



Licence Sciences et Techniques (LST)

CALCUL SCIENTIFIQUE ET APPLICATIONS

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'obtention du Diplôme de Licence Sciences et Techniques

**Traitement numérique d'un système de régulation
insuline-glucose en diabétologie**

Présenté par :

◆ **Benzakour Amine Mohammed**

Encadré par :

◆ **Pr M. Akhmouch**

Soutenu Le 13 Juin 2011 devant le jury composé de:

- **Pr F. Ezzaki**
- **Pr A. El Baraka**
- **Pr M. Akhmouch**

Année Universitaire 2010 / 2011

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDALLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUE FES
DEPARTEMENT DE MATHEMATIQUE

Traitement numérique d'un système de régulation : insuline- glucose en diabétologie

LICENCE C.S.A

Réalisé par: Benzakour Amine Mohammed

Encadré par : Pr. Mohammed Akhmouch

Soutenu le : 13 / 06/ 2011

Devant le juré composé de :

- Pr F. Ezzaki
- Pr A. El Baraka
- Pr M. Akhmouch

Année universitaire: 2010-2011

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le professeur Mohammed Akhmouch, qui a proposé ce sujet, et qui a bien voulu encadrer ce modeste travail. Je lui exprime aussi ma gratitude pour son dévouement et le temps qu'il m'a consacré.

Je remercie les membres du jury pour avoir daigné assister à ma soutenance.

Je n'oublie pas de remercier ma famille et surtout mes parents, qui m'ont toujours soutenus durant mes études.

Je remercie une deuxième fois ma mère pour avoir révisé ce manuscrit.

Table de matière

Résumé	5
Chapitre I. Introduction	6
1.1 Régulation de la glycémie	6
1.2 Modélisation mathématique en diabétologie.....	8
Chapitre II. Etude critique du modèle minimal	10
2.1 Présentation du modèle	10
2.2 Etude analytique du modèle minimal	12
2.3 Modèle dynamique	22
2.4 Etude de la stabilité du modèle dynamique.....	24

Chapitre III. Traitement numérique	32
3.1 Introduction	32
3.2 Résultats réels de l'IVGTT	32
3.3 Résolution numérique du modèle minimal	35
3.3.1 Traitement par θ schéma	35
3.3.2 Traitement par la méthode d'Adams Bashfort.....	45
3.3.3 Traitement par la méthode de Gear.....	47
3.4 Conclusion.....	49
Annexes	50
Bibliographie.....	56

Résumé :

La modélisation mathématique en biologie et en médecine est en plein essor depuis quelques années. De plus en plus d'équipes de mathématiciens s'intéressent à ces problématiques, et de façon symétrique, de plus en plus de biologistes et de médecins ressentent le besoin d'une telle approche et font appels à des techniques mathématiques et informatiques pour attaquer les problèmes de complexité auxquels ils sont confrontés.

Le but de ce projet est le traitement numérique du modèle minimal, régissant la régulation de l'insuline- glucose utilisé dans le traitement du diabète de type 2, et plus exactement dans la détermination de la sensibilité à l'insuline chez les patients. Ce manuscrit introduit une présentation des différents phénomènes physiologiques jouant un rôle dans la régulation de la glycémie. Une étude théorique du modèle (basée sur les travaux de De Gaetano et Arino,2000) sera abordée, suivie de la résolution numérique du modèle par différences finies.

Chapitre 1

Introduction

1.1 Régulation de la glycémie

La concentration de glucose dans le sang est considérée normale chez l'homme si elle est comprise entre 70 mg/dl et 110 mg/dl. Si le niveau de concentration du glucose chez un sujet est constamment hors cet intervalle, cette personne est considérée comme ayant des problèmes de glycémie appelés hyperglycémie si le taux de glucose dans le sang est trop élevé, ou hypoglycémie sinon. [1]

Les îlots **de Langerhans** (Groupements de cellules situés dans le pancréas endocrine) et plus exactement les cellules alpha et beta sont responsables du maintien de la concentration du glucose dans son état normal. Ainsi les cellules beta sont les cellules produisant de l'insuline qui a pour but d'abaisser la concentration du glucose dans le sang lorsqu'elle est trop élevée. Sous son action, le glucose est stocké sous forme de glycogène dans le foie et les cellules musculaires (qui l'utiliseront pour produire de l'énergie), et sous forme de graisse dans les adipocytes (cellules spécialisées dans le stockage de la graisse). L'insuline diminue aussi la production du glucose hépatique. Le corps envoie un signal aux cellules alpha pour produire une hormone appelée glucagon lorsque la concentration en glucose sanguin est trop basse. Le glucagon atteint le foie en provoquant la libération du glucose dans la circulation sanguine par hydrolyse du glycogène. (Figure -1-) [1,10,11].

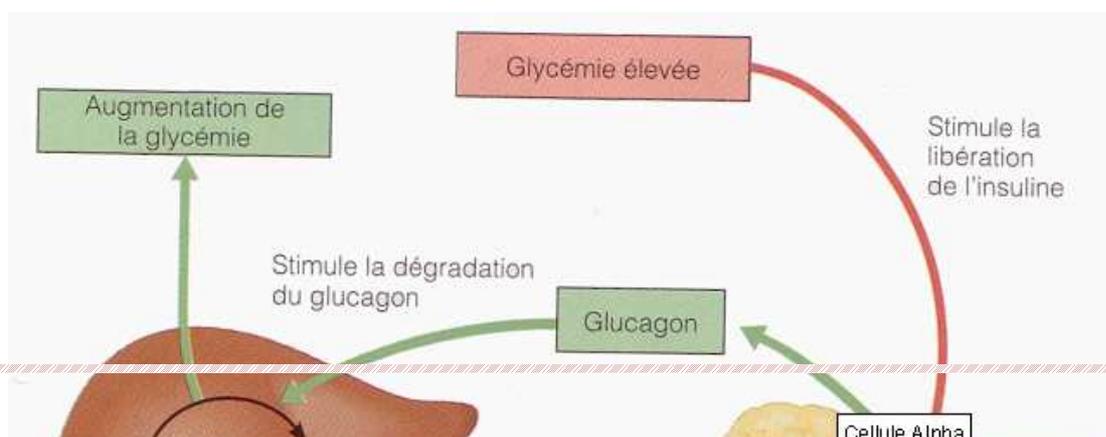


Figure -1-

Le diabète sucré est une affection caractérisée par une hyperglycémie provoquée par une incapacité du corps à utiliser le glucose sanguin pour produire de l'énergie. On distingue deux types de diabète :

