notre survie » [48]. Une concentration anormalement basse de glucose (autour de 40 mg/dl) provoque des signes et des symptômes qui sont dus à la riposte sympathique (tremblements, anxiété, palpitations, transpiration) et à une fourniture inadéquate de glucose aux centres nerveux (asthénie, confusion, troubles du comportement, de l'équilibre coma) [63]. D'un autre côté, une concentration excessive de glucose résulte de nombreux dommages touchant en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les artères [105]. Le corps contrôle la glycémie dans une gamme assez étroite et compliquée, le diabète survient lorsque ce système de régulation est dysfonctionné. De plus, le mode de vie sédentaire et alimentaire conduit à l'émergence de cette maladie systémique. Selon le dernier rapport de la fédération internationale du diabète, 8.5 % de la population mondiale souffre du diabète. Cette maladie a imposé un lourd fardeau économique aux gouvernements et aux entreprises et a submergé les systèmes de santé nationaux [40]. Sa pathogenèse n'est pas encore bien comprise [11].

Aujourd'hui, les traitements du diabète cherchent à augmenter le niveau d'insuline ou à augmenter la sensibilité de l'organisme à l'insuline et donc de contrôler plutôt que de guérir la maladie. La bonne compréhension des mécanismes qui interviennent dans l'homéostasie du glucose peut développer des façons entièrement nouvelles pour prévenir et traiter la maladie [125].

Dans les dernières décennies, une variété de modèles mathématiques a été introduite pour la compréhension des différents aspects de la maladie, y compris la dynamique du glucose et de l'insuline [38, 86, 50, 85, 134, 42, 57], l'épidémiologie [51, 108, 87, 136, 146], les complications et les coûts [94, 25, 24]. Certains de ces modèles offrent de nouvelles perspectives sur les mécanismes impliqués dans le maintien de la glycémie. Malgré l'existence de nombreux modèles qui tentent d'aborder la complexité de la maladie, le déséquilibre subsiste entre les connaissances actuelles obtenues à par-

tir des approches expérimentales et leurs représentations mathématiques [8]. Pour y remédier, il est important de revenir sur les progrès accomplis dans la modélisation mathématique en diabétologie.

Dans ce chapitre, on va donner un aperçu de l'homéostasie glucidique. Ensuite, on va présenter les différents types de modèles rencontrés dans la littérature et qui représentent le système de glucose-insuline. Enfin, on va aborder les problèmes et les défis de recherche dans ce domaine.

1 Aperçu de l'homéostasie glucidique

Les développements de la recherche au XIXe siècle, montrent bien que le cerveau joue un rôle clé dans la régulation du glucose. Pendant la majeure partie du XXe siècle, la recherche a porté sur la fonction des îlots pancréatiques, et montre que le diabète résulte des anomalies de la sécrétion, ou de l'action de l'insuline ou des deux [125].

En se basant sur le document de [125], où les auteurs ont proposé un nouveau modèle pour le maintien de la glycémie. En effet, ce modèle est une coopération entre deux systèmes; le système des îlots et le système de cerveau-centré. Les auteurs indiquent que le développement du diabète de type 2 nécessite un échec des deux systèmes à la fois. On verra dans la suite, le modèle classique de l'homéostasie du glucose ainsi que le moderne.

1.1 Le modèle classique de l'homéostasie du glucose : le système d'îlots centré

Sous des conditions normales, le modèle d'îlots-centré propose que l'homéostasie du glucose soit contrôlée par l'effet de l'augmentation du taux du glucose dans le sang sur la stimulation de la sécrétion de l'insuline (Voir la figure 1.1(a)). L'insuline agit sur le foie et les tissus périphériques pour inhiber la production hépatique de glucose et les tissus adipeux et les muscles pour stimuler l'absorption du glucose. Ici, l'effet du glucagon qui stimule la production hépatique du glucose, de façon à prévenir l'hypoglycémie ne figure pas [125]. Si une personne avec des îlots pancréatiques normaux devient résistante à l'insuline (Voir la figure 1.1(b)), selon le modèle classique le maintien de la glycémie est préservé par la capacité des îlots à augmenter la sécrétion d'insuline d'une manière compensatoire [125]. Le dysfonctionnement des îlots empêche l'augmentation de la sécrétion d'insuline nécessaire pour surmonter la résistance à l'insuline ce qui provoque une intolérance au glucose (Voir la figure 1.1(c)). Quand le dysfonctionnement des îlots est devenu grave, donc la la production hépatique du glucose va augmenter et l'absorption du glucose va diminuer ce qui entraîne l'hyperglycémie et le diabète [125].

1.2 Le nouveau modèle de l'homéostasie du glucose : le système cerveau-îlots centré

Le modèle moderne suggère que la régulation normale du glucose dépend d'une coopération entre les îlots pancréatiques et le cerveau (Voir la figure 1.2). Après un repas, les nutriments ingérés sont absorbés et passent dans le sang, l'augmentation de taux de glucose stimule la sécrétion d'insuline, l'insuline régule l'entrée du glucose dans les muscles et les tissus adipeux et inhibe la production hépatique du glucose [124]. Comme les îlots, le système réglementaire du cerveau détecte le changement et en réponse il favorise l'élimination du glucose via des mécanismes insulino-dépendants par l'augmentation de la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (foie, muscle) et via des mécanismes insulino-indépendants par l'augmentation de l'efficacité du glucose et cette dernière est responsable de près de 50 % de l'absorption du glucose par les cellules ce qui n'est pas moins important que les mécanismes insulino-dépendants liés au pancréas [124, 125]. Dans le modèle classique, le diabète est une conséquence de la lésion pancréatique (Voir la figure 1.3). Alors que dans le modèle moderne le diabète implique l'échec des deux systèmes (Voir la figure 1.4). Une déficience de l'un des systèmes peut être compensée par l'autre [124].

1. APERÇU DE L'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

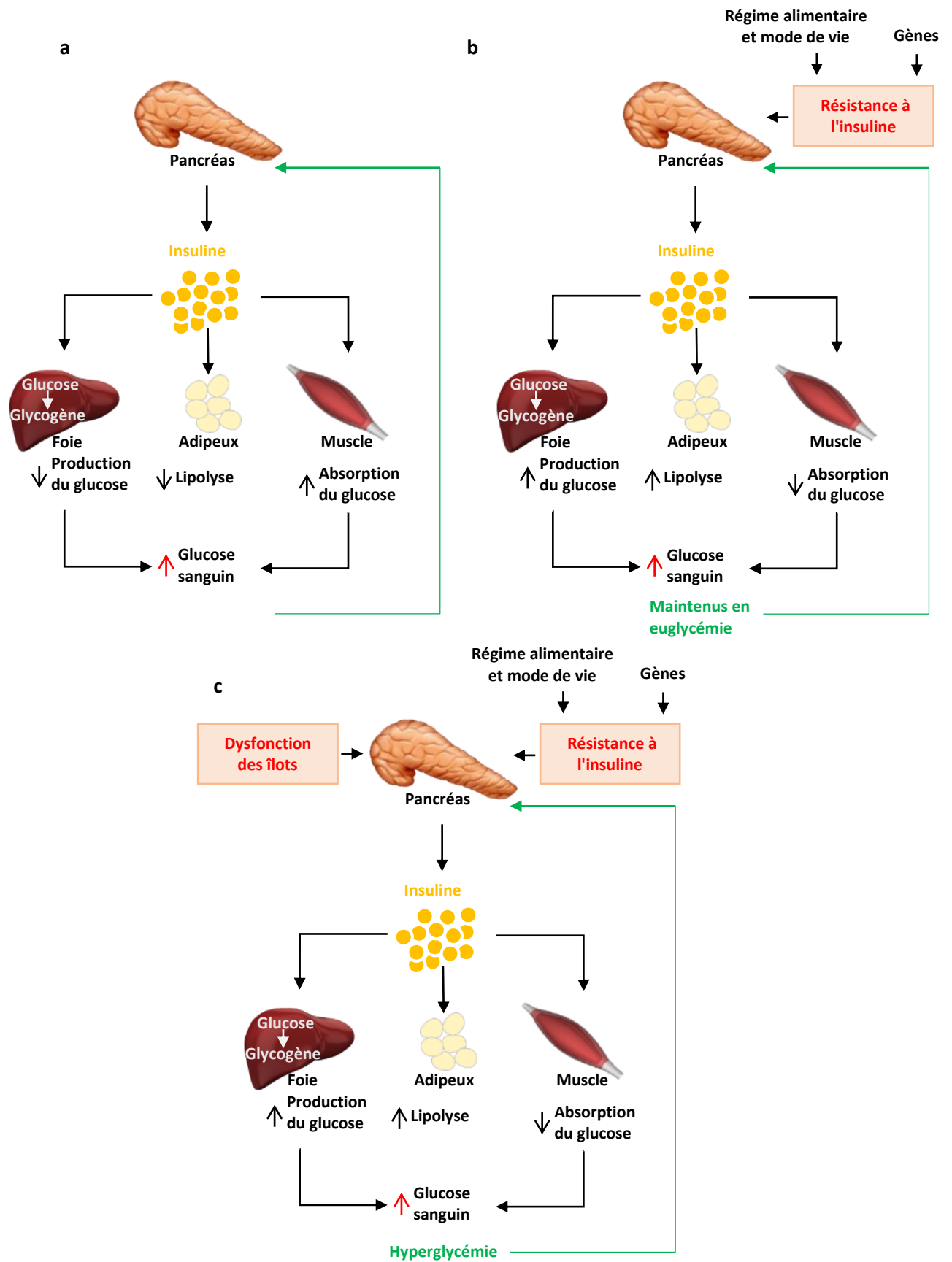


FIGURE 1.1 – Le modèle classique de l'homéostasie du glucose.

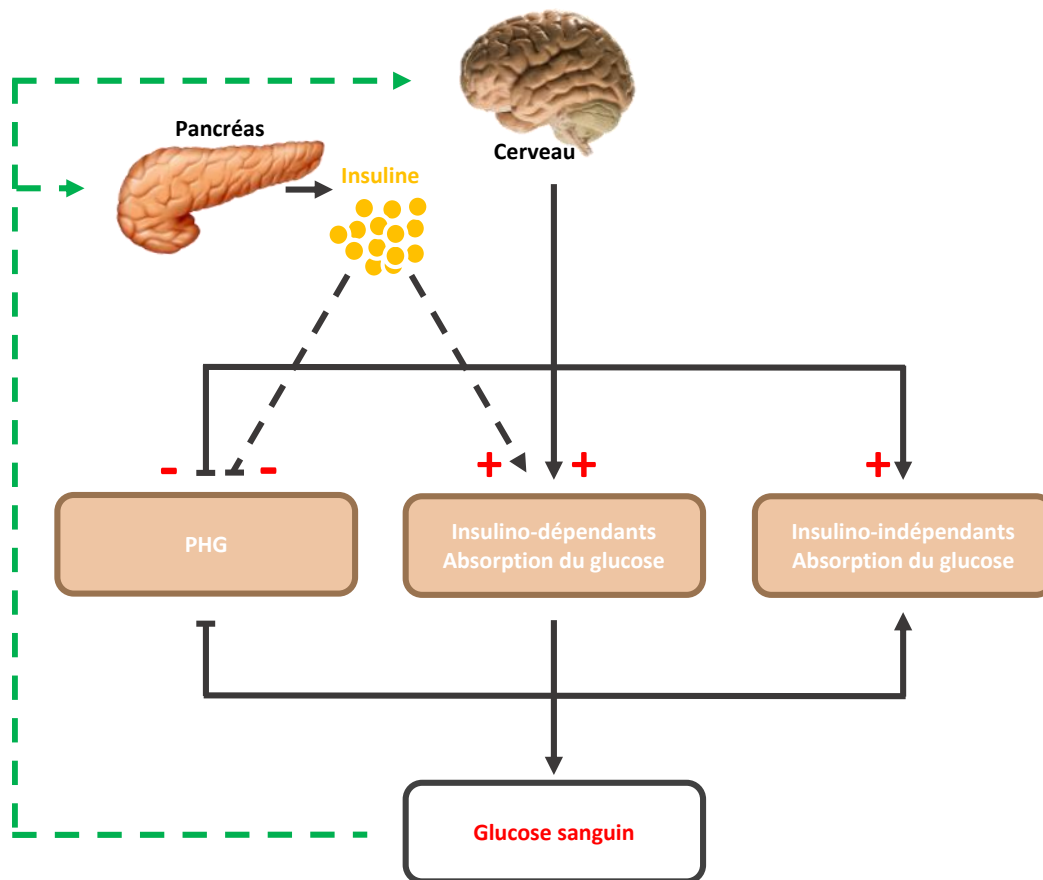


FIGURE 1.2 – Le nouveau modèle de l'homéostasie du glucose.

1. APERÇU DE L'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

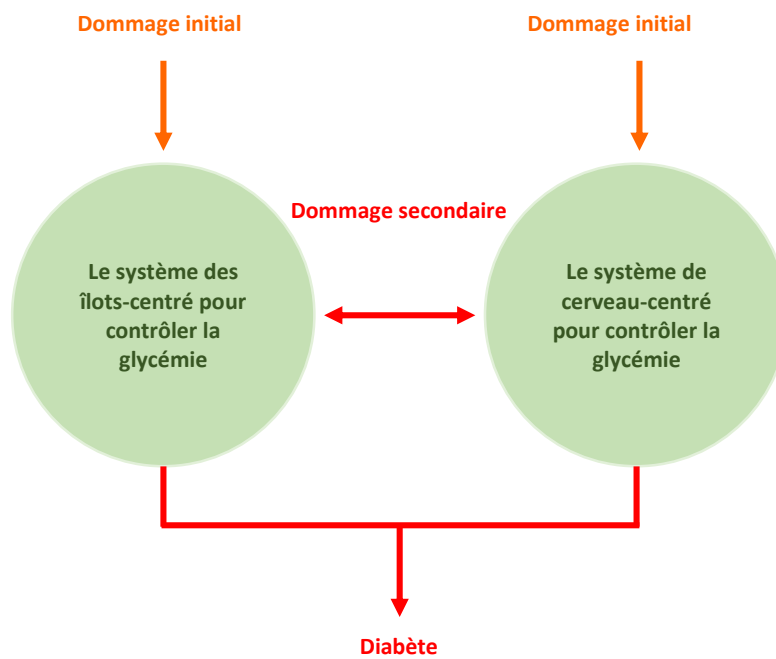


FIGURE 1.3 – Le nouveau modèle.

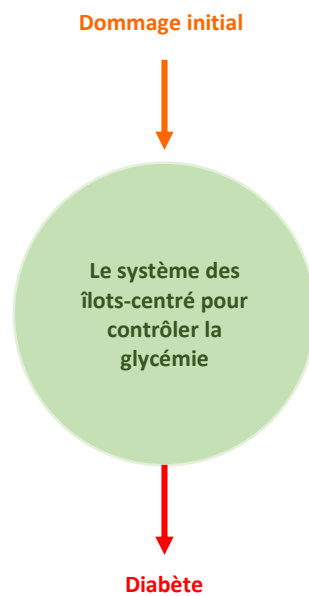


FIGURE 1.4 – Le modèle classique.

2 État de l'art de la modélisation mathématique de la dynamique du glucose-insuline

Pour décrire une variation ou une évolution, la façon la plus précise est d'utiliser des dérivées c'est la raison pour laquelle les équations différentielles apparaissent dans de nombreux contextes. En diabétologie, le problème de construction d'un modèle mathématique qui représente le système de glucose-insuline a reçu beaucoup d'attention. Différents types de modèles ont été utilisés dans la littérature y compris des équations différentielles ordinaires (EDOs), des équations différentielles à retards (EDRs), des équations aux dérivées partielles (EDPs), des équations intégrales de Fredholm, des équations différentielles stochastiques (EDSs), des équations intégral-différentielles (EIDs) et d'autres approches bayésiennes. Offrir un panorama des modèles mathématiques actuellement utilisés en diabétologie peut sembler de l'ordre du défi. Cependant, il existe plusieurs revues scientifiques consacrées à ces problèmes (voir le tableau 1.1). Ces modèles peuvent être classés en différentes catégories : Selon la physiologie impliquée, le niveau de complexité du modèle, le motif pour lequel le modèle a été proposé et le type de données utilisée. La plupart de ces modèles ont été développés pour évaluer les tests de diagnostics tels que HGPIV (Hyperglycémie Provoquée Intraveineuse) et HGPO (Hyperglycémie Provoquée Orale). Ces tests ont pour objectif d'estimer la sensibilité à l'insuline (SI), l'efficacité du glucose (EG), l'indice de disposition (DI), la sécrétion d'insuline, l'action de l'insuline et la fonction des cellules β .

Ici, on va essayer de présenter les modèles les plus fréquemment employés dans la littérature.

Une manière basique et simple de modéliser le système du glucose-insuline est de l'écrire sous forme d'équations comme suit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dG(t)}{dt} = \text{Production} - \text{Absorption} \\ \frac{dI(t)}{dt} = \text{Sécrétion} - \text{Clairance}, \end{array} \right.$$

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

Les premiers modèles qui s'adressent à l'interaction glucose-insuline sont basés sur l'évaluation de différents tests de diagnostic. L'une des études pionnières dans ce domaine est de Bolie [22], Bolie décrit les réponses glycémiques et insuliniques du glucose par voie intraveineuse,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dG}{dt}(t) = p - a_1 G(t) - a_2 I(t) \\ \frac{dI}{dt}(t) = a_3 G(t) - a_4 I(t). \end{array} \right.$$

Ce modèle suppose que la production du glucose est constante, la disparition du glucose est une fonction bilinéaire (linéaire par rapport à G et I), la sécrétion de l'insuline est proportionnelle à la concentration du glucose et que la clairance d'insuline est proportionnelle à la concentration plasmatique d'insuline.

D'autres améliorations de ce modèle ont été apportées avec une injection ou une perfusion intraveineuse [31, 126], et aussi au cours d'un test oral de tolérance au glucose [53, 7].

Suivant le modèle de Bolie, une série de modèles mathématiques décrivant l'homéostasie glucidique ont été développés. Néanmoins, un progrès majeur dans la modélisation en diabétologie a eu lieu avec le développement des modèles physiologiques de la disparition du glucose suivant l' HGPIV. Cependant, le modèle le plus célèbre et encore largement utilisé dans les évaluations cliniques telles que l'estimation de l'indice de la sensibilité à l'insuline, est le modèle minimal proposé par Bergman et Cobelli dans les années quatre-vingt.

Le modèle minimal [19] est formulé par

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1G_b, G(0) = p_0 \\ \frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b), X(0) = 0 \\ \frac{dI(t)}{dt} = p_4 \max(0, G(t) - p_5) - p_6(I(t) - I_b), I(0) = p_7 + I_b. \end{cases}$$

Où,

$X(\text{min}^{-1})$ est la concentration d'insuline interstitielle.

I_b représente l'insulinémie basale.

G_b désigne la glycémie basale.

p_0 est la glycémie théorique au temps 0 après un bolus de glucose.

p_1 est le taux d'absorption du glucose via les tissus insulino-indépendants i.e. l'efficacité du glucose.

p_2 représente le taux exprimant la diminution spontanée de la capacité d'absorption du glucose par le tissu.

p_3 est le taux d'augmentation de la capacité d'absorption du glucose dans les tissus insulino-dépendant pour une concentration d'insuline qui dépasse la valeur à l'équilibre.

p_4 symbolise le taux de la sécrétion du pancréas après un bolus de glucose.

p_5 décrit le niveau du glucose cible.

p_6 représente le taux de décroissance de l'insuline dans le sang.

p_7 est la concentration théorique de l'insuline au temps 0 immédiatement après un bolus de glucose.

Le compartiment X est controversé par les scientifiques. Cependant, Bergman a indiqué que cette variable auxiliaire est proportionnelle à l'insuline dans le liquide interstitiel sous l'hypothèse : le retard dans l'action de l'insuline est dû au temps nécessaire pour qu'il distribue dans le liquide interstitiel. En se basant sur cette explication, Bergman a supposé que l'insuline doit diffuser dans le liquide interstitiel dans le muscle et le tissu adipeux afin d'influer sur l'utilisation du glucose par les tissus insulino-dépendants. Dans la première équation, la perte du glucose par son utilisation dans le corps est $p_1(G(t) - G_b)$, sa perte grâce à la présence d'insuline active est $-X(t)G(t)$. La troisième équation indique que l'insuline ne sécrète pas que si le taux de glucose

2. ÉTAT DE L'ART DE LA MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DE LA DYNAMIQUE DU GLUCOSE-INSULINE

dans le sang dépasse un seuil p_5 , la clairance de l'insuline est de taux $-p_2X(t)$. Aussi, l'insuline inactive se dégrade à un taux naturel si elle dépasse en quantité la valeur à l'équilibre I_b . Cette insuline inactive devient en partie de l'insuline active à un taux de $p_3(I(t) - I_b)$ mais une partie de l'insuline active est perdu dans le mécanisme d'évacuation du glucose .

De nombreuses recherches ont été publiées, en utilisant des versions modifiées du modèle minimal du glucose, on cite l'amélioration de [44] où a été intégrée l'activité physique,

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = -(1 + q_2)X(t)G(t) + (p_1 + q_1)(G_b - G(t)) \\ \frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + (p_3 + q_3)(I(t) - I_b) \\ G(0) = p_0 \text{ et } X(0) = 0, \end{cases}$$

Où q_1, q_2 et q_3 sont des paramètres liés à l'activité physique et sont définis comme suit :

- q_1 : l'effet de l'exercice physique sur l'accélération de l'utilisation du glucose par les muscles et le foie.
- q_2 : l'effet de l'exercice physique sur l'augmentation de la sensibilité musculaire et hépatique à l'action de l'insuline.
- q_3 : l'effet de l'exercice physique sur l'augmentation de l'utilisation de l'insuline.

Une extension du modèle minimal a été introduite par Van Herpe, T. et al. 2006[137] dans laquelle ils ont adapté le modèle pour des patients gravement malades,

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t))G(t) + p_1G_b + \frac{F_G}{V_G} \\ \frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b) \\ \frac{dI_1(t)}{dt} = p_4 \max(0, I_2(t)) - p_6I_1(t) + \frac{F_I}{V_I} \\ \frac{dI_2(t)}{dt} = \beta(G(t) - p_5) - p_6I_2(t). \end{cases}$$

Où,

I_1 représente la concentration de l'insuline dans le sang.

I_2 représente une variable auxiliaire qui n'a pas une interprétation clinique directe (seulement pour décrire la partie de l'insuline endogène indépendamment du temps).

F_I représente le flux d'insuline exogène.

F_G désigne le débit de glucose qui entre dans le compartiment de glucose.

V_I et V_G sont l'espace de distribution de glucose et le volume de distribution d'insuline, respectivement.

Une version récente du modèle minimal où le modèle est exprimé dans le cas fractionnaire [34],

$$\begin{cases} {}^c D_0^\alpha G(t) = -(S_G^\alpha + \tau^{1-\alpha}X(t))G(t) + S_G^\alpha G_b, G(0) = G_0 \\ {}^c D_0^\alpha X(t) = -p_2^\alpha(X(t) - S_1 \max(0, I(t) - I_b)), X(0) = X_0. \end{cases}$$

Une autre version très récente du modèle minimal où un troisième compartiment a été introduit pour l'évaluation des acides gras libres [86].

Le modèle minimal tel que proposé au départ est considéré comme étant le composé de deux modèles minimaux distincts qui sont utilisés pour l'estimation des paramètres du modèle couplé en deux passages indépendants : premièrement en considérant l'insuline comme connue et en ajustant la courbe de glucose, deuxièmement en considérant le glucose connu et en ajustant la courbe d'insuline.

La simplicité de la structure du modèle minimal et sa capacité d'évaluer les paramètres physiologiques a conduit à plus de 1000 publications liées au modèle [36]. Les avantages du modèle minimal sont assez nombreux, d'après le professeur R.N. Bergman dans [20] :

« Je crois que la longévité du modèle minimal peut être attribuée à ce qui suit :

- La simplicité de concept : Les non-mathématiciens peuvent comprendre les concepts fondamentaux du modèle.
- La validation du modèle par de nombreux chercheurs indépendants.
- L'utilité du modèle : de nombreux chercheurs dans de nombreux domaines tiennent à mesurer la sensibilité à l'insuline.
- La disponibilité des logiciels conviviaux pour calculer les paramètres du modèle.
- La preuve irréfutable : le modèle a fourni un outil puissant pour prédire quels individus vont développer le diabète de type 2 avant l'apparition de la maladie.
- Des concepts physiologiques et physiopathologiques intéressants et importants sont sortis de l'expérimentation du modèle. »

En dépit de leur utilisation extensive, il existe plusieurs limites au modèle minimal incluant la sur-estimation de $S_G = p_1$ et la sous-estimation de $S_I = \frac{p_3}{p_2}$ et la non-existence de points d'équilibres [115, 25, 29]. Pour surmonter ces limitations, un compartiment supplémentaire a été incorporé dans les modèles [140] et [68] accompagné des expériences HGPIV. Bien que ces modèles bicompartimentaux permettent une estimation précise des paramètres physiologiques S_I et S_G , les techniques liées au test HGPIV sont très coûteuses ce qui les rendent impossible à une grande échelle générale. Pour y remédier, des approches bayésiennes telles que [35] ont été introduites, cette approche améliore la précision S_I et S_G .

En s'adressant, en outre, aux limites de modèle minimal, De Gaetano et Arino ont introduit un modèle de la dynamique du glucose-insuline et qui suppose que le glucose contrôle le taux de production d'insuline du pancréas, et que l'insuline contrôle le taux d'absorption de glucose par le foie et les muscles [42],

$$\begin{cases} \frac{dG}{dt}(t) = -b_1 G(t) - b_4 I(t) G(t) + b_7 \\ G(t) \equiv G_b, \forall t \in [-b_5, 0), G(0) = G_b + b_0 \\ \frac{dI}{dt}(t) = -b_2 I + \frac{b_6}{b_5} \int_{t-b_5}^t G(s) ds, I(0) = I_b + b_0 b_3. \end{cases}$$

Où,

2. ÉTAT DE L'ART DE LA MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DE LA DYNAMIQUE DU GLUCOSE-INSULINE

- b_0 : La glycémie théorique au temps 0 après un bolus de glucose.
- b_1 : Le taux de la disparition du glucose via les tissus insulino-indépendants.
- b_2 : Le taux de l'élimination de l'insuline.
- b_3 : L'augmentation de la concentration de l'insuline par rapport à l'augmentation de la concentration du glucose après un bolus d'insuline.
- b_4 : Le taux de la disparition du glucose sous l'effet de l'insuline
- b_5 : La durée dont les concentrations plasmatiques du glucose influencent sur la sécrétion pancréatique de l'insuline;
- b_6 : Le taux de la libération de l'insuline de la concentration moyenne de glucose dans le plasma tout au cours des b_5 minutes précédentes.
- b_7 : L'augmentation de la concentration plasmatique du glucose due à la PHG.

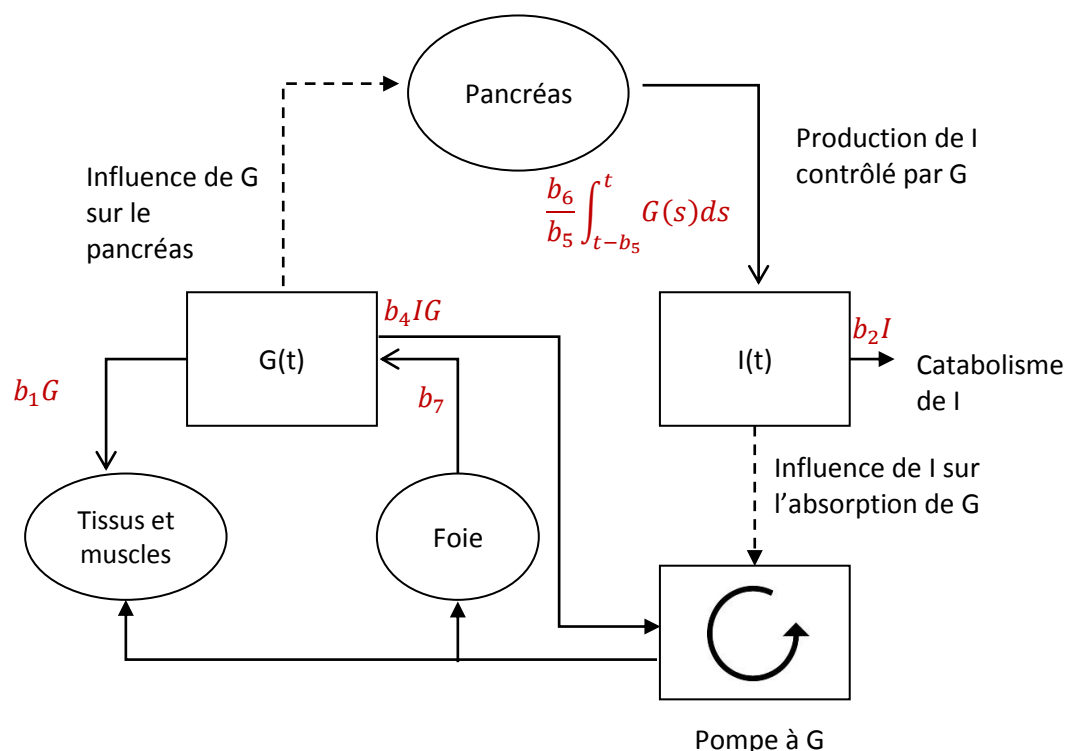


FIGURE 1.5 – Diagramme du modèle de De Gaetano.

Dans la première équation, la perte du glucose vers les tissus est donnée par $b_1 G(t)$, le terme $b_4 I(t) G(t)$ indique que la perte du glucose par l'insuline et b_7 est la contribution constante du glucose du foie. Dans la deuxième équation, le premier terme représente le catabolisme de l'insuline et le deuxième terme indique que la production de l'insuline en fonction de la valeur moyenne du glucose (Voir le diagramme 1.5).

De Gaetano et Arino ont vu qu'il n'est pas nécessaire d'introduire une variable auxiliaire pour exprimer le retard il suffit d'utiliser les EDRs. Ils ont formulé un modèle incorporant les mécanismes physiologiques sous-jacents sans le besoin à l' HGPIV.

2. ÉTAT DE L'ART DE LA MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DE LA DYNAMIQUE DU GLUCOSE-INSULINE

Par la suite, Li et al. 2001 [83] ont généralisé le modèle de De Gaetano. En se basant sur ce dernier, Silber et al. 2007 [130] ont proposé un modèle d'insuline-glucose intégré pour interpréter le test HGPIV chez les sains ainsi les diabétiques. Comme l' HGPO ressemble étroitement à l'état physiologique, ce modèle a été étendu plus loin en incorporant la description pour l'absorption du glucose et des effets incrétines après un repas. D'autres extensions ont été apportées, en incluant des données provenant d'individus sains [131]. Par la suite, Jauslin et al. 2011 [74] ont développé un modèle décrivant les profils de l'insuline et du glucose pendant une journée entière suite à des tests de repas multiples.

Les hypothèses prises dans le modèle n'étaient peut-être pas réalistes, le terme de retard était trop restrictif il suppose que la sécrétion d'insuline à l'instant b_5 est proportionnelle à la valeur moyenne de la concentration en glucose dans minutes au temps précédent [115].

Un autre modèle qui a reçu l'attention est le modèle de Topp et al. 2000 [134]. La plupart des équations du modèle ont été utilisées précédemment. Cependant, Topp modélise la variation de la masse des cellules bêta au court du temps, c'est quelque chose qui n'a pas été fait au préalable. Ainsi, ce modèle porte l'appellation " modèle de Topp ",

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = R_0 - (E_{G0} + S_1 I(t)) G(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\sigma \beta(t) G^2(t)}{\alpha + G^2(t)} - kI(t) \\ \frac{d\beta(t)}{dt} = (-d_0 + r_1 G(t) - r_2 G^2(t)) \beta(t). \end{cases}$$

Où,

- β : La masse des cellules bêta.
- R_0 : Le taux net de la production du glucose par le corps au glucose zéro.
- E_{G0} : l'efficacité totale du glucose à l'insuline zéro.
- S_1 : La sensibilité totale à l'insuline.
- σ : Le taux maximal de la sécrétion des cellules bêta.
- α : Une constante tel que $\sqrt{\alpha}$ est la moitié du taux maximal de G.
- k : Constante de la clairance de l'insuline.
- r_1 et r_2 : Des constantes.
- d_0 : Le taux de décès du cellules bêta au glucose zéro.

Le modèle prédit trois voies métaboliques différentes : l'hyperglycémie régulée, la bifurcation et l'hyperglycémie dynamique.

Ribbing et al. 2010 [120] ont étendu ce modèle. Ils ont proposé une pharmacocinétique / pharmacodynamique modèle de semi-mécanique, illustrant la dynamique de la glycémie à jeun, insuline à jeun, S_1 , et la masse des cellule bêta avec l'effet des traitements antidiabétiques.

Une extension très récente par les auteurs [55] où ils ont adapté le modèle dans le cas hypersécrétion « Topp-HS » et dans le cas insulino-résistance « Topp-IR ».

Comme limitations, le modèle de Topp n'intègre pas les effets de l'hyperglycémie sur la néogenèse, la sensibilité à l'insuline, les taux de sécrétion d'insuline et de l'hétérogénéité des cellules bêta. En outre, le modèle ne tient pas en compte les effets de l'insuline et des hormones incrétines sur la dynamique de la masse des cellules bêta [115].

D'autres approches récentes en bref :

- Deux nouveaux modèles ont été introduits par Man et al. 2007 [92] pour simuler l'absorption du glucose après l'ingestion orale.
- Dans l'article [142], Wang et al. 2007 ont proposé un modèle basé sur des équations différentielles à retard pour simuler la sécrétion d'insuline pancréatique avec une perfusion d'insuline exogène sur la stimulation de la concentration élevée de glucose pour les patients diabétiques de type 1.
- Un modèle intègre la régulation des concentrations de glucose et d'insuline après les provocations de glucose par voie intraveineuse chez des volontaires sains et des patients diabétiques de type 2 a été développé par Silber et al. 2007 [130] où les mécanismes de contrôle pour la régulation de la production de glucose, la sécrétion d'insuline, et l'absorption du glucose ont été incorporées.
- L'article [103] présente une étude comparative entre les modèles de Volterra qui décrivent la dynamique glucose –insuline et le modèle minimal.
- Dans cet article, les chercheurs ont proposé une nouvelle approche qui modélise l'administration d'insuline par une impulsion périodique et d'impulsion dépendant de l'état [70].
- Un modèle stochastique non linéaire a été développé pour décrire la réponse de la concentration du glucose dans le sang à l'apport alimentaire en utilisant une surveillance continue du glucose (CGM) est donné dans [145].
- Les auteurs de [38] ont proposé un système d'équations différentielles ordinaires du premier ordre qui a pour objet de décrire les mécanismes physiologiques de l'interaction du glucose-insuline et leurs comportements dans le cas des diabétiques. Cette approche se base sur des fonctions de Hill et des fonctions en escalier.

Bien que les modèles en diabétologie soient nombreux, cependant, les approches mathématiques ne couvrent pas tous les aspects et ne répondent pas pleinement aux besoins [8].

2. ÉTAT DE L'ART DE LA MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DE LA DYNAMIQUE DU GLUCOSE-INSULINE

L'étude	L'objectif
Nucci et Cobelli (2000)	Les modèles mathématiques qui représentent la cinétique d'insuline sous-cutanée [108].
Kjems et al. (2001)	Une étude comparative des approches mathématiques en diabète ayant pour but de mesurer la sécrétion d'insuline au cours de test HGPIV [78].
Bergman et al. (1989), Mari (2002) et Kansal (2004)	Ils étudient principalement les méthodes de modélisation. Un accent particulier est mis sur l'estimation des paramètres physiologiques comme IS, la sécrétion de l'insuline et la fonction de cellules bêta, les types de problèmes pour lesquels un modèle mathématique est bien adapté et ses limitations [19], [95],[76].
Makroglou (2006), Boutayeb et Chetouani (2006)	Ils étudient les modèles mathématiques qui décrivent l'interaction glucose-insuline, paquets de logiciels disponibles pour l'analyse et la simulation de ces modèles [88], [25].
Landersdorfer et Jusko (2008)	Cette revue suggère sur la modélisation du diabète, en particulier les modèles décrivent les effets des médicaments, et identifie les points forts et les limites de ces modèles [80].
Cobelli et al. (2009)	Ils discutent le modèle minimal de Bergman, les techniques d'analyse de signaux dans l'étude de la physiologie du diabète et le rôle qu'a joué la théorie de contrôle dans le maintien des niveaux de glucose dans des gammes prédéfinies [35].
Balakrishnan et al. (2011)	Cet article a un objet de revoir les modèles de glucose sanguin adapté à l'absorption d'un repas et/ou l'effet de l'exercice. Cependant, la plupart de revues ne fournissent pas de résultats de simulation. Même les simulations présentées par Makroglou et al [88] et Cobelli et al.[35] n'incluent pas les modèles de glucose sanguin [15].
Ajmera et al (2013)	Cette revue a une grande importance dans la figuration de l'effet des approches mathématiques dans la compréhension du diabète et les défis que la modélisation mathématique rencontre dans ce domaine. Elle offre de nouvelles perspectives sur ce qui n'a pas été fait au cours des cinq dernières décennies [8].
Palumbo et al (2013)	Le présent bilan a pour objectif de mettre en évidence le problème biomédical de l'homéostasie du glucose-insuline à partir d'un point de vue physiologique et clinique, dont ils décrivent les principaux outils de modélisation expérimentale et qui sont actuellement utilisés dans l'étude du comportement pour contrôler la dynamique du glucose-insuline [112].
Khadra et Schnell (2015)	Les modèles mathématiques font partie de l'historique du développement de la croissance et du maintien de la masse de cellules bêta où leurs prédictions fournissent un nouvel aperçu des mécanismes de contrôle de la masse de cellules bêta au cours du développement normal et la progression du diabète. En outre, les auteurs traitent les grandes questions ouvertes dans le domaine [77].
Rathee et Nilam (2016)	Les auteurs discutent la modélisation mathématique de diabète en utilisant des équations différentielles ordinaires au cours des cinq dernières décennies. Certaines techniques d'estimation des paramètres physiologiques, des logiciels impliqués et certains résultats de calcul sont représentés dans [115].

TABLEAU 1.1 – Liste des travaux.

3 Les problèmes et les défis de recherche dans la diabéto- logie

Notre compréhension actuelle sur la présentation clinique du diabète est le résultat d'une recherche scientifique énorme. Pour déterminer les facteurs qui interviennent dans la pathogenèse du diabète, il est important de comprendre la contribution du foie, des muscles, des tissus adipeux, des cellules alpha, des cellules bêta et du cerveau. En plus des hormones pancréatiques, divers mécanismes impliquant le système nerveux autonome, la génétique, mitochondrial, et le réticulum endoplasmique sont envisagés dans le contrôle de l'homéostasie du glucose. En outre, ces mécanismes sont influencés par l'alimentation, le stress chronique, la carence en micronutriments, et le mode de vie sédentaire, ce qui offre d'autres domaines pour la modélisation mathématique [8].

Depuis plus d'un siècle, la recherche a été centrée dans une large mesure sur les îlots pancréatiques. Tandis que le cerveau est impliqué dans le contrôle homéostatique de la plupart des processus physiologiques qui sont indispensables pour la survie à titre d'exemple, le carburant du corps, la température et plusieurs systèmes endocriniens. En outre, l'absorption du glucose via les mécanismes insulino-indépendants (i.e. l'efficacité du glucose) jusqu'à présent a été considérée comme phénoménologique et moins digne d'étude, en dépit de son rôle qui peut être comparable à celle de l'insuline. Une question aussi importante est que la relation entre la réduction de l'efficacité du glucose et le développement du diabète de type 2 s'explique par le dysfonctionnement du système de cerveau-centré. D'où le rôle de la modélisation mathématique qui peut répondre à ce genre de questions [125].

Les études génétiques dans les organismes suggèrent qu'il y a une relation entre le vieillissement et l'insuline. Un taux bas d'insuline peut entraîner des maladies liées au vieillissement tels que le cancer, la démence, et l'accident vasculaire cérébral (AVC). Un apport supérieur de l'insuline peut provoquer un vieillissement plus rapide et accumuler les maladies qui l'associees. La modélisation peut enquêter sur le rôle qu'a joué l'insuline dans le diabète et le vieillissement [8].

Des épreuves récentes suggèrent que l'hormone leptine, en plus de son rôle dans le contrôle de l'appétit et de l'équilibre énergétique, elle a aussi une influence sur le métabolisme du glucose [98, 114]. On se demande comment ce domaine de la science aurait été développé si la leptine et sa capacité à normaliser les niveaux de glucose dans le diabète non contrôlé ont été découverts en 1921, plutôt que l'insuline [125].

Chapitre 2

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

Le diabète de type 2 est un problème majeur de santé publique [71]. Il se caractérise par une perturbation des effets de l'insuline sur les tissus cibles (insulinorésistance) tel que le foie et les muscles et qui se traduit par une diminution du captage du glucose, ainsi par une augmentation de la production hépatique du glucose. Un mécanisme important impliqué dans ces anomalies est l'excès de masse grasse corporelle [82, 88].

Le tissu adipeux (ou la masse grasse) est été ignoré par les chercheurs pendant plusieurs siècles, il a considéré comme une réserve énergétique considérable avec peu d'attributs intéressants. En effet, une documentation exhaustive sur l'obésité peut être derrière cette image erronée. Cependant, dans les dernières décennies, l'intérêt scientifique est devenu intense pour ce type de cellules [82, 121]. L'effet puissant de l'accumulation de graisse corporelle sur le développement du diabète de type 2 a été démontré de façon absolument constante dans d'innombrables études [82].

La leptine est produite par le tissu adipeux en réponse à l'alimentation [116]. Elle joue un rôle important dans la régulation de la prise alimentaire et de la dépense énergétique [123]. Des études récentes suggèrent que cette hormone joue également un rôle clé dans le contrôle de l'homéostasie du glucose où elle agit sur l'hypothalamus et les tissus périphériques [47, 100, 124, 125]. Les mécanismes sous-jacents à la régulation du métabolisme du glucose par cette hormone ne sont pas complètement compris [47]. De plus, la leptine contrôle le métabolisme de lipides dont elle favorise l'oxydation des acides gras libres [102]. La compréhension du rôle de la leptine est très importante à l'obtention d'un médicament contre le diabète et d'autres syndromes de résistance à l'insuline [114].

Comme on a vu dans le chapitre précédent, plusieurs modèles mathématiques ont été proposés pour comprendre et prédire le comportement du système glucose-insuline. Mais, ces modèles n'intègrent pas l'effet de la leptine sur la régulation de la glycémie. Cela nous motive à construire un modèle mathématique qui décrit l'effet de la leptine sur le glucose, l'insuline, la masse des cellules bêta et la masse grasse en

complétant ainsi le modèle de Topp [134].

Dans ce chapitre, on présente d'abord le rôle de la leptine sur le contrôle de la glycémie. Ensuite, on décrit le modèle mathématique. On termine par une étude de la stabilité du modèle proposé.

1 Le rôle de la leptine dans le contrôle de la glycémie

Le glucose est la principale source d'énergie pour les organismes vivants [127]. Chez les personnes en bonne santé, la concentration du glucose se situe entre 70 et 110 mg / dl. Par conséquent, le maintien de l'homéostasie du glucose est une fonction physiologique critique qui implique plusieurs organes, types cellulaires et hormones. L'insuline est produite par les cellules β dans le pancréas, elle est l'hormone la plus importante dans l'abaissement du taux de glucose, cependant, elle permet aussi d'augmenter l'absorption du glucose par le foie, les muscles et le tissu adipeux et inhibe la gluconéogenèse et la glycogénolyse [49, 52]. En outre, en plus de l'insuline la leptine a un impact majeur sur le métabolisme du glucose. La leptine est un peptide de 167 amino-acides qui est produit principalement dans le tissu adipeux [133]. Bien que mieux connue pour son rôle dans la régulation de l'apport alimentaire, de la dépense énergétique et des fonctions neuroendocrines, la leptine joue également un rôle clé dans le contrôle de l'homéostasie du glucose indépendamment de ses actions sur le poids corporel et l'apport alimentaire [102]. Des données récentes suggèrent que la leptine influence sur l'homéostasie du glucose (voir la figure 2.1), soit d'une manière directe ou bien indirecte, chez l'homme et chez les souris [37].

1.1 L'effet de la leptine sur le foie

En effet, la leptine influe sur le maintien du glucose via des mécanismes insulino-indépendants caractérisés par une modulation de la production hépatique du glucose et une augmentation de la sensibilité à l'insuline hépatique [99]. Ces études récentes montrent non seulement l'importance qu'a jouée la leptine dans le contrôle de la glycémie mais aussi que ces effets de la leptine sont indépendantes de l'insuline [107], révélant ainsi un nouveau mécanisme dans lequel le système de cerveau-centré a été postulé comme contribuant de manière significative à la régulation de la glycémie et d'une manière indépendante du modèle classique [47, 107].

1.2 L'effet de la leptine sur les muscles et les tissus adipeux

La leptine agit aussi dans l'hypothalamus pour stimuler l'absorption du glucose dans les muscles squelettiques [10, 102, 107]. D'autre part, la leptine favorise l'oxydation des acides gras directement dans les muscles [101].

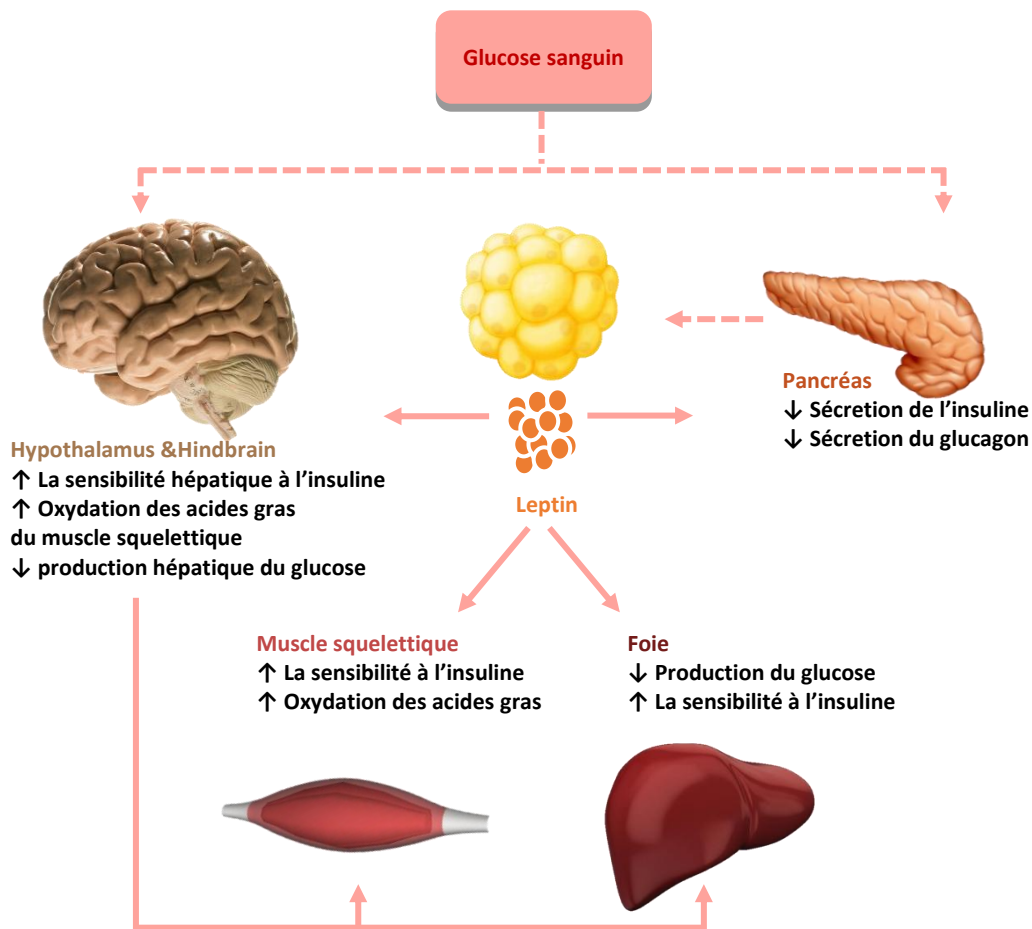


FIGURE 2.1 – Le rôle de la leptine dans le maintien de la glycémie.

1.3 L'effet de la leptine sur la sécrétion de l'insuline

Les cellules β se sont avérées être une cible périphérique de la leptine [97]. Il existe par ailleurs des récepteurs à la leptine au niveau des cellules béta, et leur activation inhibe la sécrétion d'insuline à partir de ces cellules endocrines [97]. En revanche, l'insuline stimule la sécrétion de la leptine à partir du tissu adipeux [12].

2 Le modèle mathématique

Dans ce travail, on se base sur le modèle de Topp [134] pour inclure la masse grasse, la leptine et ses interactions avec la dynamique du glucose, de l'insuline et des cellules béta. On a introduit la masse grasse dans ce modèle car elle est le facteur le plus important dans la régulation de la sécrétion de la leptine d'une part. D'autre part, parmi les rôles qu'a joué la leptine, elle est un signal qui indique au cerveau combien de graisse est stockée dans le tissu adipeux. Ce n'est pas important pour l'homéostasie aiguë du glucose-insuline sur des échelles de temps des repas (minutes et heures), mais il est

important sur les échelles de temps sur lesquelles les changements de la sensibilité à l'insuline (jours, mois et années chez les humains). En outre, les deux sont susceptibles d'être corrélés, comme l'augmentation de la masse grasse aurait tendance à réduire la sensibilité à l'insuline.

2.1 La dynamique du glucose

L'effet hypoglycémiant de la leptine implique à la fois des mécanismes insulino-dépendants et insulino-indépendants dont lequel la leptine agit pour améliorer la sensibilité à l'insuline d'une part, d'autre part, pour stimuler l'absorption du glucose dans le foie et les muscles squelettiques, inhiber la production hépatique du glucose et augmenter la sensibilité à l'insuline [43]. Ceci se traduit mathématiquement par :

- $S_L L(t) G(t)$ pour la quantité du glucose absorbée sous l'effet de la leptine via des mécanismes insulino-indépendants (nouveau modèle, chapitre 1, section 1),
- $a_L L(t) S_I I(t) G(t)$ pour l'effet de la leptine qui se caractérise par une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

En se basant sur l'équation de la dynamique du glucose du modèle de Topp présenté dans [134] et en intégrant le terme de l'effet de la leptine, cette équation prend la forme suivante

$$\frac{dG(t)}{dt} = R_0 - \left(E_{G0} + S_L L(t) + S_I \frac{1 + a_L L(t)}{1 + \tau F(t)} I(t) \right) G(t)$$

Ici, la concentration du glucose augmente par R_0 et diminue par E_{G0} indépendamment de l'effet de l'insuline et de la leptine. Le terme $\frac{S_I}{1 + \tau F(t)} I(t) G(t)$ représente l'absorption du glucose sous l'effet de l'insuline [75]. En outre, l'accumulation de la masse grasse dans les tissus insulino-dépendants aurait tendance à réduire S_I , le terme $\frac{1}{1 + \tau F(t)}$ décrit la corrélation entre la masse grasse et la sensibilité à l'insuline [75].

2.2 La dynamique de l'insuline

Des études récentes montrent que les récepteurs de la leptine sont présents au niveau des cellules bêta et leur activation inhibe la sécrétion de l'insuline [97] ainsi, on formule cette inhibition par $\frac{\sigma \beta(t)}{1 + \sigma_L L(t)} \frac{G^2(t)}{\alpha + G^2(t)}$. L'équation de l'insuline est donnée par

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{\sigma \beta(t)}{1 + \sigma_L L(t)} \frac{G^2(t)}{\alpha + G^2(t)} - k_I I(t).$$

2.3 La dynamique de la masse de cellules bêta

La dynamique de la masse des cellules bêta comme utilisée dans le modèle de Topp et al. 2000 [134], prend la forme suivante :

$$\frac{d\beta(t)}{dt} = (-d_0 + r_1 G(t) - r_2 G^2(t)) \beta(t).$$

2.4 La dynamique de la leptine

D'une part, l'insuline stimule la sécrétion de la leptine à partir du tissu adipeux [134]. Ici, on suppose que la production de la leptine par la masse grasse est donnée par $p_L F(t)$ [72]. D'autre part, on suppose que la clairance de la leptine est proportionnelle aux niveaux de la leptine sanguine i.e. $k_L L(t)$. Alors, l'équation de la dynamique de la leptine s'écrit

$$\frac{dL(t)}{dt} = p_L F(t) - k_L L(t).$$

2.5 La dynamique de la masse grasse

La masse grasse est pour la plupart constituée des triacylglycérides et d'autres composants lipidiques [58]. Des données récentes suggèrent que la leptine favorise l'oxydation des acides libres et augmente la lipolyse ainsi qu'elle diminue la masse grasse, ce qui se formule mathématiquement par $d_L L(t)$ [62]. En outre, l'insuline facilite l'entrée du glucose dans les adipocytes, et dans ces cellules, le glucose peut être utilisé pour synthétiser le glycérol. Ce glycérol, ainsi que les acides gras délivrés par le foie, sont utilisés pour synthétiser les triglycérides dans l'adipocyte. Par ces mécanismes, l'insuline est impliquée dans l'accumulation supplémentaire de triglycérides dans les cellules graisseuses [27], ceci peut se formuler mathématiquement par $p_I I(t)$.

$$\frac{dF(t)}{dt} = (p_I I(t) - d_L L(t) - k_F) F(t).$$

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

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dG(t)}{dt} = R_0 - \left(E_{G0} + S_L L(t) + S_I \frac{1 + a_L L(t)}{1 + \tau F(t)} I(t) \right) G(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\sigma \beta(t)}{1 + \sigma_L L(t)} \frac{G^2(t)}{\alpha + G^2(t)} - k_I I(t) \\ \frac{d\beta(t)}{dt} = (-d_0 + r_1 G(t) - r_2 G^2(t)) \beta(t) \\ \frac{dL(t)}{dt} = p_L F(t) - k_L L(t) \\ \frac{dF(t)}{dt} = (p_I I(t) - d_L L(t) - k_F) F(t). \end{array} \right. \quad (2.1)$$

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

Variable	Unité	Description
G	mgdl^{-1}	La concentration du glucose dans le sang
I	μUml^{-1}	La concentration de l'insuline dans le sang
β	mg	La masse des cellules β
L	mgml^{-1}	La concentration de la leptine dans le sang
F	mg	La masse grasse

TABLEAU 2.1 – Les variables du modèle GI β LF

2. LE MODÈLE MATHÉMATIQUE

Paramètre	Unité	Description
R_0	$\text{mgdl}^{-1}\text{d}^{-1}$	Le taux de la production moyenne du glucose hépatique par jour
E_{G0}	d^{-1}	Le taux de la clairance du glucose indépendamment de l'insuline
S_I	$\mu\text{U}^{-1}\text{mld}^{-1}$	La sensibilité à l'insuline
S_L	$\text{mg}^{-1}\text{mld}^{-1}$	La sensibilité à la Leptine
a_L	mg^{-1}ml	Le taux de l'amélioration de S_I par la leptine.
τ	mg^{-1}	Le taux de diminution de S_I par la masse grasse
α	$\text{mg}^2\text{dl}^{-2}$	Point d'inflexion de la fonction sigmoïde
σ	$\mu\text{Uml}^{-1}\text{d}^{-1}$	Le taux de la sécrétion de l'insuline par les cellules β
σ_L	mg^{-1}ml	Le taux d'inhibition de la sécrétion de l'insuline par la leptine
k_I	d^{-1}	Le taux de la clairance de l'insuline
d_0	d^{-1}	Le taux de mortalité naturelle de cellules β
r_1	$\text{mg}^{-1}\text{dl}\text{d}^{-1}$	Détermination de la plage de tolérance au glucose des cellules β
r_2	$\text{mg}^{-2}\text{dl}^2\text{d}^{-1}$	Détermination de la plage de tolérance au glucose des cellules β
p_I	$\mu\text{U}^{-1}\text{mld}^{-1}$	Le taux de l'augmentation de la masse grasse sous l'effet de
p_L	$\text{ml}^{-1}\text{d}^{-1}$	Le taux de sécrétion de leptine par la masse grasse
k_L	d^{-1}	Le taux de dégradation de la leptine par l'élimination rénale
d_L	$\text{mg}^{-1}\text{mld}^{-1}$	Le taux de la diminution de la masse grasse sous l'effet de la leptine
k_F	d^{-1}	Le taux de la diminution de la masse grasse indépendamment de la leptine

TABLEAU 2.2 – Les paramètres du modèle GI β LF.