Diabète de type 1 : le pancréas ne fabrique plus d'insuline et le glucose sanguin ne peut par conséquent pas pénétrer les cellules et être utilisé pour produire de l'énergie.[1]

Diabète de type 2 : représente 80% à 90% des cas de diabète, il est caractérisé par l'incapacité du corps à utiliser l'insuline correctement et donc on dira qu'on a une faible sensibilité à l'insuline.[1,10,11]

1.2 Modélisation mathématique en diabétologie

La modélisation mathématique en diabétologie ne date pas d'hier. En 1939, Himswork et Ker introduisent la première approche pour mesurer la sensibilité de l'insuline in vivo. Les modèles mathématiques sont principalement utilisés pour l'étude de la disparition du glucose et de la dynamique de l'insuline-glucose en général. [2]

Bien que différents modèles ont été proposés par plusieurs mathématiciens, le départ réel de la modélisation de la dynamique de l'insuline-glucose est *du* à l'équipe de Bergman et Cobelli [4] dans les années quatre-vingt avec leur modèle appelé « modèle minimal ». La décernation de la médaille Banting 2006 par l'association américaine du diabète au professeur Bergman montre l'importance du

rôle qu'a joué le modèle minimal dans l'étude du diabète. Plusieurs autres modèles ont été développés à partir du modèle minimal et en 2002, plus de 500 publications portaient sur ce modèle.[2]

D'autres modèles mathématiques ont été développés afin de mieux comprendre le système de régulation du mécanisme glucose-insuline.

Les types de modèle qui ont été utilisés dans la littérature peuvent être basés mathématiquement sur [2,1] :

- Des équations différentielles ordinaires.
- Des équations différentielles à *retard*.
- Des équations aux dérivées partielles.
- Des *équations intégrales de Fredholm*.
- Des *équations différentielles stochastiques*.
- Des *équations intégro-différentielles*.

Les nombreux efforts visant à modéliser la variation des concentrations du glucose et de l'insuline servent à toute une série d'applications [7], notamment :

- parvenir à une compréhension quantitative de la régulation des sécrétions stimulées par le glucose afin d'étudier le rôle que les différents processus physiologiques jouent dans le diabète et son traitement.
- évaluer la sensibilité à l'insuline et au glucose chez les patients individuels,
- développer un approvisionnement en insuline automatisé par le biais de pompes pour les personnes atteintes de diabète en évaluant le taux de glucose actuel et en utilisant un modèle mathématique et une théorie de contrôle afin de déterminer l'approvisionnement 'optimal' en insuline d'une minute à l'autre.

Dans le travail qui suit, une étude analytique (inspirée de [3]) et numérique sera consacrée au modèle minimal, modèle principalement utilisé pour mesurer la sensibilité à l'insuline.

Chapitre 2

Etude critique du modèle minimal

2.1 Présentation du Modèle

Le test IVGTT (test de tolérance au glucose par voie intraveineuse) est considéré comme l'un des tests les plus pratiqués pour mesurer la sensibilité à l'insuline chez un sujet, et cela en raison de sa facilité d'exécution et de la richesse en information qu'il peut donner.

Le teste consiste à injecter dans les veines du sujet un bolus (une quantité) de glucose, les mesures se font tout au long d'une période de trois heures, avant que les perturbations du glucose et de l'insuline dans le plasma ne se stabilisent.

Le modèle physiologique qui a été principalement utilisé dans les interprétations du test IVGTT est le modèle minimal. Le modèle tel que son auteur l'a présenté se compose de deux parties. La première partie utilise les équations (1) et (2) pour décrire l'évolution dans le temps de la concentration du glucose chez le sujet ; dans cette première partie, la concentration plasmatique d'insuline est considérée comme une fonction connue. L'autre partie utilise l'équation (3) afin de décrire l'évolution de la concentration plasmatique d'insuline dans le temps ; dans cette deuxième partie, c'est la concentration du glucose dans le plasma qui est considérée comme une fonction connue.

Le modèle s'affiche comme suit :

$$\frac{dG(t)}{dt} = - [p_1 + X(t)] G(t) + p_1 G_b, \quad G(0) = p_0 \quad (1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = - p_2 X(t) + p_3 [I(t) - I_b], \quad X(0) = 0 \quad (2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = p_4 [G(t) - p_5]^+ - p_6 [I(t) - I_b], \quad I(0) = p_7 + I_b \quad (3)$$

Où $[G(t) - p_5]^+ = G(t) - p_5$ si $G(t) > p_5$ et 0 sinon ;

$G(t)$ [mg /dl] représente la concentration du glucose dans le sang à l'instant t [min] ;

$I(t)$ [μ UI /ml] représente la concentration de l'insuline dans le sang ;

$X(t)$ [min^{-1}] est une fonction auxiliaire représentant l'activité du tissu cellulaire dans l'absorption du glucose sous effet de l'insuline ;

G_b [mg /dl] est la glycémie de base du sujet ;

I_b [μ UI /ml] représente l'insulinémie de base du sujet ;

p_0 [min^{-1}] est la glycémie théorique à l'instant 0 juste après l'injection du glucose ;

p_1 [min^{-1}] taux constant d'utilisation du glucose selon la loi d'action de masse, c'est-à-dire le taux constant d'absorption tissulaire du glucose ne dépendant pas de l'effet de l'insuline;

p_2 [min^{-1}] est le taux constant exprimant la diminution spontanée de la capacité d'absorption tissulaire du glucose ;

$p_3 [\text{min}^{-2} (\mu\text{UI} / \text{ml})^{-1}]$ représente l'augmentation de l'activité tissulaire dans l'absorption du glucose sous l'effet de l'insuline, par unité de concentration d'insuline ;

$p_4 [(\mu\text{UI} / \text{ml}) (\text{mg} / \text{dl})^{-1} \text{min}^{-1}]$ est le taux de libération de l'insuline après le bolus, par minute et par mg/dl de concentration de glucose dont on soustrait la glycémie ciblée ;

$p_5 [\text{mg}/\text{dl}]$ est la glycémie ciblée par le pancréas ;

$p_6 [\text{min}^{-1}]$ est le taux de croissance de premier ordre de l'insuline dans le plasma ;

$p_7 [\mu\text{UI} / \text{ml}]$ est la concentration théorique de l'insuline à l'instant 0 immédiatement après le bolus de glucose, dont on soustrait l'insulinémie de base .

2.2 Etude analytique du modèle minimal

Dans cette partie on présentera des cas où le modèle minimal présente un comportement pathologique.

La proposition 0 présente quelques résultats de base qui seront utilisés dans les preuves des propositions qui suivent :

Proposition 0 :

- i) $\liminf_{t \rightarrow \infty} I(t) \geq I_b$;
- ii) $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) \geq 0$;
- iii) $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq G_b$;

Si de plus, si $I(0) > I_b$, alors

- iv) $I(t) > I_b \quad \forall t \geq 0$;
- v) $X(t) \geq 0 \quad \forall t \geq 0$;
- vi) Si $G(T) < G_b$ pour $T > 0$, alors $G(t) < G_b \quad \forall t > T$.

Proposition 1 :

Si on suppose que $G_b > p_5$, $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) > p_5$. Alors $\limsup_{t \rightarrow \infty} X(t) = \infty$.

Le paramètre p_5 du modèle minimal représente la glycémie que tente d'atteindre le pancréas en sécrétant de l'insuline, G_b est la glycémie de base du sujet résultante des sécrétions de l'insuline qui ont pour effet d'abaisser la glycémie à p_5 . En

général, G_b peut être supérieur à p_5 . La preuve de la proposition est présentée ci-dessous :

Preuve :

Si $X \rightarrow \infty$ il n'y a rien à démontrer. Supposons maintenant que $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t)$ est finie

on commence par résoudre (3) :

$$I'(t) = p_4 [G(t) - p_5]^+ t - p_6 [I(t) - I_b]$$

on résout d'abord l'équation :

$$I'(t) = -p_6 I(t)$$

$$I(t) = \lambda e^{-p_6 t}$$

on fait varier λ :

$$I(t) = \lambda(t) e^{-p_6 t}$$

en remplaçant dans l'équation à résoudre :

$$(\lambda(t) e^{-p_6 t})' + p_6 (\lambda(t) e^{-p_6 t}) = p_4 [G(t) - p_5]^+ t + p_6 I_b$$

$$\lambda'(t) e^{-p_6 t} - p_6 \lambda(t) e^{-p_6 t} + p_6 \lambda(t) e^{-p_6 t} = p_4 [G(t) - p_5]^+ t + p_6 I_b$$

$$\lambda(t) = \int (p_4 [G(t) - p_5]^+ t + p_6 I_b) e^{p_6 t} dt + C, C \in \mathbb{R}$$

$$I(t) = e^{-p_6 t} p_4 \int (e^{p_6 t} [G(t) - p_5]^+ t) dt + C e^{-p_6 t} + I_b \quad (4)$$

On définit la fonction F tel que

$$F(t) = p_4 \int (e^{p_6 t} [G(t) - p_5]^+ t) dt$$

$$I(0) = C + F(0) + I_b$$

et on a d'après (3) :

$$I(0) = p_7 + I_b$$

ce qui veut dire que

$$C = p_7 - F(0)$$

en remplaçant C par sa valeur dans (4) :

$$I(t) = p_7 e^{-p_6 t} + e^{-p_6 t} (F(t) - F(0)) + I_b$$

$$I(t) - I_b = p_7 e^{-p_6 t} + p_4 \int_0^t (e^{-p_6(t-u)} [G(t) - p_5]^+ u) du \quad (5)$$

On résout de la même manière l'équation (2)

$$X'(t) = -p_2 X(t) + p_3 (I(t) - I_b)$$

$$X(t) = e^{-p_2 t} \left(\int (e^{p_2 t} p_3 (I(t) - I_b)) dt + C \right)$$

On définit la fonction P tel que

$$P(t) = \int (e^{p_2 t} p_3 (I(t) - I_b)) dt$$

$$X(t) = C e^{-p_2 t} + P(t) e^{-p_2 t}$$

détermination de C :

$$X(0) = C + P(0) = 0$$

$$C = -P(0)$$

$$X(t) = \int_0^t (e^{-p_2 (t-u)} p_3 (I(u) - I_b)) du$$

et en remplaçant $(I(u) - I_b)$ par sa valeur de l'équation (5)

$$X(t) = p_3 p_7 e^{-p_2 t} \int_0^t (e^{(p_2 - p_6) u}) du + p_3 p_4 \int_0^t (e^{-p_2 (t-u)} (\int_0^u (e^{-p_6 (u-s)} [G(s) - p_5]^+ s ds)) du \quad (6)$$

deux cas se présentent $p_2 = p_6$, ou $p_2 \neq p_6$.