3 Les positions d'équilibre du modèle GIβLF

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

Théorème 2.1 *Le modèle (2.1) admet dans $\Omega = \mathbb{R}_+^5$ les sept points d'équilibre suivant :*

1. Si $r_1 < 2\sqrt{r_2 d_0}$, alors,

$$E_0 = \left(\frac{R_0}{E_{G0}}, 0, 0, 0, 0 \right).$$

2. Si $r_1 \geq 2\sqrt{r_2 d_0}$, $\frac{R_0}{E_{G0}} > G_1$ et $\frac{R_0}{E_{G0}} > G_2$ alors,

$$\begin{cases} E_1 = (G_1, I_{0,1}, \beta_2, L_2, F_2) = \left(G_1, \frac{R_0}{S_I G_1} - \frac{E_{G0}}{S_I}, \frac{k_I \alpha + (G_1)^2}{S_I \sigma (G_1)^2} \left(\frac{R_0}{G_1} - E_{G0} \right), 0, 0 \right) \\ E_2 = (G_2, I_{0,2}, \beta_3, L_3, F_3) = \left(G_2, \frac{R_0}{S_I G_2} - \frac{E_{G0}}{S_I}, \frac{k_I \alpha + (G_2)^2}{S_I \sigma (G_2)^2} \left(\frac{R_0}{G_2} - E_{G0} \right), 0, 0 \right), \end{cases}$$

avec

$$G_1 = \frac{r_1 - \sqrt{(r_1)^2 - 4r_2 d_0}}{2r_2} \text{ et } G_2 = \frac{r_1 + \sqrt{(r_1)^2 - 4r_2 d_0}}{2r_2}.$$

3. On a

$$\begin{cases} E_{3,1} = \left(G_1, \frac{d_L L_{3,1} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{3,1}}{\sigma}, \frac{d_L L_{3,1} + k_F}{p_I}, \frac{\alpha + G_1^2}{G_1^2} k_{I, L_{3,1}}, \frac{k_L}{p_L} L_{3,1} \right) \\ E_{3,2} = \left(G_2, \frac{d_L L_{3,2} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{3,2}}{\sigma}, \frac{d_L L_{3,2} + k_F}{p_I}, \frac{\alpha + G_2^2}{G_2^2} k_{I, L_{3,2}}, \frac{k_L}{p_L} L_{3,2} \right) \\ E_{4,1} = \left(G_1, \frac{d_L L_{4,1} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{4,1}}{\sigma}, \frac{d_L L_{4,1} + k_F}{p_I}, \frac{\alpha + G_1^2}{G_1^2} k_{I, L_{4,1}}, \frac{k_L}{p_L} L_{4,1} \right) \\ E_{4,2} = \left(G_2, \frac{d_L L_{4,2} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{4,2}}{\sigma}, \frac{d_L L_{4,2} + k_F}{p_I}, \frac{\alpha + G_2^2}{G_2^2} k_{I, L_{4,2}}, \frac{k_L}{p_L} L_{4,2} \right) \end{cases}$$

existent selon le tableau suivant

	$D_i > 0$	$D_i < 0$
$A_i > 0$	-	$E_{4,1} + E_{4,2}$
$A_i < 0$	$E_{3,1} + E_{3,2} + E_{4,1} + E_{4,2}$	$E_{4,1} + E_{4,2}$

avec

$$\begin{cases} A_i = \left(S_L p_L + d_L p_L \frac{S_I}{p_I} + a_L k_F p_L \frac{S_I}{p_I} - \left(\frac{R_0}{G_i} - E_{G0} \right) \tau k_L \right) \\ B = \tau S_L k_L + a_L d_L p_L \frac{S_I}{p_I} \\ D_i = \left(k_F p_L \frac{S_I}{p_I} - \left(\frac{R_0}{G_i} - E_{G0} \right) p_L \right), \end{cases}$$

et

$$\begin{cases} L_{3,i} = \frac{-A_i - \sqrt{A_i^2 - 4BD_i}}{2B} \\ L_{4,i} = \frac{-A_i + \sqrt{A_i^2 - 4BD_i}}{2B}, \end{cases}$$

où $i = 1, 2$.

Preuve. Les points d'équilibre s'obtiennent comme les solutions du système d'équations algébriques

$$-\left(E_{G0} + S_L L + S_I \frac{1 + a_L L}{1 + \tau F} I\right) G + R_0 = 0, \quad (2.2)$$

$$\left(\frac{\sigma}{1 + \sigma_L L}\right) \beta \frac{G^2}{\alpha + G^2} - k_I I = 0, \quad (2.3)$$

$$(-d_0 + r_1 G - r_2 G^2) \beta = 0 \quad (2.4)$$

$$p_L F - k_L L = 0, \quad (2.5)$$

et

$$(p_I I - d_L L - k_F) F = 0. \quad (2.6)$$

On distingue deux cas selon l'équation (2.4),

Cas 2.1 Pour $\beta = 0$, l'équation (2.3) implique que

$$I = 0.$$

L'équation (2.5) donne

$$F = \frac{k_L}{p_L} L. \quad (2.7)$$

De l'équation (2.6), on distingue deux cas,

1. Si $F = 0$. D'après la relation (2.7), on a

$$L = 0.$$

De l'équation (2.2), on détermine G

$$G = \frac{R_0}{E_{G0}}.$$

2. Si $F \neq 0$, l'équation (2.6) implique que

$$L = -\frac{k_F}{d_L} < 0.$$

Cas 2.2 Pour $\beta \neq 0$, de l'équation (2.4), on a

$$\begin{cases} G_1 = \frac{r_1 - \sqrt{r_1^2 - 4r_2 d_0}}{2r_2} > 0 \\ G_2 = \frac{r_1 + \sqrt{r_1^2 - 4r_2 d_0}}{2r_2} > 0 \end{cases}$$

avec $r_1^2 - 4r_2 d_0 > 0$.

3. LES POSITIONS D'ÉQUILIBRE DU MODÈLE GI β LF

1. Si $F = 0$, alors d'après (2.7)

$$L = 0.$$

Alors, on a retrouvé les points d'équilibre déterminés par Topp et al.2000 ([134]),

$$\begin{cases} E_1 = (G_1, I_{0,1}, \beta_2, L_2, F_2) = \left(G_1, \frac{R_0}{S_I G_1} - \frac{E_{G0}}{S_I}, \frac{k_I \alpha + (G_1)^2}{S_I \sigma (G_1)^2} \left(\frac{R_0}{G_1} - E_{G0} \right), 0, 0 \right) \\ E_2 = (G_2, I_{0,2}, \beta_3, L_3, F_3) = \left(G_2, \frac{R_0}{S_I G_2} - \frac{E_{G0}}{S_I}, \frac{k_I \alpha + (G_2)^2}{S_I \sigma (G_2)^2} \left(\frac{R_0}{G_2} - E_{G0} \right), 0, 0 \right), \end{cases}$$

2. Si $F \neq 0$, en écrivant I, β, F en fonction de L , on trouve

$$I = \frac{d_L L + k_F}{p_I}, \quad (2.8)$$

$$F = \frac{k_L}{p_L} L, \quad (2.9)$$

$$\beta = \frac{1 + \sigma_L L}{\sigma} \frac{d_L L + k_F}{p_I} \frac{\alpha + G^2}{G^2} k_I, \quad (2.10)$$

on note par

$$\theta = \frac{R_0}{G} - E_{G0}.$$

En remplaçant les relations (2.8), (2.9), et (2.10) dans (2.2), on obtient

$$BL^2 + AL + D = 0$$

avec

$$A = \left(S_L p_L + d_L p_L \frac{S_I}{p_I} + a_L k_F p_L \frac{S_I}{p_I} - \theta \tau k_L \right)$$

$$B = \left(\tau S_L k_L + a_L d_L p_L \frac{S_I}{p_I} \right)$$

$$D = \left(k_F p_L \frac{S_I}{p_I} - \theta p_L \right)$$

où les solutions (pour G_1, G_2)

$$L_{3,1} = \frac{-A_1 - \sqrt{A_1^2 - 4BD_1}}{2B}$$

$$L_{3,2} = \frac{-A_2 - \sqrt{A_2^2 - 4BD_2}}{2B}$$

et

$$L_{4,1} = \frac{-A_1 + \sqrt{A_1^2 - 4BD_1}}{2B}$$

$$L_{4,2} = \frac{-A_2 + \sqrt{A_2^2 - 4BD_2}}{2B}$$

avec

$$A_i = S_L p_L + d_L p_L \frac{S_I}{p_I} + a_L k_F p_L \frac{S_I}{p_I} - \theta_i \tau k_L$$

$$D_i = k_F p_L \frac{S_I}{p_I} - \theta_i p_L, i = 1, 2$$

alors, on a

$$E_{3,1} = \left(G_1, \frac{d_L L_{3,1} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{3,1}}{\sigma} \frac{d_L L_{3,1} + k_F}{p_I} \frac{\alpha + G_1^2}{G_1^2} k_{1, L_{3,1}}, \frac{k_L}{p_L} L_{3,1} \right)$$

$$E_{3,2} = \left(G_2, \frac{d_L L_{3,2} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{3,2}}{\sigma} \frac{d_L L_{3,2} + k_F}{p_I} \frac{\alpha + G_2^2}{G_2^2} k_{1, L_{3,2}}, \frac{k_L}{p_L} L_{3,2} \right)$$

$$E_{4,1} = \left(G_1, \frac{d_L L_{4,1} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{4,1}}{\sigma} \frac{d_L L_{4,1} + k_F}{p_I} \frac{\alpha + G_1^2}{G_1^2} k_{1, L_{4,1}}, \frac{k_L}{p_L} L_{4,1} \right)$$

$$E_{4,2} = \left(G_2, \frac{d_L L_{4,2} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{4,2}}{\sigma} \frac{d_L L_{4,2} + k_F}{p_I} \frac{\alpha + G_2^2}{G_2^2} k_{1, L_{4,2}}, \frac{k_L}{p_L} L_{4,2} \right).$$

Avec

	$D_i > 0$	$D_i < 0$
$A_i > 0$	-	$E_{4,1} + E_{4,2}$
$A_i < 0$	$E_{3,1} + E_{3,2} + E_{4,1} + E_{4,2}$	$E_{4,1} + E_{4,2}$

■

Remarque 2.1 d'après Topp et al. 2000 [134]

$$G_1 < G_2 < \frac{R_0}{E_{G0}},$$

cette inégalité est toujours vérifiée.

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

$$J(E) = \begin{pmatrix} -\frac{R_0}{G} & -\gamma_0 & 0 & -\left(S_L + \frac{S_I a_L}{1 + \tau F} I\right) G & \frac{\tau \gamma_0 I}{(1 + \tau F)} \\ \gamma_1 & -k_I & \frac{\sigma}{1 + \sigma_L L} \frac{G^2}{\alpha + G^2} & \frac{-\sigma_L \sigma \beta}{(1 + \sigma_L L)^2} \frac{G^2}{\alpha + G^2} & 0 \\ (r_1 - 2r_2 G) \beta & 0 & -\gamma_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -k_L & p_L \\ 0 & p_I F & 0 & -d_L F & -\gamma_3 \end{pmatrix}.$$

avec

$$\begin{cases} \gamma_0 = S_I \frac{1 + a_L L}{1 + \tau F} G \\ \gamma_1 = \frac{\sigma \beta}{1 + \sigma_L L} \frac{2\alpha G}{(\alpha + (G)^2)^2} \\ \gamma_2 = d_0 - r_1 G + r_2 G^2 \\ \gamma_3 = d_L L + k_F - p_I I. \end{cases}$$

3. LES POSITIONS D'ÉQUILIBRE DU MODÈLE GIβLF

On calcule $J(E_0)$, on trouve

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -E_{G0} & -S_I \frac{R_0}{E_{G0}} & 0 & -S_L \frac{R_0}{E_{G0}} & 0 \\ 0 & -k_I & \frac{\sigma R_0^2}{E_{G0}^2 \alpha + R_0^2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -d_0 + r_1 \frac{R_0}{E_{G0}} - r_2 \left(\frac{R_0}{E_{G0}} \right)^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -k_L & p_L \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -k_F \end{pmatrix}$$

Les valeurs propres de $J(E_0)$ sont

$$\begin{cases} \lambda_1 = -E_{G0} \\ \lambda_2 = -k_I \\ \lambda_3 = -d_0 + r_1 \frac{R_0}{E_{G0}} - r_2 \left(\frac{R_0}{E_{G0}} \right)^2 < 0 \\ \lambda_4 = -k_L \\ \lambda_5 = -k_F. \end{cases}$$

Alors, le point E_0 est asymptotiquement stable.

Maintenant, on calcule $J(E_2)$

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} -\frac{R_0}{G_2} & -S_I G_2 & 0 & -(S_L + S_I a_L I_{0,2}) G_2 & \tau S_I I_{0,2} G_2 \\ \frac{2\alpha k_I I_{0,2}}{G_2 (\alpha + (G_2)^2)} & -k_I & \frac{k_I I_{0,2}}{\beta_3} & -\sigma_L k_I I_{0,2} & 0 \\ -\sqrt{(r_1)^2 - 4r_2 d_0 \beta_3} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -k_L & p_L \\ 0 & 0 & 0 & 0 & p_I I_{0,2} - k_F \end{pmatrix}$$

D'une part, de la matrice $J(E_2)$, on déduit que $\lambda_1 = p_I I_{0,2} - k_F$ est une valeur propre. D'autre part,

$$\det(J(E_2)) = (k_F - p_I I_{0,2}) k_L S_I k_I G_2 I_{0,2} \sqrt{r_1^2 - 4d_0 r_2}.$$

Si $\lambda_1 < 0$, alors $\det(J(E_2)) > 0$, ce qui implique qu'il existe au moins une valeur propre positive.

D'où, le point E_2 n'est pas stable.

Vu qu'il y a 18 paramètres, il est difficile de connaître le signe des valeurs propres. De plus, il y a des travaux similaires [134] plutôt que d'étudier la stabilité de la façon habituelle, ils ont fait une étude de comportement du modèle. Un travail similaire pour notre modèle va être présenté dans le chapitre 4.

Chapitre 3

Méthode d'ondelettes de Jacobi

Au cours des dernières décennies, les ondelettes ont trouvé leurs applications dans de nombreux domaines de la science et de l'ingénierie [41, 45]. Elles sont de plus en plus utilisées dans les méthodes d'approximations pour la résolution des différents types de problèmes tels que les problèmes de contrôle optimal [6] et les problèmes aux limites [104, 138, 141]. La principale notion pour ces techniques est la matrice opérationnelle :

- La matrice opérationnelle de dérivation [6, 104], où

$$\frac{d\psi(t)}{dt} = D\psi(t).$$

- La matrice opérationnelle d'intégration [2, 3, 59, 26, 9], où

$$\int_0^t \psi(\tau) d\tau = P\psi(t),$$

avec D et P sont des matrices carrées et $\psi(t) = [\psi_1(t), \psi_2(t), \dots, \psi_n(t)]$, $n \in \mathbb{N}$.

Jusqu'à présent, ces matrices opérationnelles ont été déterminées pour plusieurs types de fonctions de base orthogonales, telles que Haar [60, 61, 129, 128], Legendre [2, 3, 39, 66, 73, 91, 117, 118, 135, 138, 148], Chebyshev [67, 9], Jacobi [59, 26] et Hermite [32, 84, 90].

Dans ce chapitre, on commence par donner quelques propriétés sur les polynômes de Jacobi. Ensuite, on définit les ondelettes de Jacobi d'indice (0,2). On introduit la fonction d'approximation et on calcule les matrices opérationnelles. Puis, on fait une description détaillée de la méthode des ondelettes de Jacobi. On termine par des tests de la méthode proposée sur le modèle de la diffusion membranaire.

1 Les propriétés des polynômes de Jacobi

Dans cette section, plusieurs résultats sur les polynômes de Jacobi sont introduits. On considère le problème de Sturm-Liouville

$$-(pu')' + qu = \lambda wu \text{ sur } (-1, 1). \quad (3.1)$$

Avec p, q et w sont des fonctions données à valeurs réelles telles que p est continuellement différentiable, strictement positive sur $(-1, 1)$ et continue au points $x = \pm 1$, q est continue, non négative est bornée dans $(-1, 1)$ et la fonction poids w est continue, non négative sur l'intervale $(-1, 1)$ [76].

Les polynômes de Jacobi sont les solutions du problème de Sturm-Liouville [76] qui sont définis sur l'intervalle $[-1, 1]$ par la formule de récurrence suivante [4] pour $\alpha, \beta > -1$

$$\begin{cases} J_0^{(\alpha, \beta)}(x) = 1 \\ J_1^{(\alpha, \beta)}(x) = (\alpha + 1) + (\alpha + \beta + 2) \frac{x-1}{2} \\ a_{m,0} J_m^{(\alpha, \beta)}(x) = (a_{m,1} x - a_{m,2}) J_{m-1}^{(\alpha, \beta)}(x) - a_{m,3} J_{m-2}^{(\alpha, \beta)}(x), \end{cases}$$

avec

$$\begin{cases} a_{m,0} = 2m(\alpha + \beta + m)(\alpha + \beta + 2m - 2) \\ a_{m,1} = (\alpha + \beta + 2m - 1)(\alpha + \beta + 2m - 2)(\alpha + \beta + 2m) \\ a_{m,2} = (\alpha^2 + \beta^2)(\alpha + \beta + 2m - 1) \\ a_{m,3} = 2(\alpha + m - 1)(\beta + m - 1)(\alpha + \beta + 2m). \end{cases}$$

L'expression analytique de cette famille de polynômes est donnée par

$$J_m^{(\alpha, \beta)}(x) = \frac{1}{2^m} \sum_{l=0}^m \binom{m+\alpha}{l} \binom{m+\alpha}{m-l} (x-1)^l (x+1)^{m-l}.$$

Une propriété importante des polynômes de Jacobi est qu'ils sont orthogonaux par rapport à la fonction poids $\omega^{(\alpha, \beta)}(x) = (1-x)^\alpha (1+x)^\beta$, i.e,

$$\begin{aligned} \left(J_n^{(\alpha, \beta)}, J_m^{(\alpha, \beta)} \right)_{\omega^{(\alpha, \beta)}} &= \int_{-1}^1 J_n^{(\alpha, \beta)}(x) J_m^{(\alpha, \beta)}(x) \omega^{(\alpha, \beta)}(x) dx \\ &= \left\| J_m^{(\alpha, \beta)} \right\|^2 \delta_{n,m}, \end{aligned}$$

où

$$\left\| J_m^{(\alpha, \beta)} \right\| = \sqrt{\frac{2^{\alpha+\beta+1} \Gamma(\beta + m + 1) \Gamma(\alpha + m + 1)}{m! (\alpha + \beta + 2m + 1) \Gamma(\alpha + \beta + m + 1)'}}$$

$\delta_{n,m}$ représente le symbole de Kronecker et Γ est la fonction gamma d'Euler. La famille $\left\{ J_m^{(\alpha, \beta)}(x) \right\}_{m \in \mathbb{N}}$ forme une base orthogonale de $L^2_{\omega^{(\alpha, \beta)}}(-1, 1)$ [80].

Comme il est bien connu, les polynômes ultrasphériques (ou polynômes Gegenbauer) font partie de la classe des polynômes de Jacobi $\alpha = \beta$, ainsi que les polynômes de Legendre ($\alpha = \beta = 0$) et Chebychev ($\alpha = -\frac{1}{2}, \beta = -\frac{1}{2}$) :

— Les polynômes de Chebyshev de premier espèce (3.1) sont définies par

$$T_m(x) = J_m^{(-\frac{1}{2}, -\frac{1}{2})}(x)$$

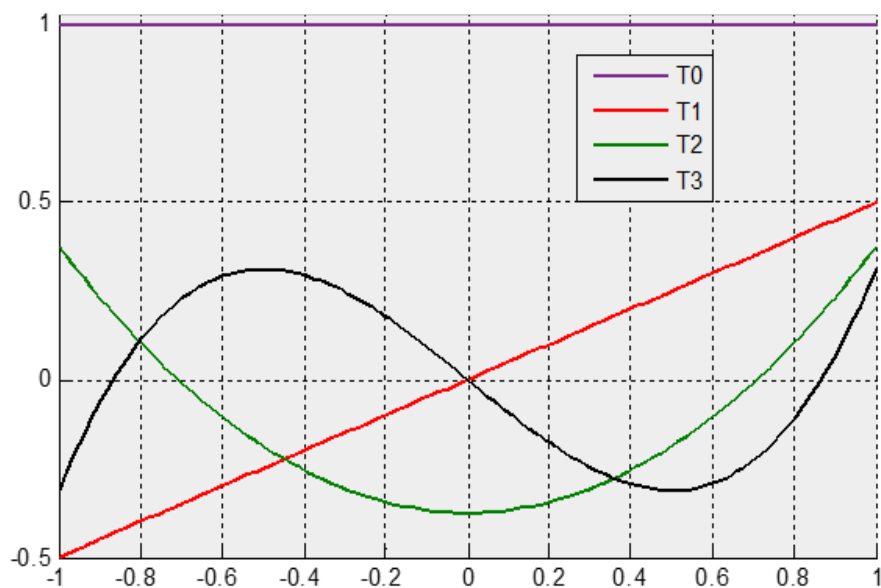


FIGURE 3.1 – Les quatre premiers polynômes de Chebyshev.

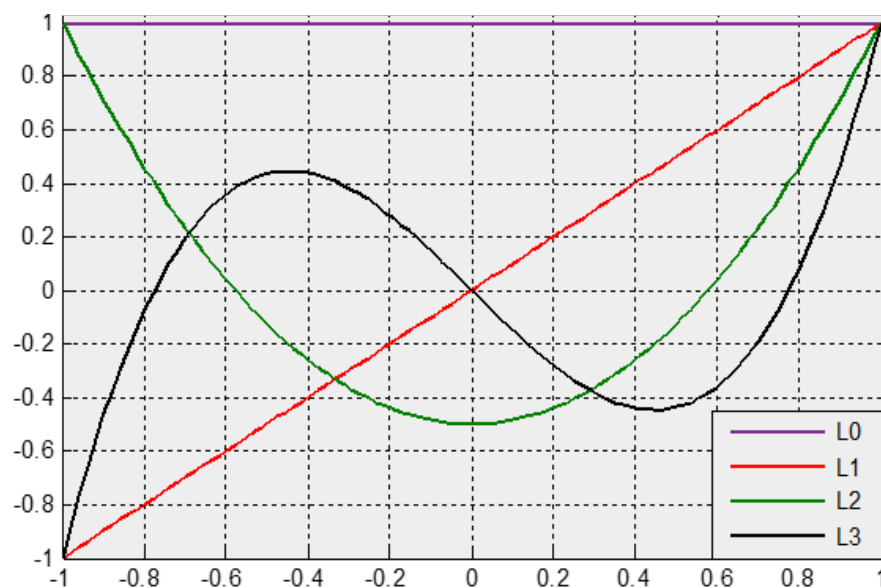


FIGURE 3.2 – Les quatre premiers polynômes de Legendre.

— Les polynômes de Legendre (3.2) sont définies par

$$L_m(x) = J_m^{(0,0)}(x)$$

Ici on donne quelques liens entre les différentes familles de polynômes de Jacobi

[76]

$$\left\{ \begin{array}{l} \left(m + \frac{\alpha}{2} + \frac{\beta}{2} + 1\right) (1-x) J_m^{(\alpha+1, \beta)}(x) = (m + \alpha + 1) J_m^{(\alpha, \beta)}(x) - (m + 1) J_{m+1}^{(\alpha, \beta)}(x) \\ \left(m + \frac{\alpha}{2} + \frac{\beta}{2} + 1\right) (1+x) J_m^{(\alpha, \beta+1)}(x) = (m + \beta + 1) J_m^{(\alpha, \beta)}(x) + (m + 1) J_{m+1}^{(\alpha, \beta)}(x) \\ (2m + \alpha + \beta + 1) (1+x) J_m^{(\alpha-1, \beta)}(x) = (m + \beta + 1) J_m^{(\alpha, \beta)}(x) - (m + \beta) J_{m-1}^{(\alpha, \beta)}(x) \\ (2m + \alpha + \beta + 1) (1+x) J_m^{(\alpha, \beta-1)}(x) = (m + \beta + 1) J_m^{(\alpha, \beta)}(x) + (m + \alpha) J_{m-1}^{(\alpha, \beta)}(x). \end{array} \right.$$

De plus de ses propriétés, la dérivée du polynôme de jacobi est

$$\frac{d}{dx} J_m^{(\alpha, \beta)}(x) = \frac{1}{2} (m + \alpha + \beta + 1) J_{m-1}^{(\alpha+1, \beta+1)}(x).$$

Dans ce travail, on est intéressé par les polynômes de Jacobi cas $\alpha = 0$ et $\beta = 2$ (3.3). Ce choix est motivé par son application en ingénierie [76]. En fait, la relation entre cette famille de polynômes et les polynômes de Legendre est la suivante

$$\left(m + \frac{3}{2}\right) (1+x^2) J_m^{(0,2)}(x) = (m+2) L_m(x) + (2m+3) L_{m+1}(x) + (m+1) L_{m+2}(x).$$

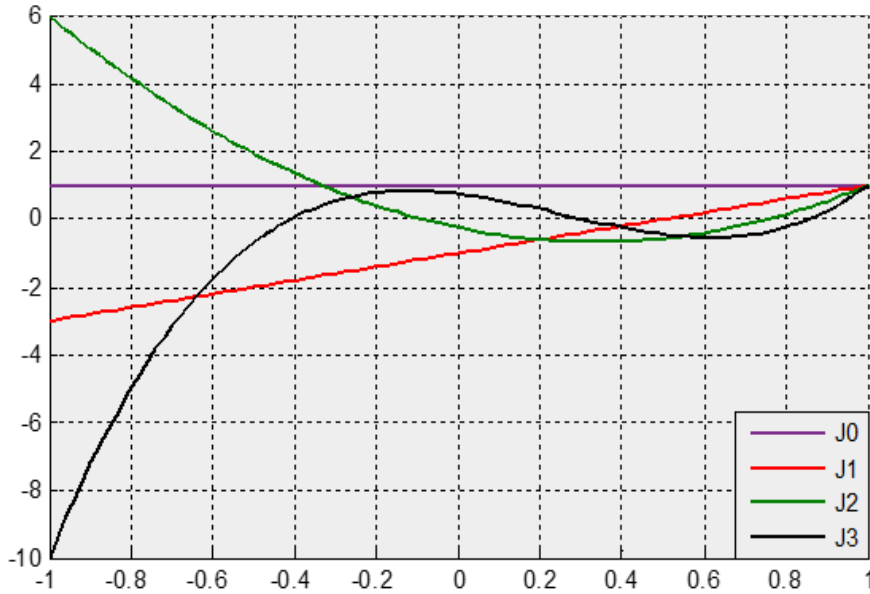


FIGURE 3.3 – Les quatre premiers polynômes de Jacobi d'indice (0,2).

2 Les ondelettes de Jacobi

Les ondelettes sont générées à partir d'une fonctions ψ de $L^2(\mathbb{R})$ (ondelette mère) par translation et dilatation, avec a facteur de dilatation et b est le facteur de translation où a et b sont des réels :

$$\Psi_{a,b}(x) = |a|^{-\frac{1}{2}} \psi\left(\frac{x-b}{a}\right), a, b \in \mathbb{R}, a \neq 0.$$

Si a et b ont les valeurs discrètes

$$\begin{cases} a = a_0^{-j-1}, a_0 > 1 \\ b = b_0 a_0^{-j-1} \hat{n}, b_0 > 0 \end{cases}, \hat{n} \in \mathbb{N}^*, j \in \mathbb{N},$$

on a la famille des ondelettes discrètes suivantes :

$$\Psi_{j,n}(x) = |a_0|^{\frac{j+1}{2}} \Psi\left(a_0^{j+1}x - \hat{n}b_0\right).$$

Dans ce travail, on a choisit $a_0 = 2$ et $b_0 = 1$, les polynômes de Jacobi d'indice $(0,2)$ comme ondelettes mères i.e. $\Psi_m = J_m^{(0,2)}$ et

$$\begin{cases} \hat{n} = 2n - 1 \\ |a_0|^{\frac{j+1}{2}} = 2^{\frac{j+1}{2}} \\ a_0^{j+1}x - \hat{n}b_0 = 2^{j+1}x - 2n + 1, \end{cases}$$

avec $n \in \mathbb{N}^*, j \in \mathbb{N}$.