on introduit donc la fonction z définie comme suit :

$$z(t) = \int_0^t (e^{(p_2 - p_6) u}) du$$

$$z(t) = t \text{ si } p_2 = p_6 \text{ et } \frac{e^{(p_2 - p_6) t} - 1}{p_2 - p_6} \text{ sinon.}$$

simplifions maintenant l'intégral du deuxième terme de l'équation (6)

$$\int_0^t e^{-p_2 (t-u)} (\int_0^u (e^{-p_6 (u-s)} [G(s) - p_5]^+ s ds)) du$$

donc

$$\int_0^t (\int_0^u e^{-p_2 (t-u)} e^{-p_6 (u-s)} [G(s) - p_5]^+ s ds) du$$

et en changeant l'ordre de l'intégration

$$\int_0^u (\int_0^t e^{-p_2 (t-u)} e^{-p_6 (u-s)} [G(s) - p_5]^+ s du) ds$$

par suite

$$\int_0^u e^{-p_2 (t-s)} e^{s (p_2 - p_6)} [G(s) - p_5]^+ s (\int_0^t e^{(p_2 - p_6) u} du) ds$$

ou

$$\int_0^u e^{-p_2 (t-s)} [G(s) - p_5]^+ s (\int_0^t e^{(p_2 - p_6) (u-s)} du) ds$$

On effectue dans l'intégral à droite le changement de variable suivant :

$$a = u - s$$

l'intégral devient

$$\int_0^u e^{-p_2(t-s)} z(t-s) [G(s) - p_5]^+ s ds$$

En remplaçant dans (6)

$$X(t) = p_3 p_7 e^{-p_2 t} z(t) + \int_0^u e^{-p_2(t-s)} z(t-s) [G(s) - p_5]^+ s ds \quad (7)$$

les suppositions de la proposition 1 permettent d'écrire

$$\exists \{t_n\} \subset \mathbb{R}, t_n \rightarrow \infty, h > 0, T > 0 \forall n \in \mathbb{N}, G(s) \geq p_5 + h \text{ pour } t_n \leq s \leq t_n + T.$$

pour $t_n \leq s \leq t_n + T$, le premier terme et les facteurs de l'intégral de (7) sont positifs.

De plus $z(t) \geq 1$, donc

$$X(t_n + T) \geq p_3 p_4 t_n h \int_{t_n}^{t_n + T} e^{-p_2(t_n + T - s)} ds,$$

$$X(t_n + T) \geq p_3 p_4 t_n h \int_{-T}^0 e^{p_2 s} ds,$$

Par suite $X(t_n + T) \rightarrow \infty$, quand $n \rightarrow \infty$

Proposition 2 :

Si on suppose que $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) < p_5$, alors $G_b \leq p_5$.

La proposition 2 montre que si $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) < p_5$ alors $G_b \leq p_5$, ce qui est contraire à ce qui est observé.

Preuve :

Supposons que $G_b > p_5$

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) < p_5 \Rightarrow \frac{dI(t)}{dt} = -p_6 [I(t) - I_b]$$

$$\Rightarrow I(t) = I_b + p_7 e^{-p_5 t}$$

$$\Rightarrow X(t) \rightarrow 0$$

$$\Rightarrow G(t) \rightarrow G_b ; \text{ contradiction}$$

Proposition 3 :

Pour toutes valeurs $p_5 < G_b$, le système n'admet pas de point d'équilibre.

Preuve :

Pour $\frac{dG(t)}{dt} = \frac{dX(t)}{dt} = \frac{dI(t)}{dt} = 0$ on peut facilement voir que le seul point de

stabilité est $(G_b, 0, I_b)$. Si $p_5 < G_b$ alors $\frac{dI(t)}{dt} = p_4 (G_b - p_5) > 0$, contradiction.

Proposition 4 :

Si le sujet est considéré comme étant à l'état d'équilibre avant l'injection du bolus de glucose, alors G_b doit être inférieur ou égal à p_5 .

La proposition 4 est équivalente à la proposition 3 .

Proposition 5 :

Considérons que $p_3 > 0$, $p_5 = G_b$, $G(0) > G_b$. Supposons $I(0) > I_b$. Alors il existe $T > 0$ tel que $G(t) > G_b \forall t < T$, $G(T) = G_b$ et $G(t) < G_b \forall t > T$.

Dans la proposition ci-dessus, un autre problème se pose : le cas où $p_5 = G_b$, dans ce cas là, le modèle minimal montre à nouveau ses limites, les solutions possibles qui commencent à une valeur supérieure à G_b (à cause de l'injection du bolus de glucose) sont forcées de passer au dessous de G_b avant de converger vers G_b , et quand elles passent au dessous de G_b , elles ne pourront jamais devenir supérieure à G_b . En d'autres termes, il n'est pas possible pour une solution de converger vers G_b d'en dessus ou d'osciller autour d'elle de n'importe quelle manière.

Preuve :

Prouvons que $G(t) \rightarrow G_b$ si $t \rightarrow \infty$. Si $G(T) < G_b$ pour un certain T , donc puisque $G(t) < G_b$ après T , et puisque $p_5 = G_b$ ce qui veut dire $G(t) < p_5$ ($[G(t) - p_5]^+ = 0$) alors $I(t) \rightarrow I_b$ et $X(t) \rightarrow 0$ (voir proposition 2). Si par contre $G(T) > G_b \forall t > 0$, donc et puisque $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq G_b$, alors $\lim_{t \rightarrow \infty} G(t) = G_b$.

Supposons maintenant que $G(T) > G_b \forall t > 0$: On essayera de trouver une contradiction pour démontrer le théorème.

Puisque l'intégral $\int_0^1 X(s) G(s) ds$ est borné (d'après l'équation (1) en utilisant

$$\int_0^1 X(s) G(s) ds < G(0) - G(t) \leq (G(0) - G_b) e^{-p_1 t}, \text{ alors}$$

$$G_b \int_0^1 X(s) ds \leq \int_0^1 X(s) G(s) ds < +\infty$$

ce qui veut dire que

$$\int_0^1 X(s) ds < +\infty$$

et en intégrant l'équation (2)

$$X(t) = X(t) - X(0) = -p_2 \int_0^1 X(s) ds + p_3 \int_0^1 I(s) - I_b ds \Rightarrow$$

$$X(t) + p_2 \int_0^1 X(s) ds = p_3 \int_0^1 I(s) - I_b ds, \tag{8}$$

Mais puisque $I(0) > I_b$ donc selon la proposition 0, $I(0) > I_b$, et par suite l'intégral à droite est positif donc on peut dire maintenant que

$\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$, d'autre part X peut être intégrée à l'infini, donc $\exists \{t_n\} \rightarrow +\infty$ tel que $X(t_n) \rightarrow 0$ et

$$X(t_n) + p_2 \int_0^{t_n} X(s) ds = p_3 \int_0^{t_n} I(s) - I_b ds,$$

et comme $t_n \rightarrow +\infty$

$$0 + p_2 \int_0^{\infty} X(s) ds = p_3 \int_0^{\infty} I(s) - I_b ds,$$

donc l'intégral à droite est fini puisque celui de gauche l'est.

De plus en faisant tendre t vers ∞ dans l'équation (8), $X(t) \rightarrow 0$ (par contre sa \liminf ne l'est pas toujours).

Notons au passage que le même résultat est obtenu si p_1 est remplacé par une fonction qui tend vers zéro quand t tend vers l'infini.

Dans le cas présent, puisque p_1 est indépendant de t , $G(t) \rightarrow G_b$ au moins de façon exponentielle :

$$\frac{dG(t)}{dt} \leq -p_1 (G(t) - G_b) \Rightarrow G(t) - G_b \leq (G(0) - G_b) e^{-p_1 t}$$

Et cela avec $G(t) > G_b \forall t$, $G(t) \rightarrow G_b$ au moins de façon exponentielle. Cela veut dire que $p_4 [G(t) - p_5]^+ t = p_4 [G(t) - p_5] t$ tend aussi vers 0 exponentiellement ; donc d'après (3) on peut écrire

$$\frac{dI(t)}{dt} \leq -p_6 [I(t) - I_b] + m(t), \text{ avec } 0 \leq m(t) \leq C e^{-kt}, 0 < k < p_1.$$

Cette inégalité implique que $I(t) - I_b \rightarrow 0$ quand $t \rightarrow \infty$, et ceci au moins de façon exponentielle.

En suivant le même raisonnement, et en majorant X par une fonction qui décroît exponentiellement, on déduit que $X(t) \rightarrow 0$ quand $t \rightarrow \infty$ exponentiellement.

Une meilleure estimation des taux de convergence des fonctions X , G et I permettra de trouver une contradiction. Pour cela, on pose $u(t) = G(t) - G_b$, $v(t) = I(t) - I_b$. Il est clair que $u(t) > 0 \forall t$; le modèle devient :

$$\frac{du}{dt} = -p_1 u - X u - X G_b;$$

$$\frac{dX}{dt} = -p_2 X + p_3 v;$$

$$\frac{dv}{dt} = p_4 u - p_6 v;$$

En intégrant les trois équations entre t et ∞ (sachant que les trois équations décroissent vers 0 exponentiellement et sont par suite intégrables) et en notant que $u(\infty) = X(\infty) = v(\infty) = 0$ on obtient :

$$u(t) = p_1 \int_t^{\infty} u(s) ds + \int_t^{\infty} X(s)u(s) ds + G_b \int_t^{\infty} X(s) ds \quad (9)$$

$$X(t) = p_2 \int_t^{\infty} X(s) ds - p_3 \int_t^{\infty} v(s) ds \quad (10)$$

$$v(t) = p_6 \int_t^{\infty} v(s) ds + \int_t^{\infty} s u(s) ds \quad (11)$$

d'après (10) on a

$$p_2 \int_t^{\infty} X(s) ds = X(t) + p_3 \int_t^{\infty} v(s) ds ,$$

tout les termes à droite sont positifs donc :

$$\int_t^{\infty} X(s) ds \geq (p_3 / p_2) \int_t^{\infty} v(s) ds , \quad (12)$$

De la même façon on déduit d'après (11)

$$p_6 \int_t^{\infty} v(s) ds \geq \int_t^{\infty} s u(s) ds$$

mais puisque $s \geq t$, $s u(s) \geq t u(s)$

$$\int_t^{\infty} v(s) ds \geq (t / p_6) \int_t^{\infty} u(s) ds , \quad (13)$$

ce qui veut dire que d'après (12) et (13)

$$\int_t^{\infty} X(s) ds \geq (p_3 t / p_2 p_6) \int_t^{\infty} v(s) ds , \quad (14)$$

Et d'après (11) on a

$$u(t) \geq p_1 \int_t^{\infty} u(s) ds + G_b \int_t^{\infty} X(s) ds ,$$

en utilisant la formule (14) on a

$$u(t) \geq (p_1 + (p_3 t / p_2 p_6) G_b) \int_t^{\infty} u(s) ds .$$

on pose

$$w(t) = \int_t^{\infty} u(s) ds, \quad a = (p_3 G_b / p_2 p_6)$$

la dernière inégalité devient

$$\frac{dw}{dt} \leq - (p_1 + at) w(t)$$

ce qui veut dire que

$$\frac{w'(t)}{w(t)} \leq - (p_1 + at)$$

Et en intégrant on a

$$\log \frac{w(t)}{w(0)} \leq -\left(p_1 t + a \frac{t^2}{2}\right)$$

donc

$$w(t) \leq w(0) e^{-\left(p_1 t + a \frac{t^2}{2}\right)}$$

ce qui veut dire que $w(t) \rightarrow 0$ plus vite que l'exponentielle,

$$\int_t^\infty u(s) ds \leq C e^{-\left(p_1 t + a \frac{t^2}{2}\right)} \Rightarrow \int_t^{2t} u(s) ds \leq C e^{-\left(p_1 t + a \frac{t^2}{2}\right)}$$

et comme u est une fonction décroissante (pour un t suffisamment grand)

$$t u(2t) \leq \int_t^{2t} u(s) ds$$

et par suite

$$u(2t) \leq \frac{1}{t} C e^{-\left(p_1 t + a \frac{t^2}{2}\right)}$$

en posant $r = 2t$, $h = a/2$, et en prenant $t > 1$ on peut écrire $u(r) \leq C_1 e^{-hr^2}$, donc u décroît plus vite que l'exponentielle.