Pour obtenir une famille orthonormale, on multiplie $2^{\frac{j+1}{2}} J_m^{(0,2)}(2^{j+1}x - 2n + 1)$ par le coefficient de normalisation $\frac{1}{\|J_m^{(0,2)}\|} = \sqrt{\frac{2m+3}{8}}$. Les ondelettes de Jacobi d'indice $(0,2)$ (voir la figure 3.4) sont définies sur $[0, 1]$ par

$$\Psi_{n,m}^{(0,2)}(x) = \begin{cases} 2^{\frac{j+1}{2}} \sqrt{\frac{2m+3}{8}} J_m^{(0,2)}(2^{j+1}x - 2n + 1), & \frac{n-1}{2^j} \leq x < \frac{n}{2^j} \\ 0, & \text{sinon,} \end{cases}$$

où j est un entier positif, $n = 1, 2, \dots, 2^j$ représente le nombre des niveaux de la décomposition et $m = 0, \dots, M$ (où $M \in \mathbb{N}^*$ représente le nombre de points de collocation sur chaque niveau).

Pour $n \in \{1, 2, \dots, 2^j\}$, la famille $\{\Psi_{n,m}^{(0,2)}\}_{m \in \mathbb{N}}$ forme une base orthonormale dans l'espace à poids $L^2_{\omega_n^{(0,2)}}\left(\frac{n-1}{2^j}, \frac{n}{2^j}\right)$, avec

$$L^2_{\omega_n^{(0,2)}}\left(\frac{n-1}{2^j}, \frac{n}{2^j}\right) = \left\{ \Phi : \left(\frac{n-1}{2^j}, \frac{n}{2^j}\right) \rightarrow \mathbb{R} / \int_{\frac{n-1}{2^j}}^{\frac{n}{2^j}} \Phi^2(x) \omega_n^{(0,2)}(x) dx < +\infty \right\}$$

et $\omega_n^{(0,2)}(x) = \omega^{(0,2)}(2^{j+1}x - 2n + 1)$.

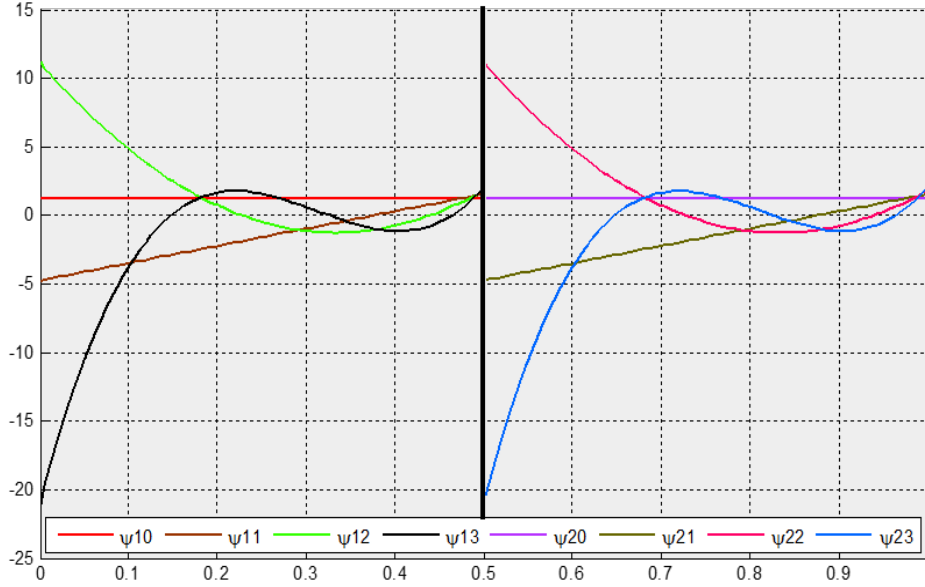


FIGURE 3.4 – Les huit premières ondelettes de Jacobi d'indice (0,2).

3 La fonction d'approximation

La famille $\{\psi_{n,m}^{(0,2)}\}_{n,m \in \mathbb{N}}$ forme une base orthonormale de $L^2_{\omega_n^{(0,2)}}\left(\frac{n-1}{2^j}, \frac{n}{2^j}\right)$, donc toute fonction $f : [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}$, continue peut s'écrire comme suit

$$f\left[\frac{n-1}{2^j}, \frac{n}{2^j}\right](x) = \sum_{m \in \mathbb{N}} c_{n,m} \psi_{n,m}^{(0,2)}(x), \quad (3.2)$$

où

$$c_{n,m} = \int_{\frac{n-1}{2^j}}^{\frac{n}{2^j}} f(x) \psi_{n,m}^{(0,2)}(x) \omega_n^{(0,2)}(x) dx.$$

On tronque la série (3.2), on obtient

$$f\left[\frac{n-1}{2^j}, \frac{n}{2^j}\right](x) \approx \sum_{m=0}^M c_{n,m} \psi_{n,m}^{(0,2)}(x). \quad (3.3)$$

Pour $x \in [0, 1]$, on a

$$f(x) = \sum_{n=1}^{2^j} f\left[\frac{n-1}{2^j}, \frac{n}{2^j}\right](x) \approx \sum_{n=1}^{2^j} \sum_{m=0}^M c_{n,m} \psi_{n,m}^{(0,2)}(x) = C^T \Psi^{(0,2)}(x), \quad (3.4)$$

où

$$C = [c_{1,0}, \dots, c_{1,M}, \dots, c_{2^j,0}, \dots, c_{2^j,M}]^T$$

et

$$\Psi^{(0,2)}(x) = [\psi_{1,0}^{(0,2)}(x), \dots, \psi_{1,M}^{(0,2)}(x), \dots, \psi_{2^j,0}^{(0,2)}(x), \dots, \psi_{2^j,M}^{(0,2)}(x)]^T. \quad (3.5)$$

4 Les matrices opérationnelles d'intégration

Dans cette section, on introduit les matrices opérationnelles d'intégration du vecteur $\Psi^{(0,2)}$ (3.5) en utilisant quelques propriétés des polynômes de Jacobi d'indice (0,2).

Lemme 3.1 1. On suppose que $x \in [-1, 1]$ et $m > 0$, alors on a

$$\int_1^x J_m^{(0,2)}(\tau) d\tau = \frac{m+3}{(m+2)(2m+3)} J_{m+1}^{(0,2)}(x) - \frac{1}{(m+1)(m+2)} J_m^{(0,2)}(x) - \frac{m}{(m+1)(2m+3)} J_{m-1}^{(0,2)}(x). \quad (3.6)$$

2. Pour $m \in \mathbb{N}$

$$J_m^{(0,2)}(1) = 1 \quad (3.7)$$

et

$$J_m^{(0,2)}(-1) = \frac{(-1)^m}{2} (m+1)(m+2). \quad (3.8)$$

De plus, on a

$$\int_{-1}^1 J_m^{(0,2)}(x) dx = 2(-1)^m. \quad (3.9)$$

Grâce à l'équation (3.6) et (3.9), on obtient

$$\int_{-1}^x J_m^{(0,2)}(\tau) d\tau = 2(-1)^m + \frac{m+3}{(m+2)(2m+3)} J_{m+1}^{(0,2)}(x) - \frac{1}{(m+1)(m+2)} J_m^{(0,2)}(x) - \frac{m}{(m+1)(2m+3)} J_{m-1}^{(0,2)}(x).$$

En effet, si $x \in \left[\frac{n-1}{2^j}, \frac{n}{2^j} \right]$, on aura

$$2^{j+1} \int_{\frac{n-1}{2^j}}^x \bar{J}_m^{(0,2)}(\tau) d\tau = 2(-1)^m + \frac{m+3}{(m+2)(2m+3)} \bar{J}_m^{(0,2)}(x) - \frac{1}{(m+1)(m+2)} \bar{J}_m^{(0,2)}(x) - \frac{m}{(m+1)(2m+3)} \bar{J}_m^{(0,2)}(x),$$

avec $\bar{J}_m^{(0,2)}(x) = J_m^{(0,2)}(2^{j+1}x - 2n + 1)$.

Maintenant, on introduit les matrices opérationnelles d'intégration.

Théorème 3.1 Soit $x \in [0, 1]$. Alors

$$\int_0^x \Psi^{(0,2)}(\tau) d\tau \approx P\Psi^{(0,2)}(x), \quad (3.10)$$

où P est la matrice opérationnelle d'intégration de dimension $2^j(M+1) \times 2^j(M+1)$, définie par

$$P = \frac{1}{2^{j-1}} \begin{bmatrix} L & F & \cdots & F \\ 0 & L & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & F \\ 0 & \cdots & 0 & L \end{bmatrix};$$

4. LES MATRICES OPÉRATIONNELLES D'INTÉGRATION

avec F, L sont des matrices carrées d'ordre $(M + 1) \times (M + 1)$:

$$\left\{ \begin{array}{l} L_{0,0} = \frac{3}{8} \\ L_{1,0} = \frac{-7\sqrt{15}}{40} \\ L_{p,p} = \frac{-1}{4} \frac{1}{(p+1)(p+2)} \quad \text{si } p = \overline{1, M} \\ L_{p,p-1} = \frac{-1}{4} \frac{p\sqrt{2p+1}\sqrt{2p+3}}{(p+1)(2p+1)(2p+3)} \quad \text{si } p = \overline{2, M-1} \\ L_{p,p+1} = \frac{1}{4} \frac{(p+3)\sqrt{2p+3}\sqrt{2p+5}}{(p+2)(2p+3)(2p+5)} \quad \text{si } p = \overline{0, M-1} \\ L_{p,0} = (-1)^p \frac{1}{6} \sqrt{3(2p+3)} \quad \text{si } p = \overline{2, M} \\ 0, \quad \text{sinon} \end{array} \right. \quad (3.11)$$

et

$$\left\{ \begin{array}{l} F_{p,0} = (-1)^p \frac{1}{6} \sqrt{3(2p+3)} \quad \text{si } p = \overline{0, M} \\ 0 \quad \text{sinon.} \end{array} \right. \quad (3.12)$$

Preuve. Soient $l \in \{1, \dots, 2^j\}$ et $p \in \{2, \dots, M-1\}$, il est claire que

$$\int_0^x \Psi_{l,p}^{(0,2)}(\tau) d\tau = \begin{cases} \int_{\frac{l-1}{2^j}}^{\frac{l}{2^j}} N_{j,p} \bar{J}_p^{(0,2)}(x) dx, & x \geq \frac{l}{2^j} \\ \int_{\frac{l-1}{2^j}}^x N_{j,p} \bar{J}_p^{(0,2)}(x) d\tau, & \frac{l-1}{2^j} < x < \frac{l}{2^j} \\ 0, & x \leq \frac{l-1}{2^j}, \end{cases} \quad (3.13)$$

où $N_{j,p} = 2^{\frac{j+1}{2}} \sqrt{\frac{2p+3}{8}}$.

Lorsque $p=0$, on déduit de (3.13) que

$$\begin{aligned} \int_0^x \Psi_{l,0}^{(0,2)}(\tau) d\tau &= \begin{cases} 2^{-j} N_{j,0}, & x \geq \frac{l}{2^j} \\ N_{j,0} \left(x - \frac{l-1}{2^j}\right), & \frac{l-1}{2^j} < x < \frac{l}{2^j} \\ 0, & x \leq \frac{l-1}{2^j} \end{cases} \\ &= \sum_{n=1}^{2^j} \sum_{m=0}^M c_{n,m} \Psi_{n,m}^{(0,2)}(x), \end{aligned}$$

où

$$\begin{aligned}
 c_{n,m} &= \int_{\frac{n-1}{2^j}}^{\frac{n}{2^j}} \left(\int_0^x \Psi_{l,0}^{(0,2)}(\tau) d\tau \right) N_{j,m} \bar{J}_m^{(0,2)}(x) \omega_n^{(0,2)}(x) dx \\
 &= \begin{cases} \int_{\frac{n-1}{2^j}}^{\frac{n}{2^j}} (2^{-j} N_{j,0}) \left(N_{j,m} \bar{J}_m^{(0,2)}(x) \right) \omega_n^{(0,2)}(x) dx, & n > l \\ \int_{\frac{n-1}{2^j}}^{\frac{n}{2^j}} N_{j,0} \left(x - \frac{n-1}{2^j} \right) N_{j,m} \bar{J}_m^{(0,2)}(x) \omega_n^{(0,2)}(x) dx, & n = l \\ 0, & n < l \end{cases} \\
 &= \frac{1}{2^{j-1}} \begin{cases} \frac{1}{2} \delta_{m,0}, & n > l \\ \frac{N_{j,0}}{8N_{j,1}} \delta_{m,1} + \frac{3}{8} \delta_{m,0}, & n = l \\ 0, & n < l. \end{cases}
 \end{aligned}$$

Par conséquent

$$\begin{aligned}
 \int_0^x \Psi_{l,0}^{(0,2)}(\tau) d\tau &= \frac{1}{2^{j-1}} \left(\frac{3}{8} \Psi_{l,0}^{(0,2)}(x) + \frac{\sqrt{15}}{40} \Psi_{l,1}^{(0,2)}(x) + \frac{1}{2} \sum_{n=l+1}^{2^j} \Psi_{n,0}^{(0,2)}(x) \right) \\
 &= \frac{1}{2^{j-1}} \left(L_{0,0} \Psi_{l,0}^{(0,2)}(x) + L_{0,1} \Psi_{l,1}^{(0,2)}(x) + F_{0,0} \sum_{n=l+1}^{2^j} \Psi_{n,0}^{(0,2)}(x) \right).
 \end{aligned}$$

Dans le cas où $p = 1$, on trouve

$$\int_0^x \Psi_{l,1}^{(0,2)}(\tau) d\tau = \frac{1}{2^{j-1}} \left(L_{1,0} \Psi_{l,0}^{(0,2)} + L_{1,1} \Psi_{l,1}^{(0,2)} + L_{1,2} \Psi_{l,2}^{(0,2)} + F_{1,0} \sum_{n=l+1}^{2^j} \Psi_{n,0}^{(0,2)} \right)(x).$$

Maintenant, si $l = 0, \dots, 2^j$ et $p = 2, \dots, M-1$, on a

$$\int_0^x \Psi_{l,p}^{(0,2)}(\tau) d\tau = \sum_{n=1}^{2^j} \sum_{m=0}^M c_{n,m} \Psi_{n,m}^{(0,2)}(x), \quad (3.14)$$

avec

$$c_{n,m} = \int_{\frac{n-1}{2^j}}^{\frac{n}{2^j}} \left(\int_0^x \Psi_{l,0}^{(0,2)}(\tau) d\tau \right) \left(N_{j,m} \bar{J}_m^{(0,2)}(x) \right) \omega_n^{(0,2)}(x) dx,$$

c'est à dire

$$c_{n,m} = \begin{cases} \int_{\frac{n-1}{2^j}}^{\frac{n}{2^j}} \left(\int_{\frac{l-1}{2^j}}^{\frac{l}{2^j}} N_{j,p} \bar{J}_p^{(0,2)}(x) dx \right) \left(N_{j,m} \bar{J}_m^{(0,2)}(x) \right) \omega_n^{(0,2)}(x) dx, & n > l \\ \int_{\frac{n-1}{2^j}}^{\frac{n}{2^j}} \left(\int_{\frac{l-1}{2^j}}^x N_{j,p} \bar{J}_p^{(0,2)}(\tau) d\tau \right) \left(N_{j,m} \bar{J}_m^{(0,2)}(x) \right) \omega_n^{(0,2)}(x) dx, & n = l \\ 0, & n < l. \end{cases}$$

En appliquant (3.6) pour $n = l$, et (3.9) pour $n > l$, on obtient

$$c_{n,m} = \begin{cases} \frac{(-1)^p}{2^{j-1}} \frac{1}{6} \sqrt{3(2p+3)} \delta_{m,0}, & n > l \\ \frac{1}{2^{j-1}} \left((-1)^p \frac{1}{6} \sqrt{3(2p+3)} \delta_{m,0} + \frac{(p+3)\sqrt{2p+3}\sqrt{2p+5}}{4(p+2)(2p+3)(2p+5)} \delta_{m,p+1} \right) \\ \frac{1}{2^{j-1}} \left(-\frac{1}{4(p+1)(p+2)} \delta_{m,p} - \frac{p\sqrt{2p+1}\sqrt{2p+3}}{4(p+1)(2p+1)(2p+3)} \delta_{m,p-1} \right), & n = l \\ 0, & n < l. \end{cases}$$

Alors, l'équation (3.14) devient

$$\begin{aligned} \int_0^x \Psi_{l,p}^{(0,2)}(\tau) d\tau &= \frac{1}{2^{j-1}} \left((-1)^p \frac{1}{6} \sqrt{3(2p+3)} \Psi_{l,0}^{(0,2)}(x) - \frac{1}{4(p+1)(p+2)} \Psi_{l,p}^{(0,2)}(x) \right) \\ &\quad - \frac{1}{2^{j-1}} \left(\frac{p\sqrt{2p+1}\sqrt{2p+3}}{4(p+1)(2p+1)(2p+3)} \Psi_{l,p-1}^{(0,2)}(x) + \frac{(p+3)\sqrt{2p+3}\sqrt{2p+5}}{4(p+2)(2p+3)(2p+5)} \Psi_{l,p+1}^{(0,2)}(x) \right) \\ &\quad + \frac{1}{2^{j-1}} \left((-1)^p \frac{1}{6} \sqrt{3(2p+3)} \sum_{n=l+1}^{2^j} \Psi_{n,0}^{(0,2)}(x) \right). \end{aligned}$$

Par conséquent,

$$\int_0^x \Psi_{l,p}^{(0,2)}(\tau) d\tau = \frac{1}{2^{j-1}} \left(L_{p,0} \Psi_{l,0}^{(0,2)} + L_{p,p-1} \Psi_{l,p-1}^{(0,2)} + L_{p,p} \Psi_{l,p}^{(0,2)} + L_{p,p+1} \Psi_{l,p+1}^{(0,2)} + F_{p,0} \sum_{n=l+1}^{2^j} \Psi_{n,0}^{(0,2)} \right) (x).$$

$\int_0^t \Psi_{l,M}^{(0,2)}(\tau) d\tau$ est une fonction polynomiale par morceaux de degré $M+1$. A cet effet, on ne peut pas lui donner une décomposition exacte sur la base $\{\Psi_{n,m}\}_{m=0}^M$ qui a M comme degré maximal. Donc, on l'approxime par :

$$\int_0^x \Psi_{l,M}^{(0,2)}(\tau) d\tau \approx \frac{1}{2^{j-1}} \left(L_{M,0} \Psi_{l,0}^{(0,2)} + L_{M,M-1} \Psi_{l,M-1}^{(0,2)} + L_{M,M} \Psi_{l,M}^{(0,2)} + F_{M,0} \sum_{n=l+1}^{2^j} \Psi_{n,0}^{(0,2)} \right) (x).$$

■

Corollaire 3.1 Soit $x \in [0, 1]$. Alors

$$\int_x^1 \Psi^{(0,2)}(\tau) d\tau \approx Q\Psi^{(0,2)}(x). \quad (3.15)$$

Où Q est la matrice opérationnelle d'intégration de dimension $2^j(M+1) \times 2^j(M+1)$, définie par

$$Q = \frac{1}{2^{j-1}} \begin{bmatrix} F-L & 0 & \cdots & 0 \\ F & F-L & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ F & \cdots & F & F-L \end{bmatrix},$$

L et F sont définies par les formules (3.11) et (3.12).

Preuve. L'intégration du vecteur $\Psi^{(0,2)}(x)$ sur $[x, 1]$ peut s'écrire comme

$$\begin{aligned} \int_x^1 \Psi^{(0,2)}(\tau) d\tau &= \int_0^1 \Psi^{(0,2)}(x) dx - \int_0^x \Psi^{(0,2)}(\tau) d\tau \\ &\approx \int_0^1 \Psi^{(0,2)}(x) dx - P\Psi^{(0,2)}(x). \end{aligned}$$

D'autre part, on a

$$\int_0^1 \Psi^{(0,2)}(x) dx = \int_0^1 \left[\Psi_{1,0}^{(0,2)}(x), \dots, \Psi_{1 \cdot M-1}^{(0,2)}(x), \dots, \Psi_{2^j,0}^{(0,2)}(x), \dots, \Psi_{2^j, M-1}^{(0,2)}(x) \right]^T dx. \quad (3.16)$$

En établissant le changement de variable $\mu = 2^{j+1}x - 2n + 1$, on obtient

$$\int_0^1 \Psi_{l,p}^{(0,2)}(x) dx = \frac{N_{j,p}}{2^{j+1}} \int_{-1}^1 \bar{J}_p^{(0,2)}(x) dx, l \in \{0, \dots, 2^j\}, p \in \{0, \dots, M\}.$$

Puis, en appliquant (3.9) à (3.16), on trouve

$$\begin{aligned} \int_0^1 \Psi_{l,p}^{(0,2)}(x) dx &= N_{j,p} \frac{2(-1)^p}{2^{j+1}} \\ &= \sum_{n=1}^{2^j} \sum_{m=0}^M c_{n,m} \Psi_{n,m}^{(0,2)}(x), \end{aligned}$$

avec

$$\begin{aligned} c_{n,m} &= \int_{\frac{n-1}{2^j}}^{\frac{n}{2^j}} \left(N_{j,p} \frac{2(-1)^p}{2^{j+1}} \right) \left(N_{j,m} \bar{J}_m^{(0,2)}(x) \right) \omega_n^{(0,2)}(x) dx \\ &= \frac{N_{j,p} (-1)^p}{N_{j,0} 2^j} \int_{\frac{n-1}{2^j}}^{\frac{n}{2^j}} \left(N_{j,0} \bar{J}_0^{(0,2)}(x) \right) \left(N_{j,m} \bar{J}_m^{(0,2)}(x) \right) \omega_n^{(0,2)}(x) dx \\ &= \frac{1}{2^{j-1}} F_{p,0} \delta_{m,0}. \end{aligned}$$

Alors

$$\int_0^1 \Psi^{(0,2)}(\tau) d\tau = \begin{bmatrix} F & \dots & F \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ F & \dots & F \end{bmatrix} \Psi^{(0,2)}(x).$$

Par conséquent

$$\begin{aligned} \int_x^1 \Psi^{(0,2)}(\tau) d\tau &\approx \frac{1}{2^{j-1}} \begin{bmatrix} F-L & 0 & \dots & 0 \\ F & F-L & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 0 \\ F & \dots & F & F-L \end{bmatrix} \Psi^{(0,2)}(x) \\ &\approx Q\Psi^{(0,2)}(x). \end{aligned}$$

■

5 Description de la méthode

Dans cette section, on développe la méthode d'ondelettes de Jacobi d'indice (0,2) sur une EDO linéaire et d'ordre 1, car on peut écrire n'importe quelle EDO non linéaire sous cette forme, en utilisant la technique de découplage et quasi-linéarisation qui sera décrite dans la section suivante.

On considère l'équation différentielle linéaire d'ordre 1 suivante

$$y'(x) = a(x)y(x) + f(x), \quad (3.17)$$

avec les conditions aux limites

$$y(0) = \alpha, \quad (3.18)$$

ou

$$y(1) = \beta. \quad (3.19)$$

Pour résoudre le problème (3.17-3.19), on approche la dérivée de y par (3.4), on trouve

$$y'(x) = Y^T \Psi^{(0,2)}(x). \quad (3.20)$$

En intégrant (3.20) sur $[x, 1]$ et en appliquant le corollaire (3.15), on obtient

$$y(x) = \beta - Y^T Q \Psi^{(0,2)}(x). \quad (3.21)$$

En substituant les équations (3.20-3.21) dans (3.17), on obtient

$$Y^T \left(I_{(2^j(M+1)) \times (2^j(M+1))} + a(x) Q \right) \Psi^{(0,2)}(x) = \beta a(x) + f(x). \quad (3.22)$$

On procède de la même manière pour le problème (3.17-3.18), on trouve

$$Y^T \left(I_{(2^j(M+1)) \times (2^j(M+1))} - a(x) P \right) \Psi^{(0,2)}(x) = \alpha a(x) + f(x). \quad (3.23)$$

On discrétise l'équation (3.22) en $2^j(M+1)$ points de collocations, on génère un système linéaire algébrique de $2^j(M+1)$ équations qu'on peut résoudre en utilisant la factorisation LU.

6 Technique de découplage et quasi-linéarisation

Dans cette section, on va introduire la technique de découplage et quasi-linéarisation qui consiste à construire la solution d'un système d'équations différentielles non linéaires d'une manière itérative, par une transformation du système en une séquence d'équations linéaires découplées.

Cette technique est illustrée, en considérant le système d'équations différentielles non linéaires défini sur $[0, 1]$,

$$\begin{cases} y'_1(x) = f_1(x, y_1, y_2, \dots, y_p) \\ y'_2(x) = f_2(x, y_1, y_2, \dots, y_p) \\ \vdots \\ y'_p(x) = f_p(x, y_1, y_2, \dots, y_p), \end{cases} \quad (3.24)$$

avec des conditions aux limites.

Le second membre de chaque équation du système (3.24) peut s'écrire de la forme suivante, pour $i = 1, \dots, p$

$$f_i(x, y_1, y_2, \dots, y_p) = a_i(x, y_1, y_2, \dots, y_p) y_i(x) + g_i(x, y_1, y_2, \dots, y_p).$$

Ensuite, on procède comme suit

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Etant donné des profils initiaux pour chaque solution : } y_1^{(0)}, y_2^{(0)}, \dots, y_p^{(0)}. \\ (y_1'(x))^{(k+1)} = a_1(x, y_1^{(k)}, y_2^{(k)}, \dots, y_p^{(k)}) y_1^{(k+1)}(x) + g_1(x, y_1^{(k)}, y_2^{(k)}, \dots, y_p^{(k)}) \\ (y_2'(x))^{(k+1)} = a_2(x, y_1^{(k+1)}, y_2^{(k)}, \dots, y_p^{(k)}) y_2^{(k+1)}(x) + g_2(x, y_1^{(k+1)}, y_2^{(k)}, \dots, y_p^{(k)}) \\ \vdots \\ (y_p'(x))^{(k+1)} = a_p(x, y_1^{(k+1)}, y_2^{(k+1)}, \dots, y_{p-1}^{(k+1)}, y_p^{(k)}) y_p^{(k+1)}(x) + g_p(x, y_1^{(k+1)}, y_2^{(k+1)}, \dots, y_{p-1}^{(k+1)}, y_p^{(k)}) \end{array} \right.$$

avec $y_i^{(k+1)}$ et $y_i^{(k)}$ sont des solutions approchées à l'itération courante et précédente respectivement.

Notre approche de résolution du système non linéaire (3.24) consiste à combiner le schéma précédent et la méthode d'ondelettes de Jacobi (MOJ). Ceci veut dire qu'à chaque itération, on applique MOJ pour chaque équation découplée et linéarisé du système (3.24).

A l'itération $k + 1$, on calcule l'erreur de découplage par la formule suivante

$$E_{\text{DQL}}^{(k+1)} = \max(\|y_1^{(k+1)} - y_1^{(k)}\|_2, \|y_2^{(k+1)} - y_2^{(k)}\|_2, \dots, \|y_p^{(k+1)} - y_p^{(k)}\|_2). \quad (3.25)$$

La solution du système (3.24) est obtenue lorsque l'erreur $E_{\text{DQL}}^{(k+1)}$ est suffisamment petite.

Dans la suite de ce travail, on notera par TDQL la technique de découplage et quasi-linéarisation et par MOJ la méthode d'ondelettes de Jacobi d'indice (0,2).

7 Test de la méthode

Cette partie de la thèse a fait l'objet d'un article : New (0,2) Jacobi Multi-Wavelets Adaptive Method for Numerical Simulation of Gas Separations Using Hollow Fiber Membranes [59].

7.1 Exemple 1

On va tester et prouver l'efficacité, la stabilité numérique et la précision de la méthode.

On considère le système

$$\left\{ \begin{array}{l} y_1'(x) = y_1(x) + y_2(x) \\ y_2'(x) = y_2(x) + \frac{y_1(x)}{y_2(x)} - x, \end{array} \right. \quad (3.26)$$

avec les conditions aux limites

$$\left\{ \begin{array}{l} y_1(0) = 0 \\ y_2(1) = \exp(1). \end{array} \right. \quad (3.27)$$

7. TEST DE LA MÉTHODE

La solution exacte du problème (3.26)-(3.27) est

$$\hat{y}(x) = \begin{pmatrix} x \exp(x) \\ \exp(x) \end{pmatrix}.$$

On résout le problème (3.26-3.27) en appliquant TDQL combinée avec MOJ. Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux 3.1-3.2-3.3.