et puisque

$$u(t) \geq G_b \int_t^\infty X(s) ds$$

on a

$$u(t) \geq G_b (p_3 / p_2) \int_t^\infty v(s) ds,$$

par conséquent

$\int_t^\infty v(s) ds \rightarrow 0$ plus vite que l'exponentielle, ce qui veut dire que

$$\int_t^\infty v(s) ds \leq C_2 e^{-ht^2}$$

D'autre part

$$\frac{dv}{dt} \geq -p_6 v(t) \Rightarrow v(t) \geq e^{-p_6 t} v(0) \Rightarrow \int_t^\infty v(s) ds \geq C_2 \frac{v(0)}{p_6} e^{-p_6 t}$$

on conclut que

$$C_3 e^{-p_6 t} \leq \int_t^\infty v(s) ds \leq C_2 e^{-ht^2} :$$

contradiction.

Donc il est clair que $G(t)$ ne peut rester en dessus de G_b tout le temps, et que pour un instant finit t $G(t)$ passe en dessous de G_b .

2.3 Modèle dynamique

Le modèle nommé « modèle dynamique » a été établi par De Gaetano et Arino [3] pour résoudre les problèmes du modèle minimal, en permettant l'estimation simultanée de la sécrétion d'insuline et des paramètres d'absorption du glucose, les solutions du modèle sont positives, bornées, et il est globalement asymptotiquement stable autour de la concentration de pré-injection du glucose et d'insuline dans le sang .

Dans le modèle dynamique, les variables non observables à savoir $X(t)$ ont été enlevé, ce qui a permis de traiter le système de l'insuline glucose couplé, les retards qui sont apparents ont été exprimés explicitement sans recours à une fonction auxiliaire, et sans introduire le terme non autonome en temps. L'hypothèse de linéarité entre l'évolution du taux de sécrétion de l'insuline et du terme $p_4 [G(t) - p_5] +$ par rapport au temps n'a pas aussi pris place dans le modèle dynamique. Cette linéarité obligeait à établir un point d'origine du temps si on voulait utiliser le modèle minimal, ce qui limitait le domaine d'utilisation du modèle à l'IVGTT. Enfin, en évitant d'avoir un modèle non autonome, et en écartant la fonction X , on a éliminé les facteurs contribuant à l'instabilité du modèle. Le modèle s'affiche comme suit :

$$\frac{dG(t)}{dt} = -b_1 G(t) - b_4 I(t) G(t) + b_7, \quad (15)$$

$$G(t) = G_b \quad \forall t \in [-b_5, 0[\quad G(0) = G_b + b_0$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -b_2 I(t) + \frac{b_5}{b_5} \int_{t-b_5}^t G(s) ds, \quad I(0) = I_b + b_3 b_0 \quad (16)$$

Avec :

G [mg/dl] est la concentration du glucose dans le sang ;

G_b [mg/dl] est le glucose de base ;

I [pM] représente l'insulinémie ;

I_b [pM] représente l'insulinémie de base ;

b_0 [mg/dl] est l'augmentation théorique de la concentration du glucose dans le sang par rapport au glucose de base juste après l'injection du bolus de glucose ;

b_1 [min⁻¹] représente le taux de premier ordre de disparition spontanée du glucose ;

b_2 [min⁻¹] représente le taux de premier ordre de disparition de l'insuline ;

b_3 [pM / (mg/dl)] est la première phase d'augmentation de concentration de l'insuline par augmentation de concentration de glucose à l'instant 0 ;

b_4 [min⁻¹ pM⁻¹] est le taux de disparition du glucose par la concentration de l'insuline ;

b_5 [min] représente la période écoulée où la concentration du glucose plasmatique influence la sécrétion de l'insuline ;

b_6 [min⁻¹ pM / (mg/dl)] est la seconde phase d'augmentation de concentration de l'insuline multiplié par le taux de libération d'insuline par (mg/dl) de moyenne de concentration du glucose pendant les b_5 minutes avant l'injection du bolus.

b_7 [(mg/dl) min⁻¹] est la constante représentant l'augmentation de la concentration du glucose dans le sang causée par le glucose de base sécrété par le foie.

2.4 Etude de la stabilité du modèle dynamique.

Les conditions initiales sont traduites physiologiquement par le fait que le sujet doit être vraisemblablement à son état d'équilibre (G_b, I_b) pour au moins b_5 minutes avant l'injection du bolus de glucose. A partir de cet état d'équilibre, les concentrations du glucose et de l'insuline sont supposées s'élever instantanément pour atteindre de nouvelles valeurs déterminées par la quantité du glucose administrée et par la première phase des sécrétions pancréatiques correspondante.

Puisque le modèle traité est une équation différentielle à retards, l'état du système est défini par la concentration actuelle de l'insuline $I(t)$, et l'ensemble des concentrations du glucose à partir de l'instant $(t - b_5)$ jusqu'à l'instant actuel t .

En posant $G_t(s) = G(t + s)$ avec $-b_5 \leq s \leq 0$. On a :

$$\frac{dG(t)}{dt} = -b_1 G(t) - b_4 I(t) G(t) + b_7, \quad (17)$$

$$G(t) = G_b \quad \forall t \in [-b_5, 0[, \quad G(0) = G_b + b_0$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -b_2 I(t) + \frac{b_3}{b_5} \int_{-b_5}^t G(t+s) ds, \quad I(0) = I_b + b_3 b_0. \quad (18)$$

On commence par montrer que le modèle dynamique admet un seul point d'équilibre avec des concentrations positives :

en état d'équilibre

$$0 = -b_1 G^* - b_4 G^* I^* + b_7,$$

$$0 = -b_2 I^* + b_6 G^*.$$

en supposant que le sujet est en équilibre avant le bolus de glucose :

$$b_7 = -b_1 G_b + b_4 G_b I_b,$$

$$\left\{ \begin{array}{l} b_6 = b_2 (I_b/G_b); \\ \text{par suite} \end{array} \right.$$

$$b_4 (I_b/G_b) G^{*2} + b_1 G^* - (b_1 G_b + b_4 G_b I_b) = 0$$

$$\left\{ \begin{array}{l} I_b (G^*/G_b) = I^* \\ \text{et puisque } G^* \geq 0 : \end{array} \right.$$

$$G^* = G_b$$

$$\left\{ \begin{array}{l} I^* = I_b \end{array} \right.$$

donc il existe un seul point d'équilibre avec des concentrations positives.