L'erreur ponctuelle							
		J = 1			J = 2		
t	Y ₁	nc = 3	nc = 6	nc = 9	nc = 3	nc = 6	nc = 9
0	0	1.6993e-002	1.7001e-006	2.1582e-011	1.7215e-003	2.2435e-008	3.60e-014
0.2	0.2442	1.9488e-004	8.2206e-008	6.9111e-014	8.7599e-005	1.8729e-010	2.5e-016
0.4	0.5967	1.7838e-003	4.6559e-008	2.4380e-013	1.0932e-004	8.2535e-012	1.11e-016
0.6	1.0933	8.7303e-003	7.9801e-008	1.2461e-012	6.3544e-006	1.7136e-009	4.44e-016
0.8	1.7804	2.5340e-003	8.2441e-008	4.6541e-013	5.3278e-004	1.7164e-010	2.87e-015

TABLEAU 3.1 – L'erreur ponctuelle de y₁.

L'erreur ponctuelle							
		J = 1			J = 2		
t	Y ₂	nc = 3	nc = 6	nc = 9	nc = 3	nc = 6	nc = 9
0	1.0000	4.0486e-003	2.8254e-007	2.5442e-012	3.9794e-004	3.7227e-009	4e-015
0.2	1.2214	1.8991e-003	2.9132e-008	3.2485e-013	2.0303e-004	4.2492e-010	8.88e-016
0.4	1.4918	1.4910e-003	3.7396e-008	2.9021e-013	1.9325e-004	5.1900e-010	4.44e-016
0.6	1.8221	9.2167e-004	2.4966e-008	2.7978e-014	1.2327e-004	1.5964e-010	4.44e-016
0.8	2.2255	4.2379e-004	1.8466e-008	5.5955e-014	1.4404e-005	4.4292e-010	0

TABLEAU 3.2 – L'erreur ponctuelle de y₂.

Les résultats de simulation montrent l'efficacité de la méthode.

L'erreur absolue						
	J=1			J=2		
	nc=3	nc=6	nc=9	nc=3	nc=6	nc=9
y_1	1.9390e-002	1.7755e-006	2.1720e-011	2.4840e-003	2.7011e-008	3.9155e-014
y_2	4.8986e-003	3.0019e-007	2.7005e-012	6.4426e-004	4.4247e-009	5.5777e-015

TABLEAU 3.3 – L'erreur absolue.

7.2 Exemple concret : Le modèle de diffusion membranaire

Au cours des dernières décennies, les procédés de séparation membranaire sont largement utilisés dans l'industrie en raison de leur simplicité, la faible consommation d'énergie et des avantages économiques. En général, les unités supplémentaires de séparation des gaz utilisent des modules spirales, plans, fibres creuses et tubulaires.

Les modules tubulaires sont constitués de deux tubes concentriques destinés à séparer un mélange donné en deux parties : une partie à haute pression appelée rétentat, et une autre à basse pression appelée perméat.

Selon le sens de l'écoulement à l'intérieur du module à membrane, on distingue deux types de flux : co-courant et contre-courant. De nombreuses études scientifiques récentes [5, 16] ont souligné l'importance du modèles des écoulement à contre-courant. Dans cette section, on va appliquer l'approche de résolution proposée dans les sections 5 et 6 et comaparer les résultats obtenus avec ceux de [16].

Le système suivant représente le modèle mathématique décrivant le processus de perméation pour un mélange à $N = 4$ composés, dont les conditions aux limites, en $x = 0$ les débits dans la calandre ainsi que la pression sont connus, en $x = 1$ les débits dans le tube sont aussi connus (C'est un problème de valeurs aux limites séparées).

Dans le côté de la calandre

$$Q'_{Si}(x) = -\beta_i \frac{\pi D_m}{d} \left(P_S \frac{Q_{Si}(x)}{\sum_{k=1}^N Q_{Sk}(x)} - P_T(x) \frac{Q_{Ti}(x)}{\sum_{k=1}^N Q_{Tk}(x)} \right), \quad (3.28)$$

Dans le côté du tube

$$Q'_{Ti}(x) = -\beta_i \frac{\pi D_m}{d} \left(P_S \frac{Q_{Si}(x)}{\sum_{k=1}^N Q_{Sk}(x)} - P_T(x) \frac{Q_{Ti}(x)}{\sum_{k=1}^N Q_{Tk}(x)} \right), \quad (3.29)$$

et l'équation de Poiseuille pour la pression, dans le côté calandre,

$$P'_T(x) = \frac{K_f \sum_{k=1}^N \varphi_i Q_{Tk}(x) \sum_{k=1}^N \mu_i Q_{Tk}(x)}{D_m^4 P_T(x) \sum_{k=1}^N M_i Q_{Tk}(x)}, \quad (3.30)$$

avec $i = 1, \dots, N$, N représente le nombre de composantes du mélange, et

7. TEST DE LA MÉTHODE

Q Le débit volumique,

β_i Le coefficient de perméabilité pour le composé i ,

d Représente l'épaisseur de la membrane,

P_{S_i} La pression partielle du composé i dans la calandre,

P_{T_i} La pression partielle du composé i dans le tube,

D_m Le diamètre interne du tube,

K_f Le facteur de friction,

μ La viscosité dynamique,

φ La masse volumique moyenne,

M_i Le poids moléculaire du composé i ,

S_i (shell) et T_i (tube) indices : Désignent le rétentat et perméat respectivement.

Ici, on prend $N = 4$. Donc, la solution numérique du modèle est obtenue en résolvant le système à 9 équations différentielles ordinaires en utilisant MOJ combinée avec TDQL, avec les conditions aux limites :

$$\begin{cases} Q_{s1}(0) = 3.5e-3, \\ Q_{s2}(0) = 4e-3, \\ Q_{s3}(0) = 2e-3, \\ Q_{s4}(0) = 2.5e-3, \end{cases}$$

$$Q_{T1}(1) = Q_{T2}(1) = Q_{T3}(1) = Q_{T4}(1) = 0,$$

et

$$P_T(0) = 1e+5.$$

Les données physiques sont présentées dans le tableau 3.4 (voir [16]).

D_m	d	PS	Kf	
5.86734e-2	0.48764e-3	12.03865e+5	1.4e+3	
	$i = 1$	$i = 2$	$i = 3$	$i = 4$
$\beta_i \times 1e-11$	1	0.1	0.4	0.7
φ_i	1.21	1.291	1.261	0.24
$\mu_i \times 1e-4$	0.19	0.199	0.194	0.184
$M_i \times 1e-3$	28.5	31	30	29

TABLEAU 3.4 – Les données physiques.

L'analyse des figures 3.5-3.6 montre clairement que les résultats obtenus sont proches de ceux obtenus dans la littérature [16, 132].

D'après la loi de conservation de la matière, on a

$$Q_{\text{alimentation}} = Q_{\text{perméat}} + Q_{\text{rétentat}},$$

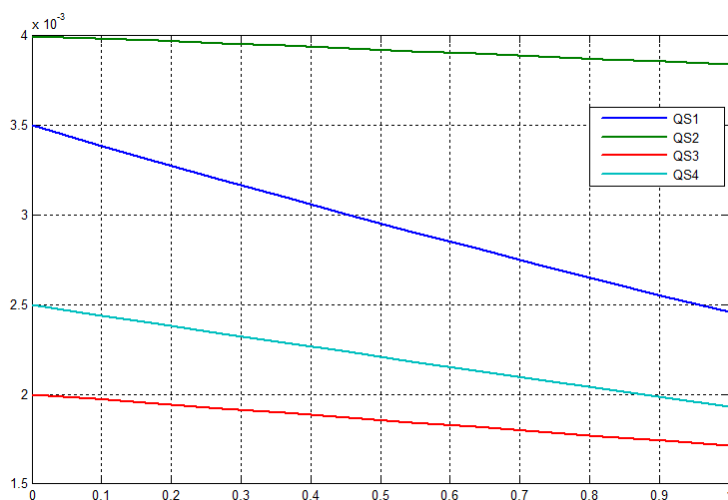


FIGURE 3.5 – Le mélange dans le retentât.

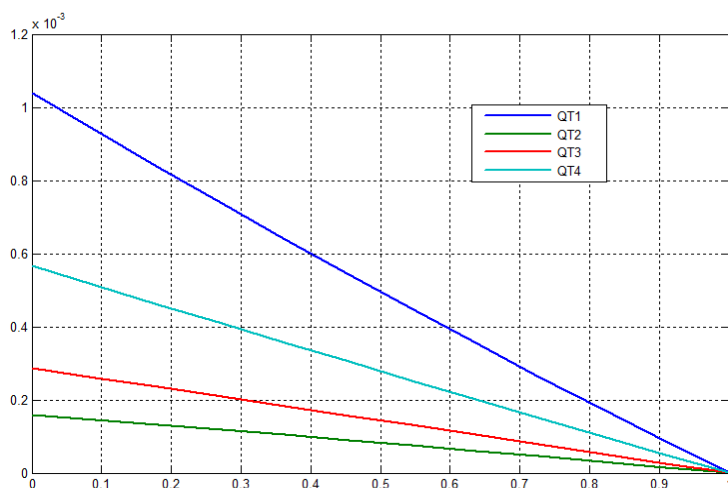


FIGURE 3.6 – Le mélange dans le perméat.

on pose

$$V = Q_{\text{alimentation}} - (Q_{\text{perméat}} + Q_{\text{rétenant}}),$$

qui est un paramètre pertinent pour connaître la précision de la méthode.

Le tableau 3.5 présente les performances de la méthode, le résultat obtenu avec un petit nombre de points de collocation (environ 12 points de $V = 8.4377e - 014$) est bien meilleur que le résultat obtenu avec 235 points $V = 2.0899e - 008$ en utilisant la collocation orthogonale de la méthode des éléments finis présenté dans [16].

j	Le nombre de niveaux 2^j	nc	V (MMOJ)
1	2	2	6.9001e-10
1	2	3	2.4433e-10
2	4	2	1.9772e-10
2	4	3	8.4377e-14

TABLEAU 3.5 – Vérification de la loi de conservation de la matière.

Chapitre 4

Comportement du modèle $G\beta ILF$ et simulation numérique

Dans ce chapitre, on fait une analyse du comportement du modèle 2.1 au voisinage des points d'équilibre. Ensuite, on présente différents scénarios du modèle $GI\beta LF$ pour des personnes en bonne santé, ainsi que pour des patients diabétiques. Les programmes de simulations sont implémentés avec le logiciel Matlab, version 2014. A la fin, on discute les résultats obtenus.

1 Comportement du modèle $G\beta ILF$

Le modèle peut être décomposé en deux sous-systèmes : rapide (G, I, L) et lent (β, F). Le sous-système rapide décrit des changements aigus des niveaux du glucose, de l'insuline et de la leptine sur une échelle de temps de minutes tandis que le sous-système lent décrit l'évolution de la masse de cellules bêta et la masse grasse sur une échelle de temps de jours [134]. On va examiner le comportement de ces sous-systèmes de façon indépendante, ensuite, dans la section suivante, on analyse le système dans son ensemble.

En raison de sa dynamique lente, la masse des cellules bêta et la masse grasse seront traitées comme des paramètres fixes $\tilde{\beta}$ et \tilde{F} lors de l'analyse du sous-système rapide. A partir du moment où

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = R_0 - \left(E_{G0} + S_L L + S_I \frac{1 + a_L L}{1 + \tau \tilde{F}} I \right) G \\ \frac{dI(t)}{dt} = \frac{\sigma \tilde{\beta}}{1 + \sigma_L L} \frac{G^2}{\alpha + G^2} - k_I I \\ \frac{dL(t)}{dt} = p_L \tilde{F} - k_L L \end{cases} \quad (4.1)$$

Ce système a une solution stationnaire réelle positive,

$$E = \left(G^*, \frac{\sigma\tilde{\beta}}{k_I \left(1 + \sigma_L \frac{p_L \tilde{F}}{k_L}\right)} \frac{(G^*)^2}{\alpha + (G^*)^2}, \frac{p_L \tilde{F}}{k_L} \right)$$

avec

$$G^* = -\frac{1}{3A}B + \sqrt[3]{H_1 + \sqrt{H_2}} - \frac{3AC - B^2}{9A^2 \sqrt[3]{H_1 + \sqrt{H_2}}}$$

et

$$\left\{ \begin{array}{l} A = \frac{\sigma\tilde{\beta}S_I}{k_I(1 + \tau\tilde{F})} \frac{(k_L + a_L p_L \tilde{F})}{(k_L + \sigma_L p_L \tilde{F})} + S_L \frac{p_L \tilde{F}}{k_L} + E_{G0} \\ B = -R_0 \\ C = \alpha \left(E_{G0} + S_L \frac{p_L \tilde{F}}{k_L} \right) \\ D = -\alpha R_0 \\ H_1 = -\frac{1}{2A}D + \frac{1}{6A^2}BC - \frac{1}{27A^3}B^3 \\ H_2 = -\frac{1}{6A^3}BCD + \frac{1}{27A^3}C^3 + \frac{1}{4A^2}D^2 + \frac{1}{27A^4}B^3D - \frac{1}{108A^4}B^2C^2. \end{array} \right.$$

L'étude de la stabilité du point d'équilibre E, donne

$$J(E) = \begin{pmatrix} -\frac{R_0}{G^*} & -S_I \frac{1 + a_L L^*}{1 + \tau\tilde{F}} G^* & -\left(S_L + \frac{a_L S_I}{1 + \tau\tilde{F}} I^* \right) G^* \\ \frac{2\alpha k_I I^*}{(\alpha + (G^*)^2) G^*} & -k_I & -\frac{\sigma_L k_I I^*}{(1 + \sigma_L L^*)} \\ 0 & 0 & -k_L \end{pmatrix},$$

et les valeurs propres de cette matrice sont

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda_1 = -k_L \\ \lambda_2 = -\frac{1}{2} \left(\frac{R_0}{G^*} + k_I + \sqrt{\left(\frac{R_0}{G^*} - k_I \right)^2 - \frac{8\alpha k_I S_I (1 + a_L L^*) I^*}{(\alpha + (G^*)^2) (1 + \tau\tilde{F})}} \right) \\ \lambda_3 = -\frac{1}{2} \left(\frac{R_0}{G^*} + k_I - \sqrt{\left(\frac{R_0}{G^*} - k_I \right)^2 - \frac{8\alpha k_I S_I (1 + a_L L^*) I^*}{(\alpha + (G^*)^2) (1 + \tau\tilde{F})}} \right). \end{array} \right.$$

Les parties réelles des trois valeurs propres sont négatives, alors le point E est asymptotiquement stable.

Pour des valeurs de masse de cellules bêta et la masse grasse normales données et une analyse de comportement de la solution stationnaire, on constate que le sous-système rapide a un seul attractant globale c'est le point E stable voir les figures 4.1 et 4.2.

1. COMPORTEMENT DU MODÈLE $G\beta ILF$

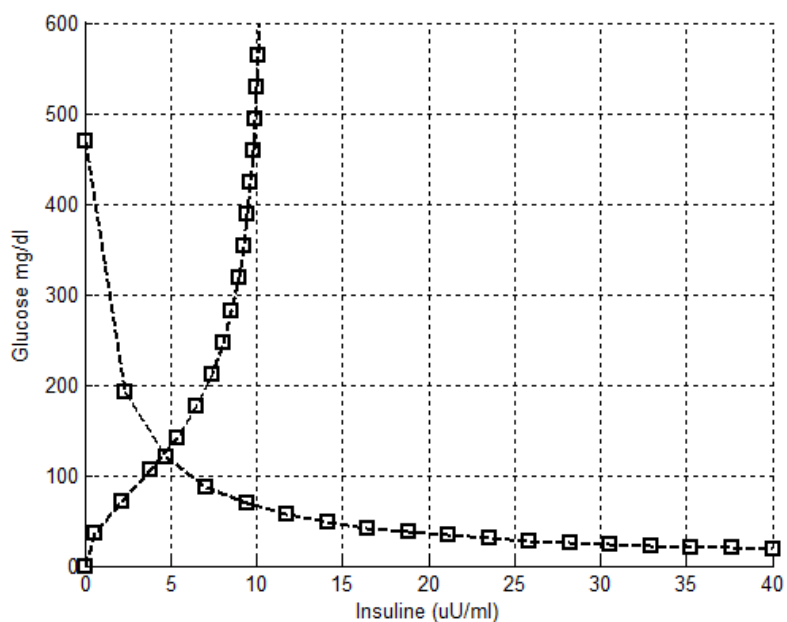


FIGURE 4.1 – Le comportement du sous-système rapide : G et I pour $\beta = 300$, $F = 9e6$ et $L = 4e-6$.

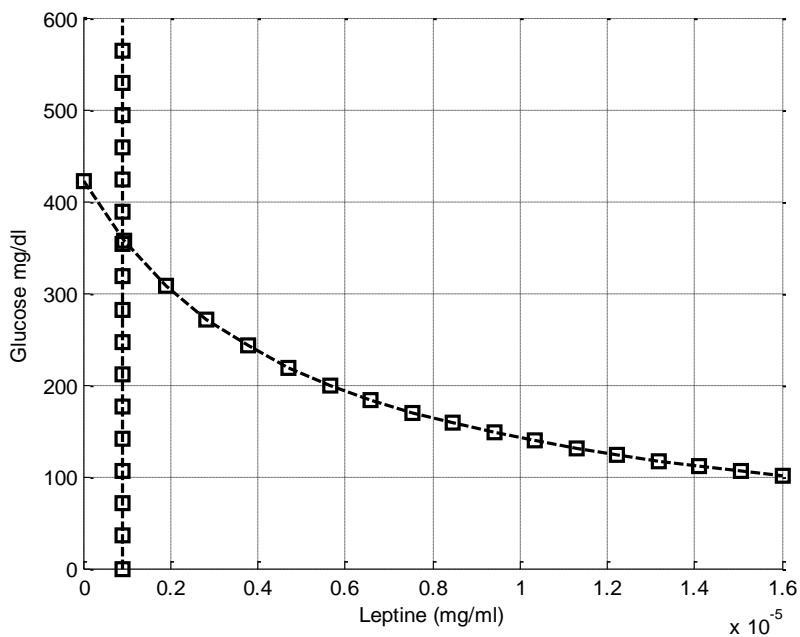


FIGURE 4.2 – Le comportement du sous-système rapide : G et L pour $\beta = 300$, $F = 9e6$ et $I = 1.6$.

L'effet de la masse des cellules bêta et la masse grasse sur le comportement du sous-système rapide est démontré dans les figures 4.3, 4.4 et 4.5. Pour chaque couple de va-

1. COMPORTEMENT DU MODÈLE G β ILF

leurs de la masse de cellules bêta et la masse grasse, il existe un seul point fixe attractif. Pour une valeur fixe de la masse grasse, on constate qu'une augmentation de la masse de cellules de bêta entraîne un déplacement du point d'équilibre E vers :

- Une glycémie plus faible,
- et un niveau d'insuline plus élevé.

Par contre si la masse grasse augmente et pour une valeur fixe de la masse de cellules bêta, ce point est déplacé vers :

- Une glycémie plus forte,
- un niveau d'insuline plus faible,
- et un niveau de leptine plus fort.

En résumé, pour toute condition initiale, la glycémie, le taux d'insuline et le taux de la leptine subiront une variation dans le temps en convergeant vers un état stable qui dépend de la masse des cellules bêta et la masse grasse.

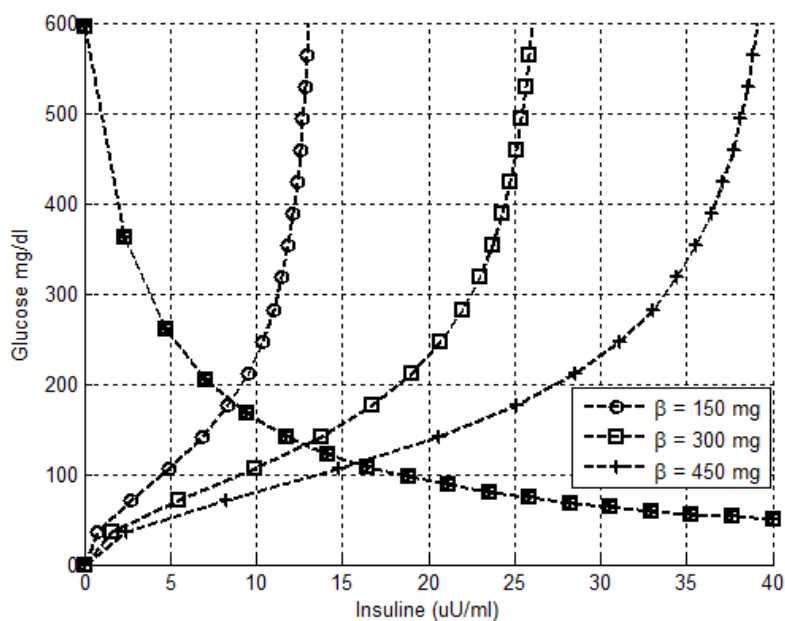


FIGURE 4.3 – Le comportement du sous-système rapide : G et I pour $F = 9e6$ et $L = 4e - 6$.

1. COMPORTEMENT DU MODÈLE G β ILF

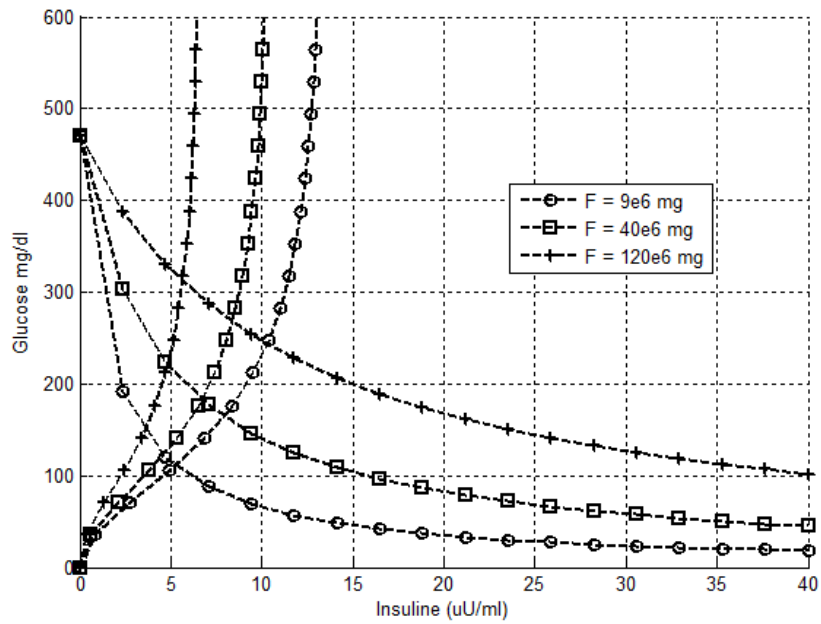


FIGURE 4.4 – Le comportement du sous-système rapide : G et I pour $\beta = 150$ et $L = 4e - 6$.

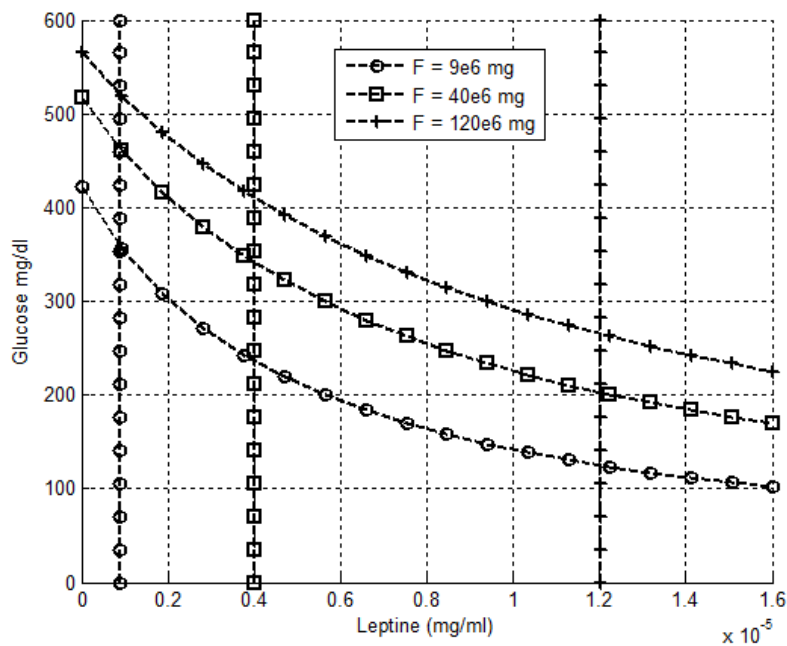


FIGURE 4.5 – Le comportement du sous-système rapide : G et L pour $\beta = 150$ et $I = 1.6$.

Pour étudier le sous-système lent, on suppose que le sous-système rapide est à l'état stationnaire et que les changements dans la masse des cellules bêta et la masse

grasse déplacent lentement cet état stationnaire. Le sous-système lent est donné par

$$\begin{cases} \frac{d\beta(t)}{dt} = (-d_0 + r_1G - r_2G^2)\beta(t) \\ \frac{dF(t)}{dt} = (p_1I - d_L L - k_F)F(t). \end{cases} \quad (4.2)$$

On distingue deux cas :

Le premier cas : Il n'y a pas l'effet de la leptine ($L = 0$), alors, le système lent admet trois solutions stationnaires dans \mathbb{R}_+^5 ,

$$\begin{cases} E_0 = \left(\frac{R_0}{E_{G0}}, 0, 0, 0, 0 \right) \\ E_1 = \left(G_1, \frac{1}{S_1} \left(\frac{R_0}{G_1} - E_{G0} \right), \frac{\alpha + G_1^2}{\sigma G_1^2} \frac{k_1}{S_1} \left(\frac{R_0}{G_1} - E_{G0} \right), 0, 0 \right) \\ E_2 = \left(G_2, \frac{1}{S_1} \left(\frac{R_0}{G_2} - E_{G0} \right), \frac{\alpha + G_2^2}{\sigma G_2^2} \frac{k_1}{S_1} \left(\frac{R_0}{G_2} - E_{G0} \right), 0, 0 \right). \end{cases}$$

Ces trois états seront désignés respectivement sous le nom d'état statique pathologique E_0 , physiologique E_1 et instable E_2 (confirme le résultat de Topp et al. 2000 [134]).

Avant de discuter le comportement du sous système lent, on introduit d'abord les équations de replication et de mortalité de cellules bêta

$$\text{Replication} = (r_{1r}G - r_{2r}G^2)\beta \quad (4.3)$$

et

$$\text{Mortalité} = (d_0 - r_{1d}G + r_{2d}G^2)\beta \quad (4.4)$$

dont la différence entre (4.3) et (4.4) donne l'équation qui décrit la masse de cellules bêta utilisée par Topp et al. 2000 [134],

$$\frac{d\beta(t)}{dt} = (-d_0 + r_1G(t) - r_2G^2(t))\beta(t)$$

avec $r_1 = r_{1r} + r_{1d}$ et $r_2 = r_{2r} + r_{2d}$.

La figure 4.6 décrit le comportement du sous-système lent en utilisant les niveaux de replications et de mortalités de cellules bêta dans les équations (4.3) et (4.4) en fonction du glucose. Cette figure peut être divisée en trois zones. La zone A représente une hypoglycémie, on constate un taux de mortalité supérieur au taux de réplication et une diminution à la masse des cellules bêta ce qui provoque une augmentation du glucose en s'approchant de l'état d'équilibre physiologique E_1 . Ainsi, le glucose est régulé de nouveau au point physiologique E_1 . Dans la zone B qui représente une hyperglycémie légère, on remarque que la réplication est plus grande que la mortalité ainsi, la masse de cellules bêta augmente ce qui entraîne une diminution du glucose au voisinage de l'état d'équilibre physiologique E_1 et donc, le glucose retourne à nouveau à l'état stationnaire

physiologique. En résumé, les zones A et B constituent un bassin de régulation à l'état stationnaire physiologique. Cependant, dans la zone C où il y a une hyperglycémie sévère, les niveaux de mortalité dépassent les niveaux de réplication ce qui conduit à des niveaux de glucose encore plus élevés. L'instabilité de point d'équilibre E_2 poussent le niveau du glucose vers un état stationnaire pathologique E_0 correspondant à la masse des cellules bêta zéro et l'hyperglycémie extrême. Alors, la zone C est désignée comme un bassin de régulation à un état pathologique E_0 .