Pour étudier la stabilité du modèle autour de son point d'équilibre, on montrera que le modèle converge en ce point pour n'importe quelle solution par l'intermédiaire de majorations et de minorations à l'infini.

Pour cela, on doit démontrer d'abord que les solutions sont bornées, puis une suite de proposition nous mènera au résultat.

Proposition 1 :

Les solutions $\{ G(t), I(t) \}$ du modèle dynamique sont positives et bornées.

Preuve :

Puisque G_b, I_b et tous les b_i sont positifs, alors l'équation (17) nous donne que $I(t)$ est positif $\forall t$. Donc et d'après (18), $G(t)$ est positif. De plus :

$$\frac{dG(t)}{dt} = 0 \Leftrightarrow G(t) = b_7 / (b_1 + b_4 I(t)) \leq b_7 / b_1$$

et puisque $G(0) = G_b + b_0$

alors $G(t) \leq \max(G_b + b_0, b_7 / b_1)$ par suite G est bornée.

en majorant $G(t)$ dans l'équation (18) on trouve

$I(t) \leq \max(I_b + b_3 b_0, b_6 b_7 / b_2 b_1)$ donc $I(t)$ est bornée.

Proposition 2 :

Les dérivées des solutions sont bornées.

Preuve :

Evident d'après la proposition 1 et les équations (17) et (18).

Proposition 3 :

Toute suite de points dans l'espace de phase le long d'une solution du modèle admet une sous suite convergente.

Preuve :

La precompactité doit être montrée.

Pour $I(t)$ il suffit de voir que les valeurs de la suite sont réelles dans un ensemble borné (proposition 2) , fermer l'ensemble avec $\{0\}$ et la borne puis utiliser le théorème de Heine-Borel.

Pour G_t les valeurs de la suite sont des fonctions dans C^1 et les propositions 1 et 2 impliquent que la suite est bornée dans un sous ensemble de C^1 (les normes des fonctions et les normes des dérivées sont bornées). Par suite les conditions du théorème d'Arzela-Ascoli sont réalisées et la suite est précompacte.

Corollaire :

L'ensemble ω -limite du modèle est non vide.

Définition :

Soit $F(t) = \{G(t), I(t)\}$ une solution du modèle dont on extrait une sous suite convergente. Notons $F_0 = \{a,b\}$ le point de convergence. Soit $F^*(t) = \{G^*(t), I^*(t)\}$ la solution du modèle à partir de la condition initiale $F_0 = \{a,b\}$.

Lemme:

Il existe une suite $\{T_n\} \rightarrow \infty$ tel que $G(t + T_n) \rightarrow G^*(t), I(t + T_n) \rightarrow I^*(t)$ quand $T_n \rightarrow \infty$.

Proposition 4 :

$\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq b_7/b_1$. De plus, si pour $t_0 \geq 0$ $G(t_0) \leq b_7/b_1$, alors $G(t) \leq b_7/b_1 \forall t > t_0$.

Preuve :

En majorant la solution de G on a :

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} \leq -b_1 G(t) + b_7 &\Rightarrow G(t) \leq e^{-b_1 t} G(0) + b_7 \int_0^t e^{-b_1(t-s)} ds \\ &= e^{-b_1 t} G(0) + b_7/b_1 (1 - e^{-b_1 t}) \end{aligned}$$

donc

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq b_7/b_1.$$

En appliquant l'inégalité pour $t > t_0$ on montre la deuxième partie de la proposition.

Corollaire :

$$G^*(t) \leq b_7/b_1 \quad \forall t.$$

Preuve :

D'après la proposition 4 et le lemme.

Après avoir obtenu une majoration de G^* pour tout couple (G^*, I^*) dans l'ensemble ω -limite, on utilise ce résultat pour obtenir une majoration de I^* .

$$\text{Soit } x = b_6 b_7 / b_1 b_2.$$

Proposition 5 :

$I^* \leq x$. De plus, si pour $t_0 \geq 0$ $I(t_0) \leq x$ et $G(t_0) \leq b_7/b_1$, alors $I(t) \leq x \quad \forall t > t_0$.

Preuve :

$$\frac{dI^*}{dt} = -b_2 I^*(t) + \frac{b_6}{b_5} \int_{-b_5}^t G^*(s) ds \leq -b_2 I^*(t) + \frac{b_6}{b_5} \left(b_5 \frac{b_7}{b_1} \right) \quad \forall t \in \mathbb{R}.$$

Par suite pour un $t_0 \leq t$, sachant que I^* est bornée,

$$I^*(t) \leq e^{-b_2(t-t_0)} I^*(t_0) + \int_{t_0}^t e^{-b_2(t-s)} (b_6 b_7 / b_1) ds$$

donc

$$I^*(t) \leq e^{-b_2(t-t_0)} I^*(t_0) + x (1 - e^{-b_2(t-t_0)}),$$

Si on tend t_0 vers moins l'infini on obtient le premier résultat. Pour le deuxième on utilise

$$I(t) \leq e^{-b_2(t-t_0)} I(t_0) + x (1 - e^{-b_2(t-t_0)})$$

Après avoir majoré I^* pour tout (G^*, I^*) dans l'ensemble ω -limite, on va donner une minoration à G^* .