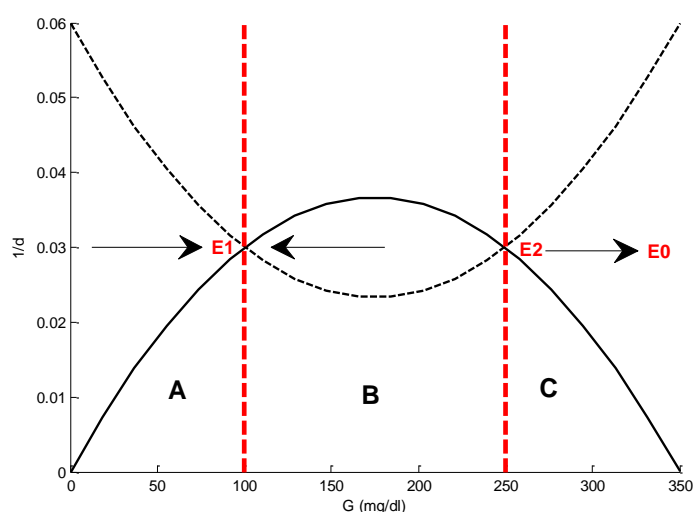


FIGURE 4.6 – Le comportement du sous-système lent pour $L = 0$.

Les paramètres opérationnels pour une personne normale sont donnés dans le tableau 4.1.

— Les solutions stationnaires :

$$\begin{cases} E_0 = (600, 0, 0, 0, 0) \\ E_1 = (100, 10, 300, 0, 0) \\ E_2 = (250, 2.8, 36.96, 0, 0) \end{cases}$$

— Les valeurs propres sont

$$\begin{cases} \lambda(E_0) = (-1.4400, -432.0000, -0.42, -15.5, -2.82e-002) \\ \lambda(E_1) = (-421.97, -18.66, -1.42e-02, -15.5, -2.82e-002) \\ \lambda(E_2) = (-431.0120, -4.4846, 0.0406, -15.5, -2.82e-002) \end{cases}$$

Ici la convergence dépend des données initiales selon les zones de la figure 4.7, si on prend :

1. COMPORTEMENT DU MODÈLE G β ILF

Paramètre	Valeur	Référence	Paramètre	Valeur	Référence
R_0	864	[134]	α	20000	[134]
S_1	0.72	[134]	σ	43.2	[134]
S_L	6.27e4	Estimé	σ_L	5.81e1	Estimé
a_L	6.7e3	Estimé	k_I	432	[134]
τ	1.3e-11	Estimé	d_0	0.06	[134]
r_1	0.84e1-3	[134]	ρ_L	3.5e-12	Estimé
r_2	0.24e-5	[134]	k_L	15.5	Estimé
ρ_I	1e-5	Estimé	d_L	1 e1	Estimé
K_F	0.0282	Estimé	E_{G0}	1.44	[134]

TABLEAU 4.1 – Les paramètres pour une personne normale.

- $(G(0), I(0), \beta(0), L(0), F(0))$ dans la zone A, alors les solutions convergent vers E_1 .
- $(G(0), I(0), \beta(0), L(0), F(0))$ dans la zone B, alors les solutions convergent vers E_1 .
- $(G(0), I(0), \beta(0), L(0), F(0))$ dans la zone C, alors les solutions convergent vers E_0 .

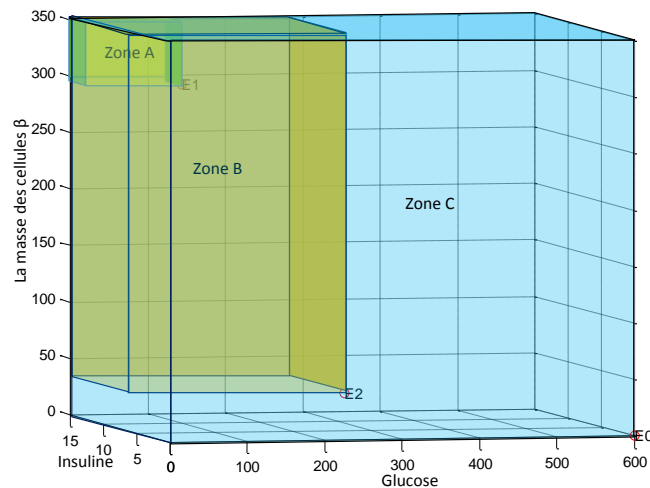


FIGURE 4.7 – Les zones de la convergence du sous-système lent pour $L=0$.

Les figures (4.8) et (4.9) montrent bien la convergence de la solution vers E_0 ainsi que E_1 .

1. COMPORTEMENT DU MODÈLE GβILF

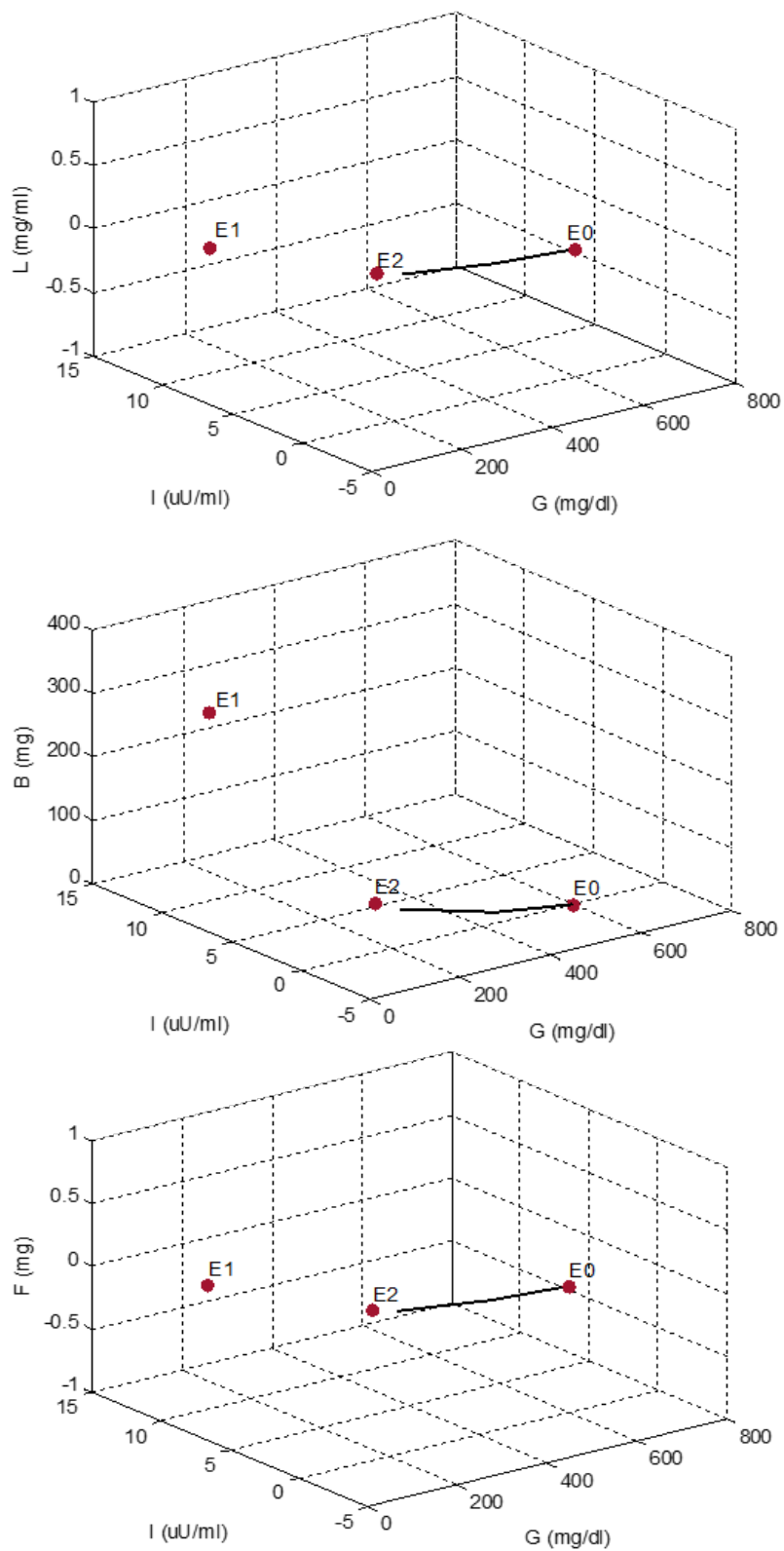


FIGURE 4.8 – La convergence du sous-système lent vers E_0 .

1. COMPORTEMENT DU MODÈLE G β ILF

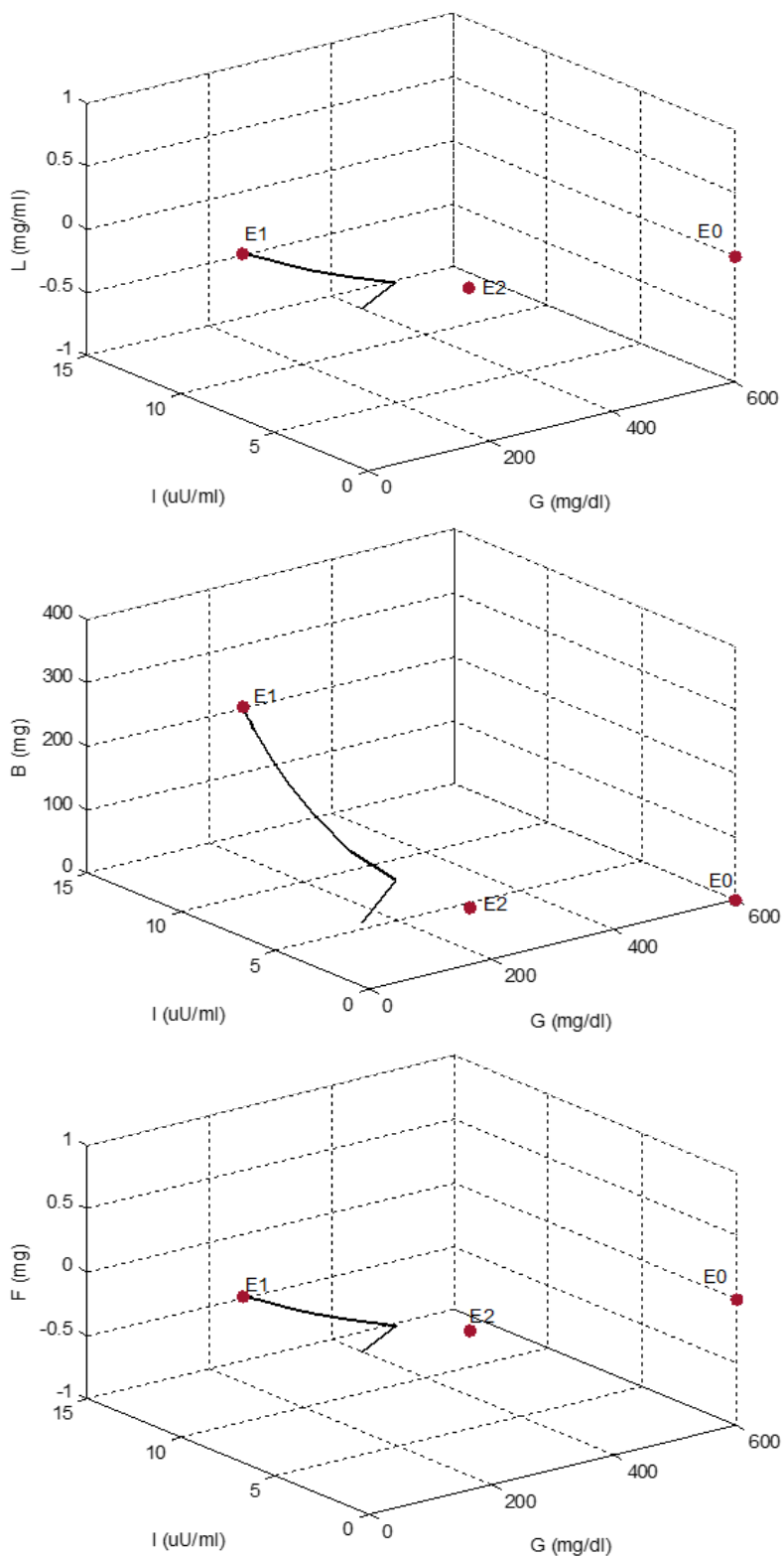


FIGURE 4.9 – La convergence du sous-système lent vers E₁.

Deuxième cas : L'effet de la leptine est pris en considération, alors, le système lent admet sept solutions stationnaires dans \mathbb{R}_+^5 ,

$$\left\{ \begin{array}{l} E_0 = \left(\frac{R_0}{E_{G0}}, 0, 0, 0, 0 \right) \\ E_1 = \left(G_1, \frac{1}{S_1} \left(\frac{R_0}{G_1} - E_{G0} \right), \frac{\alpha + G_1^2}{\sigma G_1^2} \frac{k_I}{S_1} \left(\frac{R_0}{G_1} - E_{G0} \right), 0, 0 \right) \\ E_2 = \left(G_2, \frac{1}{S_1} \left(\frac{R_0}{G_2} - E_{G0} \right), \frac{\alpha + G_2^2}{\sigma G_2^2} \frac{k_I}{S_1} \left(\frac{R_0}{G_2} - E_{G0} \right), 0, 0 \right) \\ E_{3,1} = \left(G_1, \frac{d_L L_{3,1} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{3,1}}{\sigma} \frac{d_L L_{3,1} + k_F}{p_I} \frac{\alpha + G_1^2}{G_1^2} k_I, L_{3,1}, \frac{k_L}{p_L} L_{3,1} \right) \\ E_{3,2} = \left(G_2, \frac{d_L L_{3,2} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{3,2}}{\sigma} \frac{d_L L_{3,2} + k_F}{p_I} \frac{\alpha + G_2^2}{G_2^2} k_I, L_{3,2}, \frac{k_L}{p_L} L_{3,2} \right) \\ E_{4,1} = \left(G_1, \frac{d_L L_{4,1} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{4,1}}{\sigma} \frac{d_L L_{4,1} + k_F}{p_I} \frac{\alpha + G_1^2}{G_1^2} k_I, L_{4,1}, \frac{k_L}{p_L} L_{4,1} \right) \\ E_{4,2} = \left(G_2, \frac{d_L L_{4,2} + k_F}{p_I}, \frac{1 + \sigma_L L_{4,2}}{\sigma} \frac{d_L L_{4,2} + k_F}{p_I} \frac{\alpha + G_2^2}{G_2^2} k_I, L_{4,2}, \frac{k_L}{p_L} L_{4,2} \right) \end{array} \right.$$

Pour tout détail sur les paramètres voir le chapitre 2, section 2. Ces sept états seront désignés respectivement sous le nom état pathologique E_0 , physiologiques E_1, E_2 et instables $E_{3,1}, E_{3,2}$ et $E_{4,1}, E_{4,2}$.

La figure 4.10 décrit le comportement du sous-système lent, en utilisant la consommation en fonction de la leptine et la production en fonction de l'insuline de la masse grasse,

$$\text{Production} = p_I I,$$

et

$$\text{Consommation} = d_L L + k_F.$$

Dans la figure 4.10, on distingue trois zones :

- La zone I représente une hypoinsulinémie et une hypoleptinémie, le rapport entre la consommation et la production est insuffisant pour avoir une quantité de la masse grasse requise ce qui provoque sa disparition complète en convergeant vers l'état d'équilibre pathologique E_0 .
- La zone II représente une insuline normale et une hypoleptinémie, le rapport entre la consommation et la production est suffisant pour avoir une quantité de la masse grasse requise, dans cette situation on a une augmentation significative du poids en s'approchant de l'état d'équilibre physiologique $E_{4,1}$.
- La zone III représente la leptine normale, si on a une insuline normale, dans ce cas la production est supérieur à la consommation et la leptine joue son

rôle de régulateur, ce qui entraîne la convergence avec le temps au point stationnaire physiologique E_{41} . De même, si on a une hypoinsulinémie, le rapport production-consommation est inférieur à 1, et puisque la leptine joue le rôle de régulateur, alors, là aussi, on a une convergence avec le temps vers le point stationnaire physiologique E_{41} .

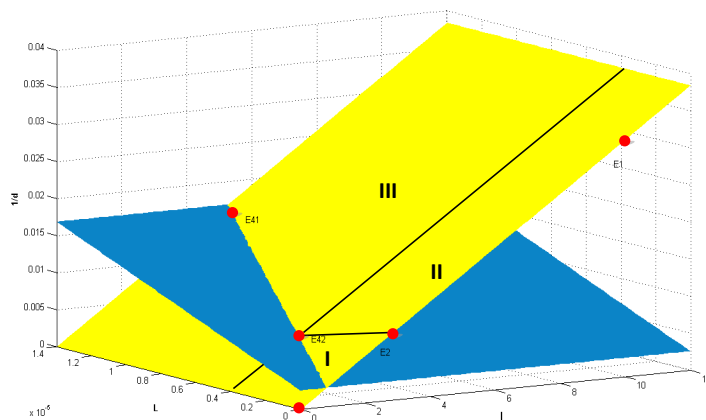


FIGURE 4.10 – Les zones de la convergence du sous-système lent en intégrant l’effet de la leptine.

Les paramètres opérationnels pour une personne normale sont donnés dans le tableau 4.2.

Paramètre	Valeur	Référence	Paramètre	Valeur	Référence
R_0	864	[134]	α	20000	[134]
S_i	0.72	[134]	σ	43.2	[134]
S_L	1e4	Estimé	σ_L	1.3e4	Estimé
a_L	9e4	Estimé	k_i	432	[134]
τ	1.3e-9	Estimé	d_0	0.06	[134]
r_1	0.84e1-3	[134]	ρ_L	2e-12	Estimé
r_2	0.24e-5	[134]	k_L	19.97	Estimé
ρ_i	3.2e-3	Estimé	d_L	1.02e4	Estimé
K_F	0.00256897	Estimé	E_{G0}	1.44	[134]

TABLEAU 4.2 – Les paramètres pour une personne normale.

— Les solutions stationnaires

$$\left\{ \begin{array}{l} E_0 = (600, 0, 0, 0, 0) \\ E_1 = (100, 10, 300, 0, 0) \\ E_2 = (250, 2.8, 36.96, 0, 0) \\ E_{41} = (100, 5.05, 177.92, 1.33e-5, 1.33e8) \\ E_{42} = (250, 2.09, 29.08, 4.05e-6, 4.04e7) \end{array} \right.$$

— Les points d'équilibres $E_{3,1}$ et $E_{3,2}$ n'appartiennent pas à $\Omega = \{(G, I, \beta, L, F) \in \mathbb{R}^5 : G, I, \beta, L, F \geq 0\}$.

— Les valeurs propres sont

$$\left\{ \begin{array}{l} \lambda(E_0) = (-1.4400, -432.0000, -0.42, -15.0000, -2.57e-3) \\ \lambda(E_1) = (-421.97, -18.66, -0.14, -15, 2.94e-2) \\ \lambda(E_2) = (-431.01, -4.49, 0.0406, -20, 6.39e-3) \\ \lambda(E_{41}) = (-422.16, -18.42, -20, -0.0162 + 5.11e-03i, -0.0162 - 5.11e-03i) \\ \lambda(E_{42}) = (-431.03, -19.97, -4.46, 4.07e-2, -5.54e-3, -0.0120) \end{array} \right.$$

Alors, les points E_0 et E_{41} sont asymptotiquement stables.

Ici la convergence dépend des données initiales selon les zones de la figure 4.10, si on prend :

- $(G(0), I(0), \beta(0), L(0), F(0))$ dans la zone I, alors les solutions convergent vers E_0 .
- $(G(0), I(0), \beta(0), L(0), F(0))$ dans la zone II, alors les solutions convergent vers E_{41} .
- $(G(0), I(0), \beta(0), L(0), F(0))$ dans la zone III, alors les solutions convergent vers E_{41} .

Les figures (4.11) et (4.12) montrent bien la convergence de la solution vers E_0 ainsi que E_{41} .

1. COMPORTEMENT DU MODÈLE GβILF

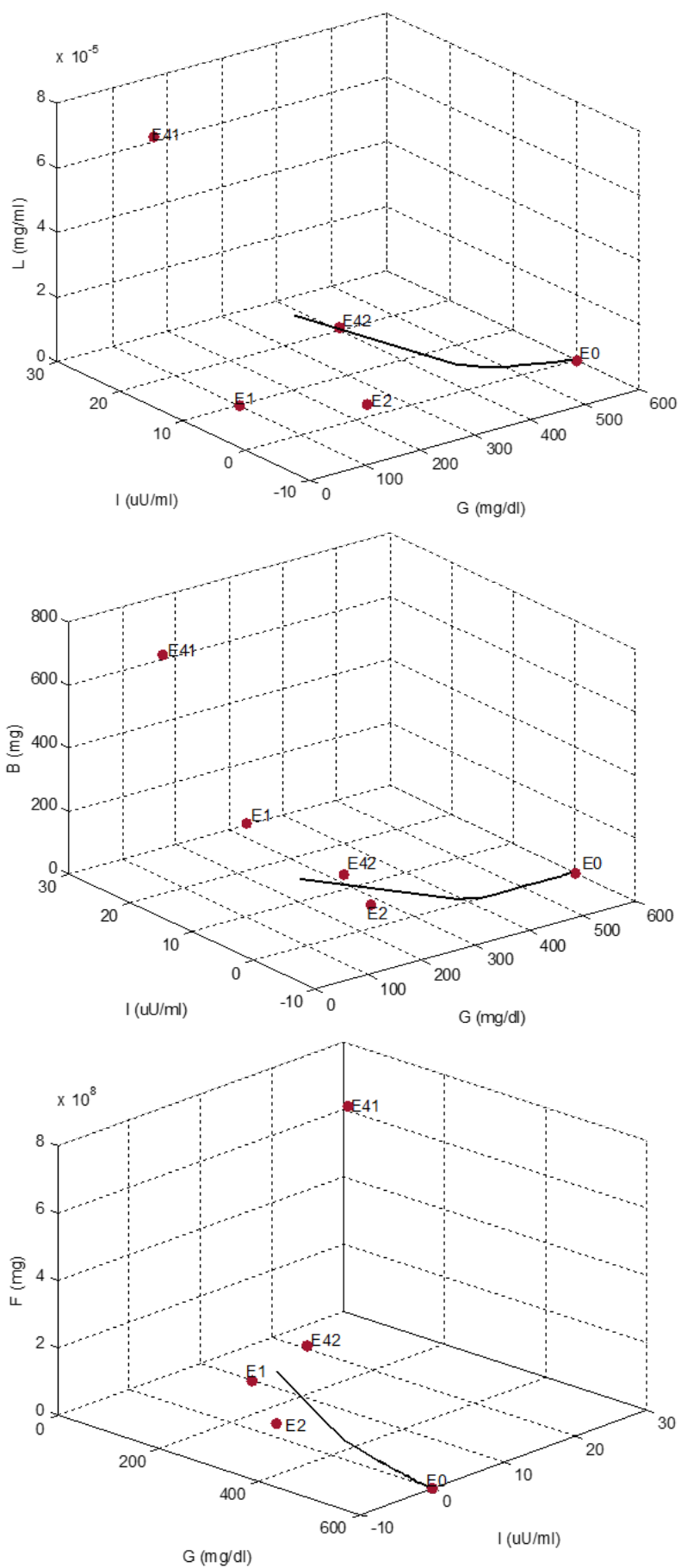


FIGURE 4.11 – La convergence du sous-système lent vers E₀.

1. COMPORTEMENT DU MODÈLE G β ILF

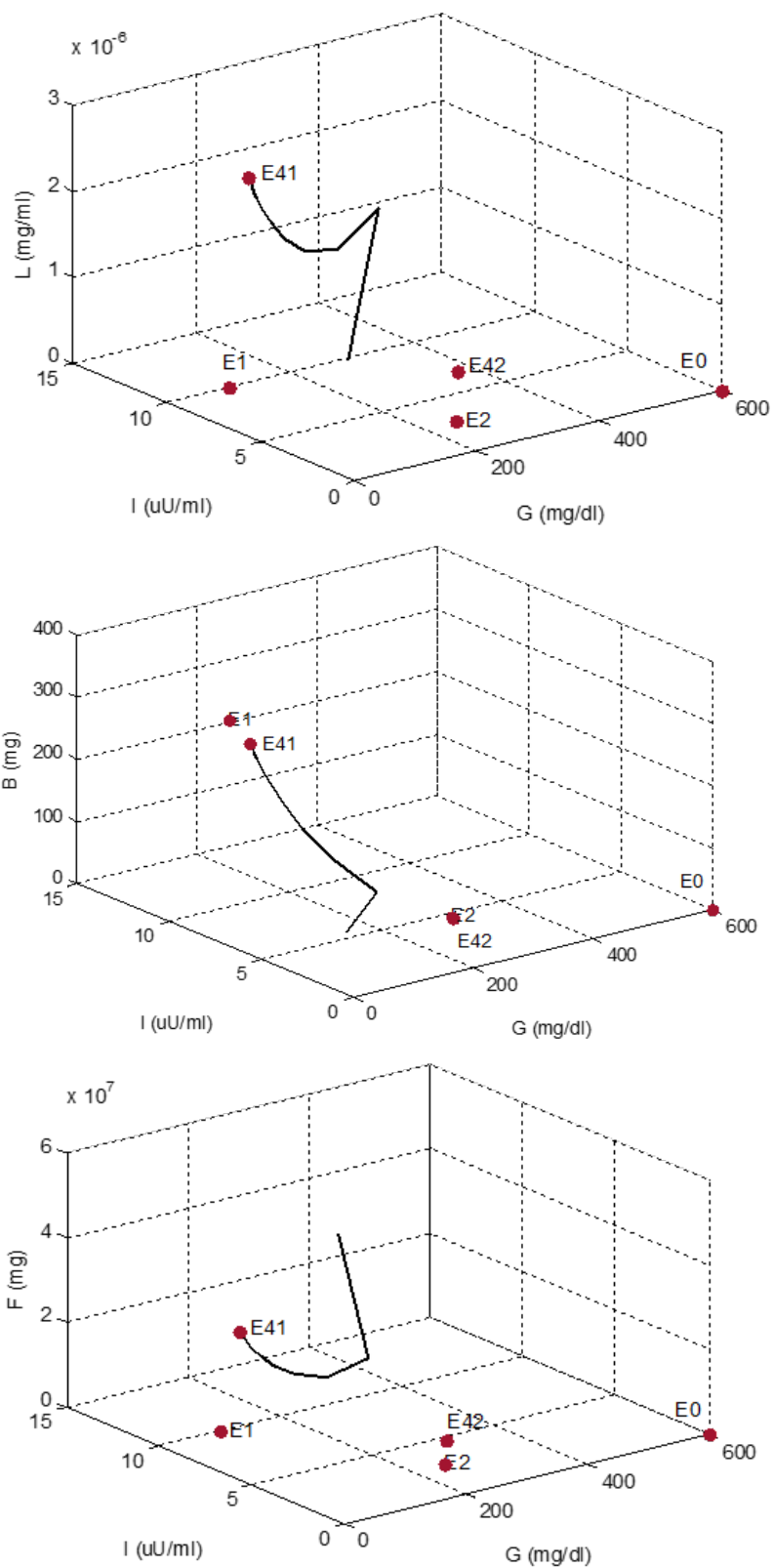


FIGURE 4.12 – La convergence du sous-système lent vers E₄₁.

2 La simulation numérique du modèle $G\beta ILF$

Les paramètres utilisés dans la simulation sont donnés dans le Tableau 4.2.

Dans un premier temps, on simule le modèle $G\beta ILF$ chez une personne normale. Les résultats obtenus sont représentés dans la figure 4.13. Cette simulation montre qu'une augmentation de niveau de la leptine et de l'insuline dans les premières heures ceci se traduit par une diminution du glucose. En outre, les résultats montrent aussi, une augmentation à la masse de cellules bêta ainsi que la masse grasse. En comparant les résultats obtenus avec ceux de Topp [134], on constate que notre modèle décrit bien ce phénomène, malgré 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 107 mg/dl par contre dans le modèle de Topp à 113 mg/dl. Ce qui montre l'effet de la leptine sur la régulation du glucose.

Dans un deuxième temps, on prend $\tau = 5e - 8$, et $\tau = 2e - 7$, $\tau = 8e - 7$ i.e. on augmente l'effet de la masse grasse sur la sensibilité à l'insuline, c'est le cas des obèses. La figure 4.14 montre comment l'augmentation de la masse grasse affecte non seulement l'absorption du glucose mais aussi la masse de cellules bêta et sa sécrétion à l'insuline ce qui peut entraîner une résistance à l'insuline. Autrement dit, malgré le taux élevé de l'insuline mais les tissus insulino-dépendants sont incapables d'utiliser le glucose.

Par contre, si on augmente l'effet de la leptine sur l'absorption du glucose via des mécanismes insulino-indépendants pour $S_L = 7e5$. On remarque que la leptine compense le dysfonctionnement des îlots pancréatiques (figure 4.15).

Chez les diabétiques de type 2, la sensibilité à l'insuline est très faible (voir la figure 4.16).

Ici on prend $S_I = 0.1$ et on augmente la sensibilité à la leptine $S_L = 4.5e5$. La figure 4.17 suggère qu'il y a une diminution de taux du glucose dans une période de quelques heures où les concentrations de la leptine sont considérables. En revanche, une augmentation des niveaux de l'insuline et de la masse de cellules bêta.

Maintenant, on augmente aussi l'effet de la leptine sur la sensibilité à l'insuline, on prend $a_L = 6e5$. La figure 4.17 montre que la leptine régule la glycémie et la sécrétion de l'insuline.

2. LA SIMULATION NUMÉRIQUE DU MODÈLE $G\beta ILF$

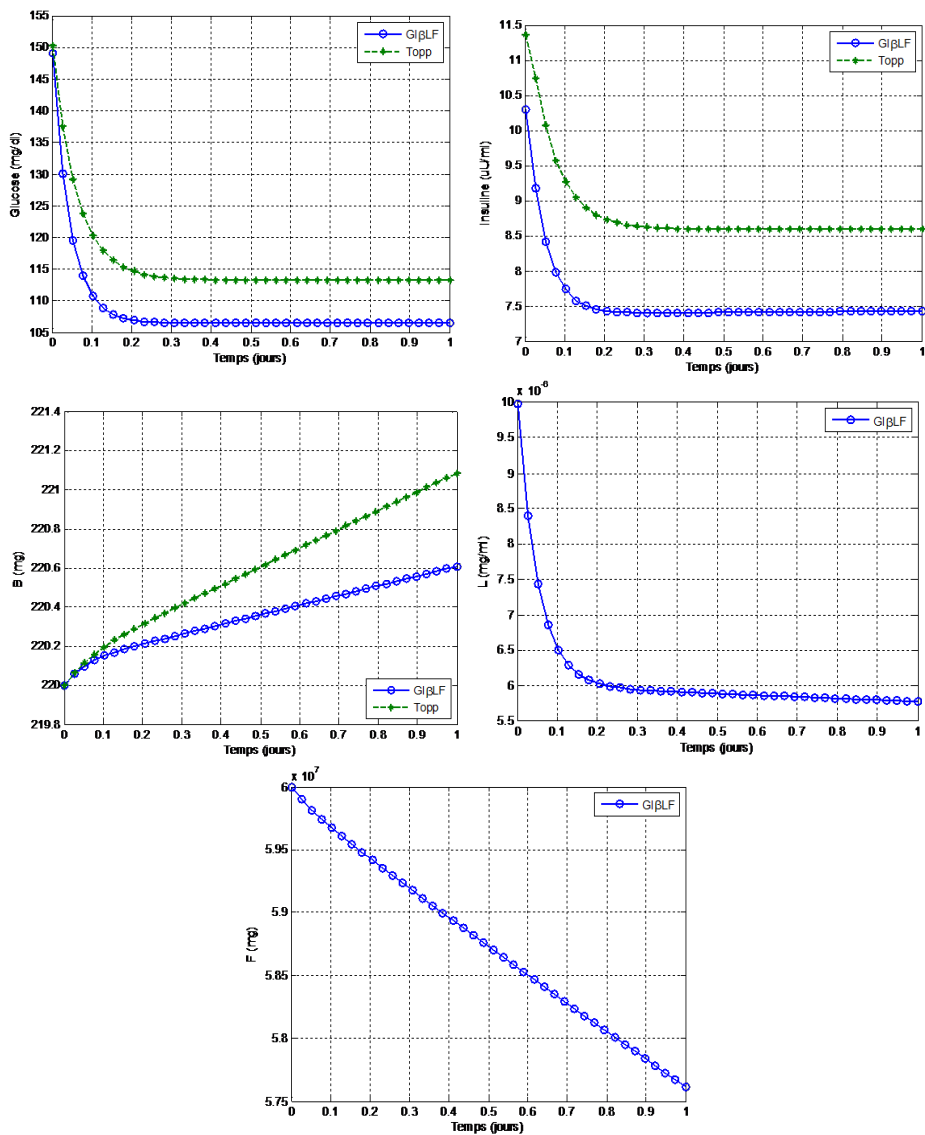


FIGURE 4.13 – La simulation numérique du modèle $G\beta ILF$ et le modèle de Topp pour une personne normale.

2. LA SIMULATION NUMÉRIQUE DU MODÈLE G β ILF

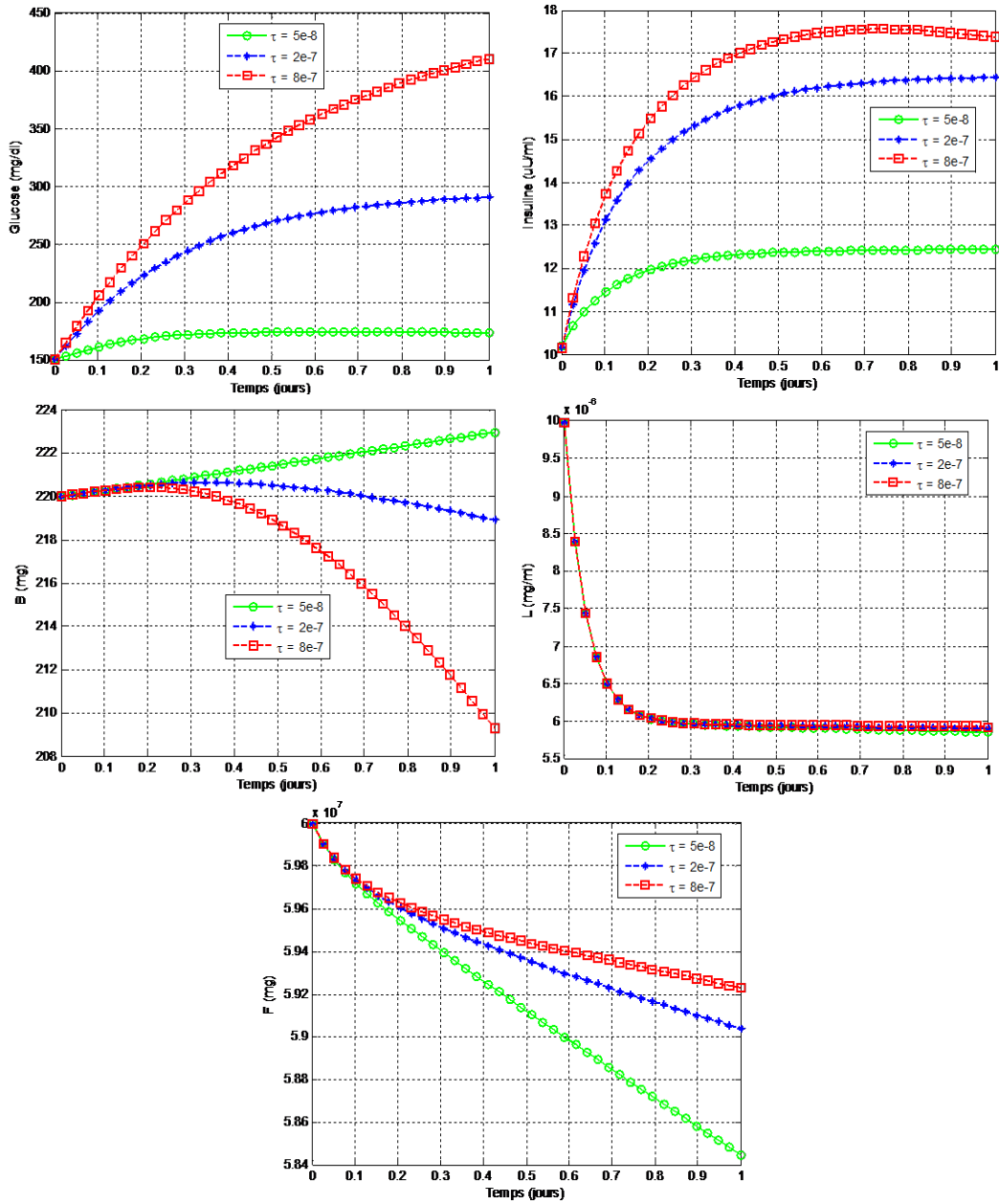


FIGURE 4.14 – La simulation numérique du modèle G β ILF.

2. LA SIMULATION NUMÉRIQUE DU MODÈLE G β ILF

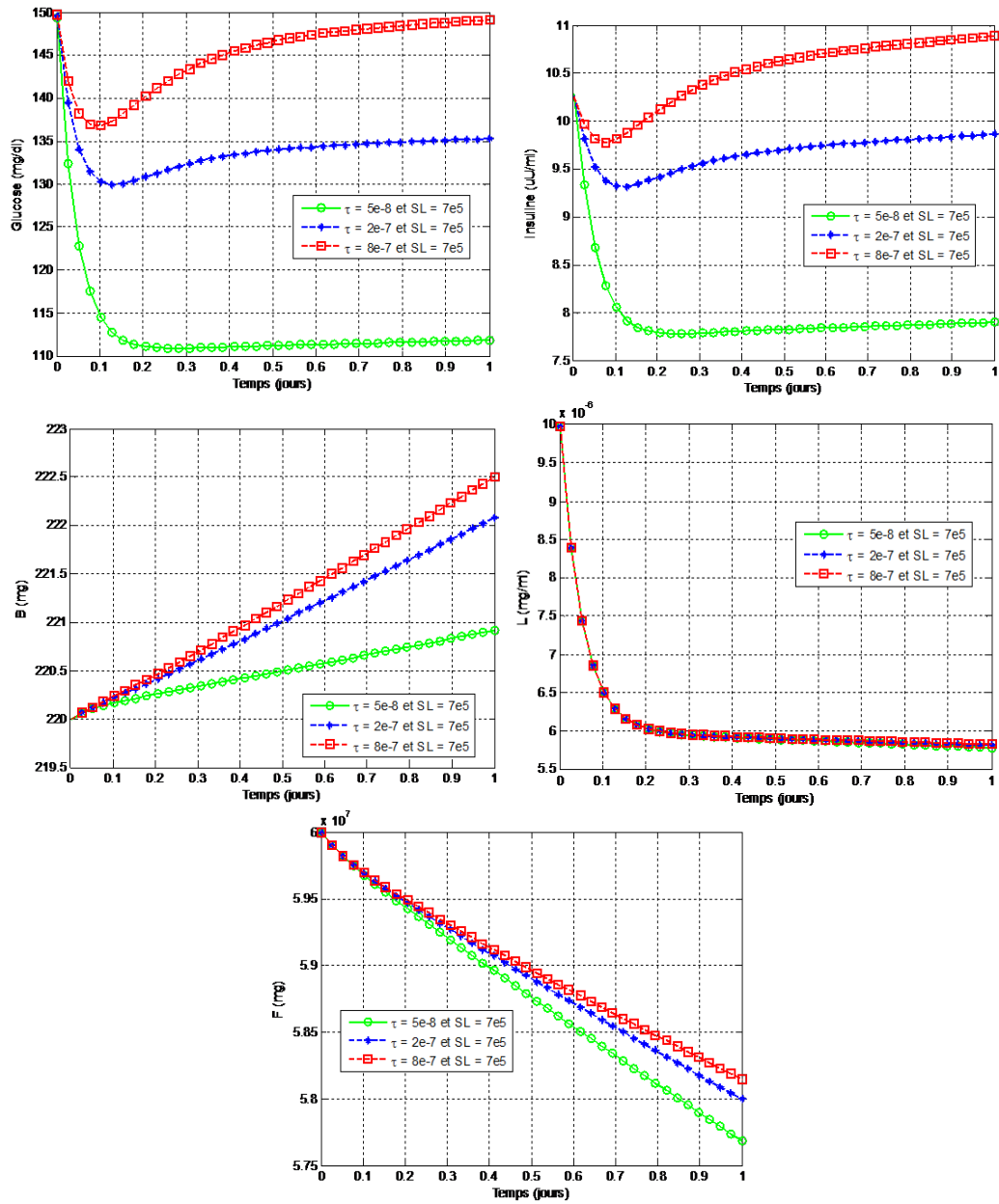


FIGURE 4.15 – La simulation numérique du modèle G β ILF.

2. LA SIMULATION NUMÉRIQUE DU MODÈLE G β ILF

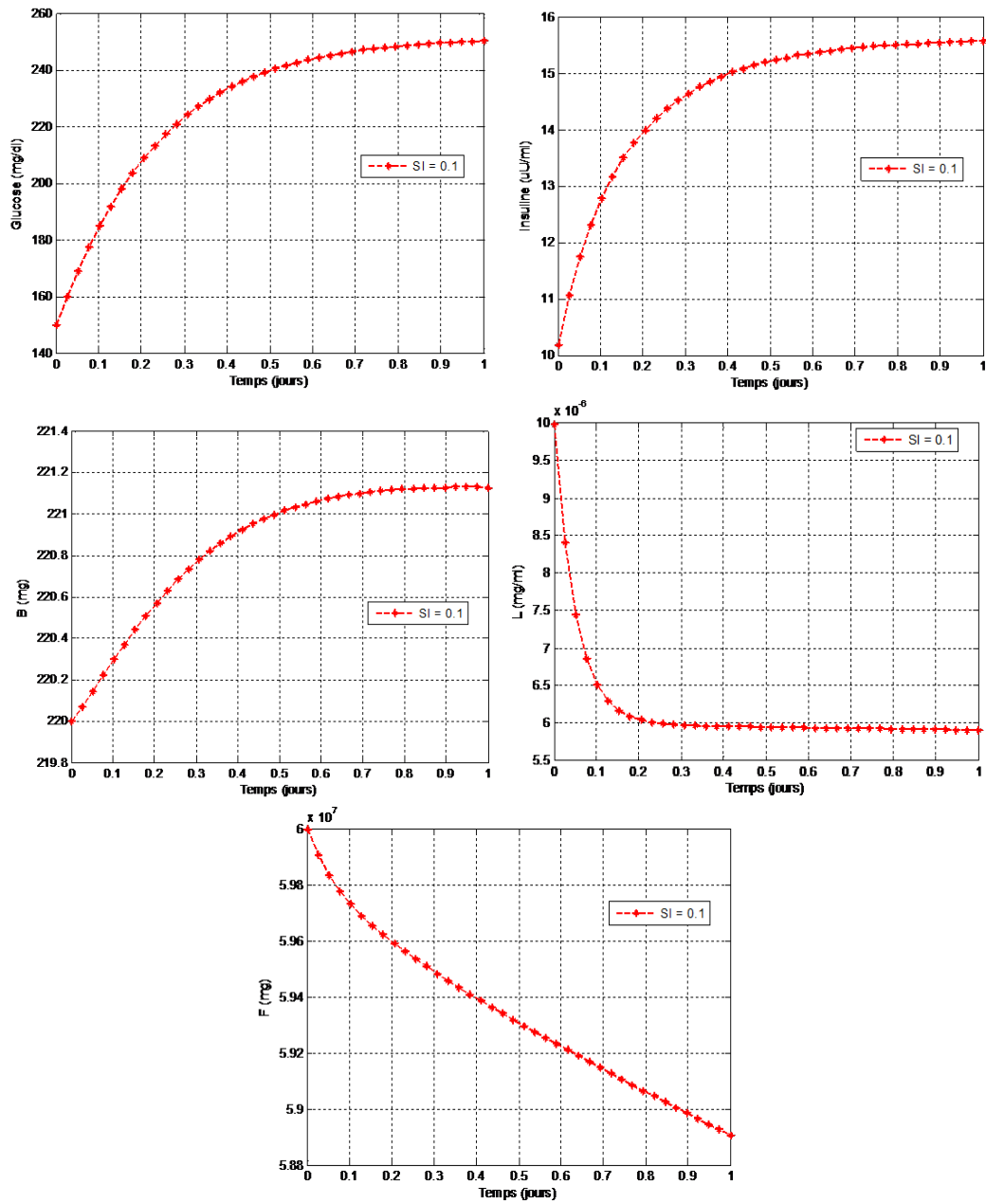


FIGURE 4.16 – La simulation numérique du modèle G β ILF.

2. LA SIMULATION NUMÉRIQUE DU MODÈLE G β ILF

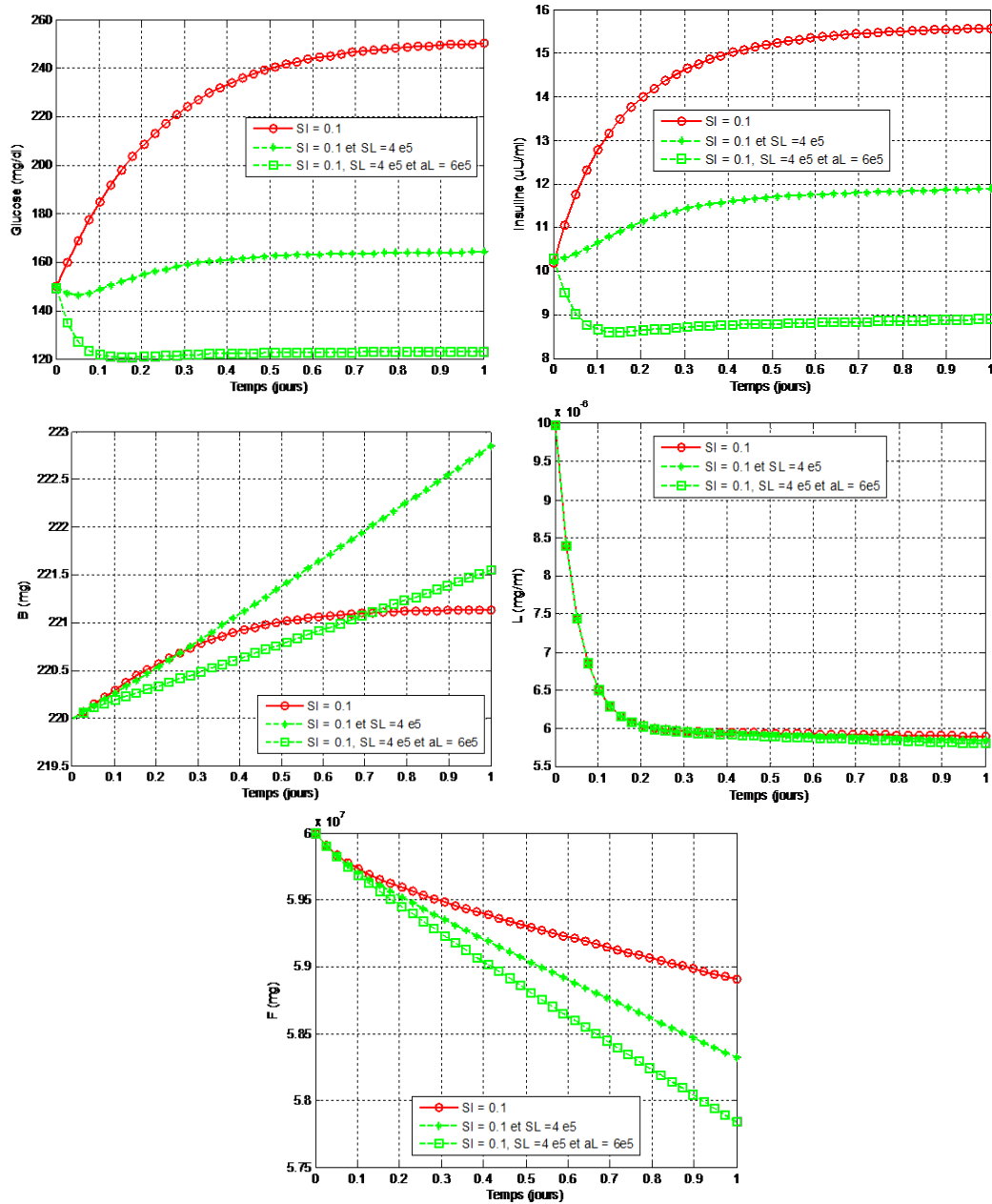


FIGURE 4.17 – La simulation numérique du modèle G β ILF.

3 Discussion

Dans ce chapitre, on a présenté différentes simulations du modèle GI β LF où on a investigué le comportement du modèle dans le cas diabétique et non diabétique. L'homéostasie du glucose est décrite par cinq compartiments. Le premier représente la concentration du glucose sanguin, cette concentration et la différence entre la production et l'absorption. L'absorption du glucose se fait par le biais des mécanismes insulino-indépendants et insulino-dépendants. L'utilisation insulino-indépendant représente l'absorption du glucose par le cerveau, en fonction de la leptine et d'autres mécanismes qui sont mal compris [125]. Tandis que l'utilisation insulino-dépendante du glucose est contrôlée d'une façon non linéaire par le glucose dans le compartiment et l'insuline plus l'effet de la leptine sur la sensibilité à l'insuline. On a supposé que la production du glucose est constante. Le deuxième compartiment est celui de l'insuline dont la dégradation est supposée s'éliminer linéairement. Alors que la sécrétion est supposée dépendre à la fois de la concentration plasmatique du glucose, la masse de cellules bêta et la leptine qui inhibe cette sécrétion. Le troisième compartiment décrit les changements de la masse de cellules bêta, on a utilisé la même équation de Topp et al. [134]. Le quatrième compartiment représente la concentration de la leptine, on a utilisé l'équation introduite par M. Jacquier et al. 2015 dans [72]. Enfin, le cinquième compartiment décrit les variations de la masse grasse, dont l'augmentation dépend de l'insuline tandis que la diminution est la conséquence d'une coopération entre la leptine et d'autres effet indépendant de la leptine.

En résumé, les résultats de simulation montrent que :

- L'accumulation de la masse grasse est un facteur important dans le développement du diabète de type 2 qui conduit à une résistance à l'insuline des tissus cibles ainsi qu'une lipotoxicité des cellules bêta.
- Le dysfonctionnement au niveau des cellules pancréatiques peut être compensé par les mécanismes insulino-indépendants tel que la leptine pour une période considérable.

Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, on a abordé deux types de problèmes :

Dans un premier temps, une nouvelle méthode à base d'ondelettes de Jacobi a été proposée pour la résolution d'un problème aux limites, une étude comparative avec la méthode de collocation orthogonale sur les éléments finis a été faite pour démontrer l'efficacité de notre méthode. Cette nouvelle approche s'avère plus performantes et précise. Elle est surtout moins coûteuse en terme du temps ainsi que le nombre de points de collocations choisit. En outre, on a utilisé cette méthode pour la simulation du modèle GI β LF.

D'autre part, on a proposé un nouveau modèle basé sur des hypothèses réalistes pour décrire la régulation de la glycémie sous l'impact de la masse de cellule bêta, l'insuline, la leptine et la masse grasse. Différentes simulations numériques ont été présenté pour voir le comportement du modèle GI β LF où les résultats obtenus montrent que l'accumulation de la masse grasse peut conduire à insulino-résistance ainsi une lipotoxicité des cellules bêta. De plus, le dysfonctionnement au niveau de cellules pancréatiques peut être compensé par les mécanismes insulino-indépendants tel que la leptine pour une période considérable.

Comme limitations du modèle GI β LF, on cite :

- Le modèle n'intègre pas l'effet de l'insuline, de la leptine et d'autres hormones incrétones sur la dynamique de la masse des cellules bêta.
- On n'a pas introduit l'effet de l'insuline sur la sécrétion de la leptine.
- Le modèle n'est pas encore validé par l'expérimentation.

Dans le futur, il serait bien de construire un modèle qui prend en considération ces insuffisances. Chose faite, elle permettrait une contribution considérable pour relever les défis en diabétologie introduite dans le premier chapitre.

Les modèles multiniveaux décrivent les sous-systèmes et leur interaction à différentes couches d'organisation biologique. Ils peuvent considérer les interactions directes et indirectes entre les niveaux intracellulaires et extracellulaires telles que les changements dans les réseaux de signalisation. En outre, le diabète est l'une des maladies les plus fréquemment signalées et a fait l'objet de recherches approfondies. Un modèle multiniveaux de l'homéostasie du glucose dans le corps entier peut être une aide considérable [110][30][111]. En particulier, une large littérature montre les effets du cerveau sur l'homéostasie du glucose en réponse à l'apport afférent des signaux périphériques. Dans le futur il serait bien de construire différents modèles multiniveaux qui tentent d'aborder les défis dans ce type de problème (voir la figure 4.18).

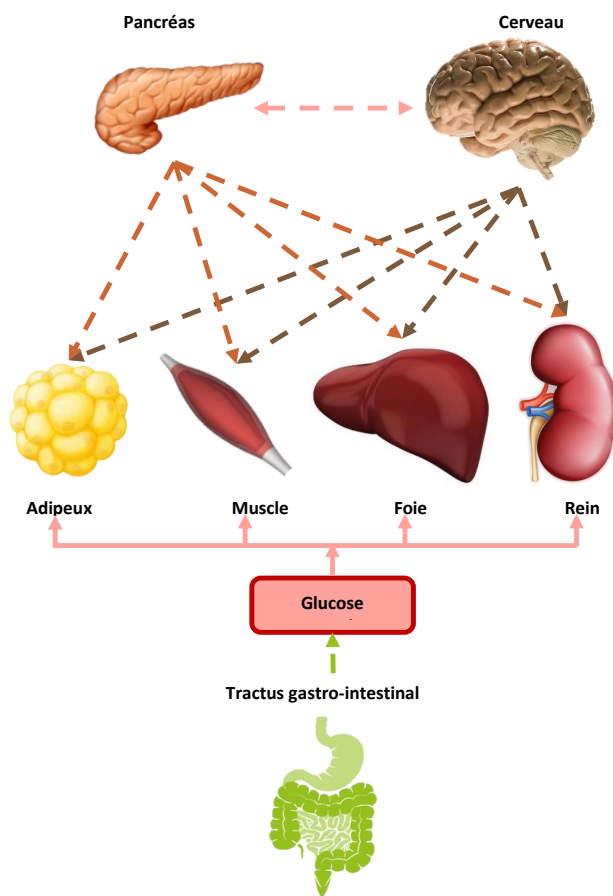


FIGURE 4.18 – L'homéostasie du glucose dans le corps entier.

Bibliographie

- [1] **Abd-Elhameed, W. M., Doha, E. H., and Youssri, Y. H.** , New wavelets collocation method for solving second-order multipoint boundary value problems using chebyshev polynomials of third and fourth kinds. *Abstract and Applied Analysis*, 1–9, 2013. [4](#)
- [2] **Ablaoui-lahmar, N., Belhamiti, O., and Bahri, S. M.**, A new Legendre wavelets decomposition method for solving PDEs, *Malaya J. Mat.*, 1(1), 72–81, 2014. [4](#), [34](#)
- [3] **Ablaoui-lahmar, N., and Belhamiti, O.**, Numerical study of convection-reaction-diffusion equation by the Legendre wavelet finite difference method, *Advances in Nonlinear Variational Inequalities*, 19(2), 94–112, 2016. [4](#), [34](#)
- [4] **Abramowitz, M., and Stegun, I. A.**, Handbook of mathematical functions. Handbook of Mathematical (Vol. 55), 1965. [35](#)
- [5] **Absar, B., Kadi, S. E. M. L., and Belhamiti, O.**, Reverse osmosis modeling with the orthogonal collocation on finite element method. *Desalination and Water Treatment*, 21(1–3), 23–32, 2010. [48](#)
- [6] **Abualrub, T., and Sadek, I.**, Legendre wavelet operational matrix of derivative for optimal control in a convective-diffusive fluid problem. *Journal of the Franklin Institute*, 351(2), 682–693, 2014. [34](#)
- [7] **Ackerman, E., Rosevear, J. W., and McGuckin, W. F.** A Mathematical Model of the Glucose-tolerance test. *Physics in Medicine and Biology*, 9(2), 203–213, 1964. [14](#)
- [8] **Ajmera, I., Swat, M., Laibe, C., Novère, N. Le, and Chelliah, V.**, The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications. *CPT : Pharmacometrics and Systems Pharmacology*, 2(7), 1–54, 2013. [4](#), [8](#), [19](#), [21](#)
- [9] **Ali Merina, H., and Omar Belhamiti.**, Simulation study of nonlinear reverse osmosis desalination system using third and fourth chebyshev wavelet methods. *MATCH Commun. Math. Comput. Chem.* , 75(3), 629–652, 2016. [4](#), [34](#)
- [10] **Allison, M. B., and Myers, M. G.**, 20 years of leptin : Connecting leptin signaling to biological function. *The Journal of Endocrinology*, 223(1), 25–35, 2014. [23](#)
- [11] **Alrefai, H., Allababidi, H., Levy, S., and Levy, J.**, The endocrine system in diabetes mellitus. *Endocrine*, 18(2), 105–19, 2002. [7](#)
- [12] **Amitani, M., Asakawa, A., Amitani, H., and Inui, A.**, The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Frontiers in Neuroscience*, 7(51), 1–12, 2013. [24](#)

- [13] **Andrei V. Derbenev., Heike Munzberg., Stuart J. McDougall., and Andrea Zsombok,** Central control of autonomic functions in health and disease. *Frontiers Media SA*, 2015. 3
- [14] **Antonson, C. R., Gardner, R. J., King, C. F., and Ko, D. Y.,** Analysis of gas separation by permeation in hollow fibers. *Industrial and Engineering Chemistry Process Design and Development*, 16(4), 463–469, 1977. 5
- [15] **Balakrishnan, N. P., Rangaiah, G. P., and Samavedham, L.,** Review and analysis of blood glucose (BG) models for type 1 diabetic patients. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 50(21), 12041–12066, 2011. 4
- [16] **Belhamiti, O.,** A new approach to solve a set of nonlinear split boundary value problems. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 17(2), 555–565, 2012. 5, 48, 49, 50
- [17] **Bellman, R.,** *Methods of nonlinear analysis. Vol. 2.* Academic Press, 1973. 5
- [18] **Benedetto, J. J., Frazier, M. W., and Mathematics, W.,** *Wavelets and multiwavelets.* Design, 2004. 4
- [19] **Bergman, R.N., L.S. Philips and C. Cobelli.,** Physiologic Evaluation of factors controlling glucose tolerance. *J. Clin. Invest.* © The American Society for Clinical Investigation, Inc., 68(6), 1456–1467, 1981. 4, 14
- [20] **Bergman, R.N.,** The minimal model of glucose regulation : a biography. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 537, 1–19, 2003. 16
- [21] **Bernardi, C. and Maday, Y.,** Spectral methods. *Handbook of Numerical Analysis*, 5(2), 209–485, 1997. 5
- [22] **Bolie, V.,** Coefficients of normal blood glucose regulation. *Journal of Applied Physiology*, 16(5), 783–788, 1961. 4, 13
- [23] **Boutayeb, A., Chetouani, A., Achouyab,** A non-linear population model of diabetes mellitus, *J. Appl. Math. Comput.* 21(1), 127–139, 2006. 7
- [24] **Boutayeb, A., Twizell, E. H., Achouayb, K., and Chetouani, A.,** A mathematical model for the burden of diabetes and its complications. *Biomedical Engineering Online*, 3(1), 1–20, 2004. 7
- [25] **Boutayeb, a, and Chetouani, A.,** A critical review of mathematical models and data used in diabetology. *Biomedical Engineering Online*, 5, 1–43, 2006. 4, 7, 16
- [26] **Bouزيد, L. and Belhamiti, O.,** Effect of seasonal changes on predictive model of bovine babesiosis transmission. *International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing*.8(4), 1750030-46, 2017. 4, 34
- [27] **Bowen, R.,** Physiologic Effects of Insulin : http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/pancreas/insulin_phys.html. 26
- [28] **Canuto, C., Hussaini, M. Y., Quarteroni, A., and Zang, T. A.,** *Spectral methods.* New York. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2006. 5
- [29] **Caumo, A., Vicini, P., and Cobelli, C.,** Is the minimal model too minimal? *Diabetologia*, 39(8), 997–1000, 1996. 16

- [30] **Cedersund, G. and Strålfors, P.**, Putting the pieces together in diabetes research : Towards a hierarchical model of whole-body glucose homeostasis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36(1), 91–104, 2009. [74](#)
- [31] **Ceresa F, Ghemi F, Martini PF, Martino P, Segre G, V. A.**, Control of blood glucose in normal and in diabetic subjects. Studies by compartmental analysis and digital computer technics, 17(9), 570–578, 1968. [14](#)
- [32] **Černá, D., Finěk, V., and Plačková, G.**, Wavelets of Hermite cubic splines on the interval. In *AIP Conference Proceedings*, 1497(1), 138–143, 2012. [34](#)
- [33] **Chen, Y., Ke, X., and Wei, Y.**, Numerical algorithm to solve system of nonlinear fractional differential equations based on wavelets method and the error analysis. *Applied Mathematics and Computation*, 251, 475–488, 2015. [4](#)
- [34] **Cho, Y., Kim, I., and Sheen, D.**, A fractional-order model for MINMOD Millennium. *Mathematical Biosciences*, 262, 36–45, 2015. [4](#), [15](#)
- [35] **Cobelli, C., Caumo, A., Omenetto, M., Muniyappa, R., Lee, S., Chen, H., ... Omen, M.**, Minimal model SG overestimation and SI underestimation : improved accuracy by a Bayesian two-compartment model , 277(3), 481–488, 1999. [16](#)
- [36] **Cobelli, C., Dalla Man, C., Sparacino, G., Magni, L., De Nicolao, G., and Kovatchev, B. P.**, Diabetes : Models, signals, and control. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2, 54–96, 2009. [4](#), [16](#)
- [37] **Cummings, B. P.**, Leptin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 15(7), 607–12, 2013. [23](#)
- [38] **D’Abbicco, M., Del Buono, N., Gena, P., Berardi, M., Calamita, G. and Lopez, L.**, A model for the hepatic glucose metabolism based on Hill and step functions. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 292, 746–759, 2016. [7](#), [19](#)
- [39] **Dadkhah, M., Kajani, M. T. and Mahdavi, S.**, Numerical solution of nonlinear equations using Legendre wavelets, 0(3), 738–744, 2010. [34](#)
- [40] **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), 297–303, 2010. [3](#), [7](#)
- [41] **Daubechies, I.**, Ten lectures on wavelets. *IEEE Symposium on Computer Based Medical Systems*, Society for Industrial and Applied Mathematics, 1992. [4](#), [34](#)
- [42] **De Gaetano, A. and Arino, O.**, Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *Journal of Mathematical Biology*, 40(2), 136–168, 2000. [4](#), [7](#), [16](#)
- [43] **Denroche, H. C., Huynh, F. K. and Kieffer, T. J.**, The role of leptin in glucose homeostasis. *Journal of Diabetes Investigation*, 3(2), 115–129, 2012. [25](#)
- [44] **Derouich, M. and Boutayeb, A.**, The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin. *Journal of Biomechanics*, 35(7), 911–917, 2002. [4](#), [15](#)
- [45] **Donovan, G. C., Geronimo, J. S. and Hardin, D. P.**, Orthogonal polynomials and the construction of piecewise polynomial smooth wavelets. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, 30(5), 1029–1056, 1999. [34](#)

- [46] **Félix-Martínez, G. J. and Godínez-Fernández, J. R.**, Mathematical models of electrical activity of the pancreatic β -cell : A physiological review. *Islets*, 6(3), e949195, 2014. [4](#)
- [47] **Fernández-Formoso, G., Pérez-Sieira, S., González-Touceda, D., Dieguez, C. and Tovar, S.**, Leptin, 20 years of searching for glucose homeostasis. *Life Sciences*, 140, 4–9, 2015. [22](#), [23](#)
- [48] **Ferré, P.**, Action et sécrétion de l'insuline : Double jeu pour les canaux potassiques. *Medecine/Sciences*, 21(8–9), 694–696, 2005. [7](#)
- [49] **Foye, W. O., Lemke, T. L. and Williams, D. A.**, Foye's principles of medicinal chemistry. Lippincott Williams and Wilkins, 2008. [23](#)
- [50] **Gaohua, L. and Kimura, H.**, A mathematical model of brain glucose homeostasis. *Theoretical Biology and amp; Medical Modelling*, 6, 1–26, 2009. [7](#)
- [51] **García-García, F., Hovorka, R., Wilinska, M. E., Elleri, D. and Hernando, M. E.**, Modelling the effect of insulin on the disposal of meal-attributable glucose in type 1 diabetes. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 2016. [7](#)
- [52] **Garrett, R. H., and Grisham, C. M.**, Biochimie. De Boeck Université, 2000. [23](#)
- [53] **Gatewood, L. C., Ackerman, E., Rosevear, J. W., and Molnar, G. D.**, Simulation studies of blood-glucose regulation : effect of intestinal glucose absorption. *Computers and Biomedical Research, an International Journal*, 2(1), 15–27, 1968. [14](#)
- [54] **Girard, J.**, Place de l'insulinorésistance dans la physiopathologie du diabète de type 2. *Annales d'Endocrinologie*, 68(160877), 16–20, 2011. [4](#)
- [55] **Goel, P. (2015).**, Insulin resistance or hypersecretion? The β IG picture revisited. *Journal of Theoretical Biology*, 384, 131–139, 2015. [19](#)
- [56] **Gottlieb, D. and Orszag, S. A.**, Numerical analysis of spectral methods. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1977. [5](#)
- [57] **Greenfield, M. S., Doberne, L., Kraemer, F., Tobey, T., and Reaven, G.**, Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes*, 30(5), 387–392, 1981. [7](#)
- [58] **Gropper, S. A. S., Smith, J. L., and Groff, J. L.**, Advanced nutrition and human metabolism. Wadsworth/Cengage Learning, 2009. [26](#)
- [59] **Hamou Maamar, M. and Belhamiti, O.**, New (0,2) Jacobi multi-wavelets adaptive method for numerical simulation of gas separations using hollow fiber membranes. *Communications on Applied Nonlinear Analysis*, 22(3), 61–81, 2015. [4](#), [5](#), [34](#), [46](#)
- [60] **Hariharan, G. and Kannan, K.**, A comparative study of Haar wavelet method and homotopy perturbation method for solving one-dimensional reaction-diffusion equations. *International Journal of Applied Mathematics and Computation*, 3(1), 21–34, 2011. [4](#), [34](#)
- [61] **Hariharan, G., Kannan, K., and Sharma, K. R.**, Haar wavelet method for solving Fisher's equation. *Applied Mathematics and Computation*, 211(2), 284–292, 2009. [4](#), [34](#)

- [62] **Harris, R. B. S.**, Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1842(3), 414–23, 2014. [26](#)
- [63] **Hennen, G.**, *Biochimie humaine : introduction biochimique à la médecine interne*. De Boeck Université, 1996. [7](#)
- [64] **Heydari, M. H., Hooshmandasl, M. R., Maalek Ghaini, F. M., and Fereidouni, F.**, Two-dimensional Legendre wavelets for solving fractional Poisson equation with Dirichlet boundary conditions. *Engineering Analysis with Boundary Elements*, 37(11), 1331–1338, 2013. [4](#)
- [65] **Heydari, M. H., Hooshmandasl, M. R., Maalek Ghaini, F. M., and Mohammadi, F.**, Wavelet collocation method for solving multiorder fractional differential equations. *Journal of Applied Mathematics*, 2012. [4](#)
- [66] **Heydari, M. H., Hooshmandasl, M. R., and Mohammadi, F.**, Legendre wavelets method for solving fractional partial differential equations with Dirichlet boundary conditions. *Applied Mathematics and Computation*, 234, 267–276, 2014. [4](#), [34](#)
- [67] **Hosseini, S. G.**, A new operational matrix of derivative for chebyshev wavelets and its applications in solving ordinary differential equations with non analytic solution, 5(51), 2537–2548, 2011. [4](#), [34](#)
- [68] **Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Orsini Federici, M., ... Federici, O. M.**, Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*, 25(4), 905–20, 2004. [16](#)
- [69] **Hristova, S., Golev, A., Wang, Q., Perc, M., Duan, Z., Chen, G., ... Rahnev, A.**, Quasilinearization for nonlinear boundary value problems for delay-type difference equations with maxima. *Journal of Inequalities and Applications*, 2014(1), 132, 2014. [5](#)
- [70] **Huang, M., Li, J., Song, X., and Guo, H.**, Modeling impulsive injections of insulin : towards artificial pancreas. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 72(5), 1524–1548, 2012. [19](#)
- [71] **IDF Diabetes Atlas**, International diabetes federation. (Seventh Ed), 2015 [3](#), [4](#), [22](#)
- [72] **Jacquier, M., Soula, H. A., and Crauste, F.**, A mathematical model of leptin resistance. *Mathematical Biosciences*, 267, 10–23, 2015. [26](#), [73](#)
- [73] **Jafari, H., Yousefi, S. A., Firoozjaee, M. A., Momani, S., and Khalique, C. M.**, Application of Legendre wavelets for solving fractional differential equations. *Computers and Mathematics with Applications*, 62(3), 1038–1045, 2011. [4](#), [34](#)
- [74] **Jauslin, P. M., Frey, N., and Karlsson, M. O.**, Modeling of 24-hour glucose and insulin profiles of patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Pharmacology*, 51(2), 153–164, 2011. [18](#)
- [75] **Javier, B.**, My β IG fat math model : β -cell compensation and type 2 diabetes, 83–112, 2011. [25](#)

- [76] **Jean-Louis, C., and Silvano, B.**, A spectral method based on (0,2) Jacobi polynomials. Application to Poisson problems in a sphere. arXiv.org, math.NA, 2011. [35](#), [37](#)
- [77] **Kansal, A. R.** (2004). Modeling approaches to type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 6(1), 39–47. [4](#)
- [78] **Khadra, A. and Schnell, S.**, Development, growth and maintenance of β -cell mass : Models are also part of the story. *Molecular Aspects of Medicine*, 42, 78–90, 2015. [4](#)
- [79] **Kjems, L. L., Vølund, A. and Madsbad, S.**, Quantification of β -cell function during IVGTT in Type II and non-diabetic subjects : Assessment of insulin secretion by mathematical methods. *Diabetologia*, 44(10), 1339–1348, 2001. [4](#)
- [80] **Kopriva, D. a.**, Implementing spectral methods for partial differential equations. *Algorithms for Scientists and Engineers*, 2009. [35](#)
- [81] **Landersdorfer, C. B. and Jusko, W. J.**, Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in diabetes mellitus. *Clinical Pharmacokinetics*, 47(7), 417–448, 2008. [4](#)
- [82] **Lean, M. E.**, The role of central fat accumulation in type 2 diabetes. *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, 1(2), 115–117, 2001. [3](#), [22](#)
- [83] **Li, B., Kuang, Y., and Li, J.**, Analysis of IVGTT glucose-insulin interaction models with time delay. *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B*, 1(1), 103–124, 2001. [18](#)
- [84] **Li, B. N., Dong, M. C., and Vai, M. I.**, Modelling cardiovascular physiological signals using adaptive Hermite and wavelet basis functions. *IET Signal Processing*, 4(5), 588–797, 2010. [34](#)
- [85] **Li, J., Kuang, Y., and Mason, C. C.**, Modeling the glucose-insulin regulatory system and ultradian insulin secretory oscillations with two explicit time delays. *Journal of Theoretical Biology*, 242(3), 722–735, 2006. [7](#)
- [86] **Li, Y., Chow, C. C., Courville, A. B., Sumner, A. E., and Periwal, V.**, Modeling glucose and free fatty acid kinetics in glucose and meal tolerance test. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 13(1), 1–20, 2016. [7](#), [16](#)
- [87] **Magdelaine, N., Chaillous, L., Guilhem, I., Poirier, J. Y., Krempf, M., Moog, C. H., and Le Carpentier, E.**, A long-term model of the glucose-insulin dynamics of type 1 diabetes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62(6), 1546–1552, 2015. [7](#)
- [88] **Maire, B., and Delpeuch, F.**, Transition nutritionnelle et maladies chroniques non transmissibles liees a l'alimentation dans les pays en developpement. *Sante*, 12(1), 45–55, 2002. [22](#)
- [89] **Makroglou, A., Li, J., and Kuang, Y.**, Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes : An overview. *Applied Numerical Mathematics*, 56(3–4), 559–573, 2006. [4](#)
- [90] **Maleknejad, K., and Yousefi, M.**, Numerical solution of the integral equation of the second kind by using wavelet bases of Hermite cubic splines. *Applied Mathematics and Computation*, 183(1), 134–141, 2006. [34](#)

- [91] **Mall, S., and Chakraverty, S.**, Application of Legendre Neural Network for solving ordinary differential equations. *Applied Soft Computing Journal*, 43, 347–356, 2016. [34](#)
- [92] **Man, C. D., Camilleri, M., and Cobelli, C.**, A system model of oral glucose absorption β : validation on gold standard data. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 53(12), 2472–2478, 2006. [19](#)
- [93] **Mandelzweig, V. B.**, Quasilinearization method and its verification on exactly solvable models in quantum mechanics. *Journal of Mathematical Physics*, 40(12), 6266–6291, 1999. [5](#)
- [94] **Manresa Presas, F., Guerra Fabregás, J. M., Angles Besa, R., Vidal López, G., Bofill Font, J. M., and Manresa Formosa, G.**, [Intrathoracic sarcoidosis. Review of national records apropos of 11 cases]. *Revista Clínica Española*, 136(5), 439–48, 1975. [7](#)
- [95] **Mansell, E. J., Docherty, P. D., and Chase, J. G.**, Shedding light on grey noise in diabetes modelling. *Biomedical Signal Processing and Control*, 31, 16–30, 2017. [4](#)
- [96] **Mari, A.** (2002). Mathematical modeling in glucose metabolism and insulin secretion. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5, 495–501. [4](#)
- [97] **Marroquí, L., Gonzalez, A., Nco, P., Caballero-Garrido, E., Vieira, E., Ripoll, C., ... Quesada, I.**, Role of leptin in the pancreatic β -cell : Effects and signaling pathways. *Journal of Molecular Endocrinology*, 49(1), 9–17, 2012. [23](#), [24](#), [25](#)
- [98] **Meek, T. H., and Morton, G. J.**, Leptin, diabetes, and the brain. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(3), S534–S542, 2012. [21](#)
- [99] **Meek, T. H., and Morton, G. J.**, The role of leptin in diabetes : metabolic effects. *Diabetologia*, 59(5), 928–932, 2016. [23](#)
- [100] **Michel, M., Page-McCaw, P. S., Chen, W., and Cone, R. D.**, Leptin signaling regulates glucose homeostasis, but not adipostasis, in the zebrafish. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(11), 3084–3089, 2016. [22](#)
- [101] **Minokoshi, Y., Kim, Y.-B., Peroni, O. D., Fryer, L. G. D., Müller, C., Carling, D., and Kahn, B. B.**, Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*, 415(6869), 339–343, 2002. [23](#)
- [102] **Minokoshi, Y., Toda, C. and Okamoto, S.** (2012). Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(3), 562–568, 2012. [22](#), [23](#)
- [103] **Mitsis, G.D. and Marmarelis, V.Z.**, Data-driven and minimal-type compartmental insulin-glucose models : Theory and applications. In *Springer Berlin Heidelberg*, 1–35, 2014. [19](#)
- [104] **Mohammadi, F. and Hosseini, M. M.**, A new Legendre wavelet operational matrix of derivative and its applications in solving the singular ordinary differential equations. *Journal of the Franklin Institute*, 348(8), 1787–1796, 2011. [34](#)

- [105] **Monnier, L. (Louis)**, Diabétologie. (E. Masson, Ed.), 2010. [7](#)
- [106] **Morton, G., and Meek, T.**, Leptin, diabetes, and the brain. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(9), 534–542, 2012. [3](#)
- [107] **Münzberg, H., and Morrison, C. D.**, Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*, 64(1), 13–23, 2015. [23](#)
- [108] **Novara, C., Pour, N. M., Vincent, T., and Grassi, G.**, A nonlinear blind identification approach to modeling of diabetic patients. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 24(3), 1092–1100, 2016. [7](#)
- [109] **Nucci, G. and Cobelli, C.** (2000). Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 62(3), 249–257. [4](#)
- [110] **Nyman, E. et al.**, Requirements for multi-level systems pharmacology models to reach end-usage : the case of type 2 diabetes. *Interface Focus*, 6(2), 1–14, 2016. [74](#)
- [111] **Nyman, E., Cedersund, G. and Strålfors, P.**, Insulin signaling - mathematical modeling comes of age. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 23(3), 107–115, 2012. [74](#)
- [112] **Organisation for Economic Co-operation and Development**, Panorama de la santé 2009 : Les indicateurs de l'OCDE. OECD Pub. [3](#)
- [113] **Palumbo, P., Ditlevsen, S., Bertuzzi, A., and De Gaetano, A.**, Mathematical modeling of the glucose-insulin system : a review. *Mathematical Biosciences*, 244(2), 69–81, 2013. [4](#)
- [114] **Paz-Filho, G., Mastronardi, C., Wong, M.-L., and Licinio, J.**, Leptin therapy, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(3), 549–555, 2012. [3](#), [21](#), [22](#)
- [115] **Rathee, S.**, ODE models for the management of diabetes : A review, *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 1–12, 2016. [4](#), [16](#), [18](#), [19](#)
- [116] **Raven, P. H.**, Biologie. De Boeck, 2011. [22](#)
- [117] **Rawashdeh, E. A.**, Legendre wavelets method for fractional integro-differential equations, 5(50), 2467–2474, 2011. [34](#)
- [118] **Razzaghi, M., and Yousefi, S.**, Legendre wavelets method for the solution of non-linear problems in the calculus of variations. *Mathematical and Computer Modelling*, 34(1–2), 45–54, 2001. [4](#), [34](#)
- [119] **Razzaghi, M., and Yousefi, S.**, Legendre wavelets method for constrained optimal control problems. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 25(7), 529–539, 2002. [4](#)
- [120] **Ribbing, J., Hamrén, B., Svensson, M. K., and Karlsson, M. O.**, A model for glucose, insulin, and beta-cell dynamics in subjects with insulin resistance and patients with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 50(8), 861–872, 2010. [4](#), [18](#)

- [121] **Rosen, E. D., and Spiegelman, B. M.**, Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*, 444(7121), 847–853, 2006. [3](#), [22](#)
- [122] **Roy, A. and Parker, R. S.**, Dynamic modeling of free fatty acid, glucose, and insulin : An extended minimal model. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 8(6), 617–626, 2006. [4](#)
- [123] **Sari, A.**, The Relationship between Leptin and Fatty Acid. *Journal of Molecular Biomarkers and Diagnosis*, 4(1), 10–13, 2013. [22](#)
- [124] **Scarlett, J. M., and Schwartz, M. W.**, Gut-brain mechanisms controlling glucose homeostasis. *F1000prime Reports*, 7, 1–12, 2015. [9](#), [22](#)
- [125] **Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Tschöp, M. H., Woods, S. C., Morton, G. J., Myers, M. G., and D'Alessio, D.**, Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. *Nature*, 503(7474), 59–66, 2013. [3](#), [7](#), [8](#), [9](#), [21](#), [22](#), [73](#)
- [126] **Segre, G., Turco, G. L., and Vercellone, G.**, Modeling blood glucose and insulin kinetics in normal, diabetic and obese subjects. *Diabetes*, 22(2), 94–103, 1973. [14](#)
- [127] **Sherwood, L.**, *Physiologie humaine*. De Boeck, 2006. [23](#)
- [128] **Shiralashetti, S. C., Deshi, A. B. and Mutalik Desai, P. B.**, Haar wavelet collocation method for the numerical solution of singular initial value problems. *Ain Shams Engineering Journal*, 7(2), 663–670, 2015. [34](#)
- [129] **Shiralashetti, S. C., Kantli, M. H., and Deshi, A. B.**, Haar wavelet based numerical solution of nonlinear differential equations arising in fluid dynamics. *International Journal of Computational Materials Science and Engineering*, 5(2), 1650010–1650023, 2016. [34](#)
- [130] **Silber, H. E., Jauslin, P. M., Frey, N., Gieschke, R., Simonsson, U. S. H., and Karlsson, M. O.**, An integrated model for glucose and insulin regulation in healthy volunteers and type 2 diabetic patients following intravenous glucose provocations. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47(9), 1159–71, 2007. [18](#), [19](#)
- [131] **Silber, H. E., Jauslin, P. M., Frey, N., and Karlsson, M. O.**, An integrated model for the glucose-insulin system. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 106(3), 189–194, 2010. [18](#)
- [132] **Tessendorf, S., Gani, R., and Michelsen, M. L.**, Aspects of modeling, design and operation of membrane-based separation processes for gaseous mixtures. *Computers and Chemical Engineering*, 20(96), 653–658, 1996. [49](#)
- [133] **Thibault, C., and Levasseur, M.-C.**, *La reproduction chez les mammifères et l'homme*. INRA, 2001. [23](#)
- [134] **Topp, B., Promislow, K., Devries, G., Miura, R. M. and Finegood, D. T.** (2000), A model of β -cell mass, insulin, and glucose kinetics : Pathways to diabetes. *Journal of Theoretical Biology*, 206(4), 605–619, 2000. [4](#), [7](#), [18](#), [22](#), [24](#), [25](#), [26](#), [31](#), [32](#), [33](#), [52](#), [57](#), [67](#), [73](#)
- [135] **Ur Rehman, M. and Ali Khan, R.**, The Legendre wavelet method for solving fractional differential equations. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 16(11), 4163–4173, 2011. [4](#), [34](#)

- [136] **Vahidi, O., Kwok, K. E., Gopaluni, R. B., and Knop, F. K.**, A comprehensive compartmental model of blood glucose regulation for healthy and type 2 diabetic subjects. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 54(9), 1383–1398, 2015. [7](#)
- [137] **Van Herpe, T., Pluymers, B., Espinoza, M., Van Den Berghe, G., and De Moor, B.**, A minimal model for glycemia control in critically ill patients. In *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, 5432–5435, 2006. [15](#)
- [138] **Venkatesh, S. G., Ayyaswamy, S. K., and Raja Balachandar, S.**, The Legendre wavelet method for solving initial value problems of Bratu-type. *Computers and Mathematics with Applications*, 63(8), 1287–1295, 2012. [4](#), [34](#)
- [139] **Venkatesh, S. G., Ayyaswamy, S. K., and Raja Balachandar, S.**, Legendre Wavelets based approximation method for solving advection problems. *Ain Shams Engineering Journal*, 4(4), 925–932, 2012. [4](#)
- [140] **Vicini, P., Caumo, A., Cobelli, C., Avogaro, A., Bristow, J. D., Bier, D. M., ... Gerich, J. E.**, The hot IVGTT two-compartment minimal model : indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity. *The American Journal of Physiology*, 273(5–1), 1024–1032, 1997. [16](#)
- [141] **Vijesh, V. A., and Kumar, K. H.**, Wavelet based quasilinearization method for semi-linear parabolic initial boundary value problems. *Applied Mathematics and Computation*, 266, 1163–1176, 2015. [34](#)
- [142] **Wang, H., Li, J., and kuang, Y.**, Mathematical modeling and qualitative analysis of insulin therapies. *Mathematical Biosciences*, 210(1), 17–33, 2007. [19](#)
- [143] **Yin, E., Song, J., Lu, F. and Leng, H.**, A coupled method of Laplace transform and Legendre wavelets for Lane-Emden-type differential equations. *Journal of Applied Mathematics*, 1–16, 2012. [4](#)
- [144] **Zedan, H. A., and Sayed, Y. M.**, Numerical solution of system of linear integro-differential equations by using Haar wavelets and Legendre wavelets, 3(1), 1–17, 2010. [4](#)
- [145] **Zhang, Y., Holt, T. a., and Khovanova, N.**, A data driven nonlinear stochastic model for blood glucose dynamics. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 125, 18–25, 2015. [19](#)
- [146] **Zhao, C., and Yu, C.**, Rapid model identification for online subcutaneous glucose concentration prediction for new subjects with type i diabetes. *IEEE Trans Biomed Eng*, 62(5), 1333–1344, 2015. [7](#)
- [147] **Zheng, X., Yang, X., Su, H., and Qiu, L.**, Discontinuous Legendre wavelet element method for elliptic partial differential equations. *Applied Mathematics and Computation*, 218(7), 3002–3018, 2011. [4](#), [34](#)
- [148] **Zheng, X., Yang, X., Su, H. and Wu, Y.**, Extended Legendre wavelets neural network. In *advanced intelligent computing theories and applications, with aspects of artificial intelligence*. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 5227, 54–59, 2011. [4](#), [34](#)