Proposition 6 :

$G^* \geq b_7/(b_1 + b_4 x)$. De plus, si pour $t_0 \geq 0$ et $\forall t > t_0$, $G(t_0) \geq b_7/(b_1 + b_4 x)$ et $I(t) \leq x$ alors $G(t) \geq b_7/(b_1 + b_4 x) \quad \forall t > t_0$.

Preuve :

$$\frac{dG^*}{dt} = -b_1 G^*(t) - b_4 I^*(t) G^*(t) + b_7,$$

$$\geq -b_1 G^*(t) - b_4 x G^*(t) + b_7, \quad \forall t \in \mathbb{R}.$$

Sachant que G^* est bornée, et en suivant le même raisonnement de la proposition 4 le premier résultat de la proposition 5 est démontré. Le deuxième résultat peut être aussi démontré similairement que proposition 4.

En minorant G^* on peut maintenant minorer I^* .

Soit $\sigma = b_1 b_7 / (b_1^2 b_2 + b_4 b_7 b_6)$.

Proposition 7 :

$I^* \geq \sigma$. De plus, si pour $t_0 \geq 0$ $I(t_0) \geq b_6 \sigma$ et $G(t_0) \geq b_2 \sigma$ alors $I(t) \geq b_6 \sigma \quad \forall t > t_0$.

Preuve :

$$\frac{dI^*}{dt} = -b_2 I^*(t) + \frac{b_6}{b_5} \int_{t-b_5}^t G^*(s) ds$$

$$\Rightarrow \frac{dI^*}{dt} \geq -b_2 I^*(t) + \frac{b_6}{b_5} (b_5 b_2 \sigma)$$

On termine la démonstration de la même manière que les propositions qui ont précédé.

En ayant trouvé une borne inférieure pour I^* , on peut maintenant trouver une borne supérieure pour G^* . Soit $\gamma = b_7 / (b_1 + b_4 b_6 \sigma)$.

Proposition 8 :

$G^*(t) \leq \gamma$. De plus, si pour $t_0 \leq 0$ et $\forall t > t_0$ $G(t_0) \leq \gamma$ et $I(t) \geq b_6 \sigma$, alors $G(t) \leq \gamma \quad \forall t > t_0$.

Preuve :

$$\frac{dG^*}{dt} = -b_1 G^*(t) - b_4 I^*(t) G^*(t) + b_7 \leq (-b_1 + b_4 b_6 \sigma) G^*(t) + b_7$$

en suivant le même raisonnement de la proposition 5 le premier résultat de la proposition 8 est démontré. Le deuxième résultat peut être aussi démontré de façon similaire que la proposition 6.

Donc, on peut remarquer la suite chronologique suivante : si G^* admet une borne supérieure α , alors I^* admet une borne supérieure α / b_2 , par suite I^* admet une borne inférieure $(b_7 / (b_2(b_1 + b_4 \alpha / b_2)))$, enfin G^* admet une borne inférieure $(b_1 + b_4 b_7 / (b_2(b_1 + b_4 \alpha / b_2)))$, De la même manière, si G_0 admet une borne supérieure α , et $I(0)$ est borné.

On peut construire donc deux suites, m_j et M_j , en suivant la méthode citée au dessus.

Proposition 9 :

Soit $\{m_j\}$ et $\{M_j\}$ deux suites représentant respectivement la borne inférieure et supérieure de $G^*(t)$, obtenues en suivant la suite chronologique citée ci-dessus, avec $M_0 = b_7 / b_1$ et $m_0 = b_7 / (b_1 + b_4 b_6 b_7 / b_2 b_1)$. Alors

i) $M_{j+1} = h(M_j), m_{j+1} = h(m_j),$ avec $h(x) = b_7 / (b_1 + b_4 b_7 / (b_2 b_1 + b_4 x))$;

ii) h est décroissante ;

iii) $h(M_{j+1}) \leq h(M_j), h(m_{j+1}) \leq h(m_j)$;

iv) $\{m_j\}$ et $\{M_j\}$ sont bornées ;

Preuve :

i) par calcul direct;

ii) clair ;

iii) d'après ii) et puisque $M_1 < M_0$ et $m_1 > m_0$ par simple calcul ;

iv) puisque h est décroissante et $M_0 > m_0$ alors $M_j > m_j \forall j$ par induction. De ce fait et d'après iii), tous les termes de $\{m_j\}$ et $\{M_j\}$ sont bornés par M_0 et m_0 .

Les deux suites sont monotones et bornées dans \mathbb{R} , donc elles sont convergentes. Le point de convergence de chacune des suites doit être un point fixe de h , donc il faut étudier le nombre de point fixe de h .

Proposition 10 :

h a un seul point fixe.

Preuve :

Soit x un point fixe de h . Alors $x = h(x)$

$$x = b_7 / (b_1 + b_4 b_7 / (b_2 b_1 + b_4 x)) \Rightarrow b_1 b_4 x^2 + b_1^2 b_2 x - b_1 b_2 b_7 = 0.$$

La résolution de cette équation du second degré fournit deux solutions l'une positive, l'autre négative d'où le résultat.

On peut conclure d'après ce qui précède que $\{m_j\}$ et $\{M_j\}$ converge vers la même valeur donc G^* est constante, et que tous les points possibles dans l'ensemble ω -limite partagent la même composante G_t . En insérant cette valeur pour $G^*(t)$ dans le modèle, on obtient une seule valeur de I^* . On conclut que l'ensemble ω -limite ne contient que le seul point (G_b, I_b) . Par suite toutes les solutions convergent vers ce point .

Pour montrer la stabilité, on a besoin de montrer que toutes les solutions restent dans les intervalles $[G_{\min}, G_{\max}]$, $[I_{\min}, I_{\max}]$, on peut trouver des couples de sous intervalles $[m_j, M_j]$, $[(b_6/b_2) m_j, (b_6/b_2) M_j]$ de telle façon que $m_j > G_{\min}$, $M_j < G_{\max}$, $(b_6/b_2) m_j > I_{\min}$, $(b_6/b_2) M_j < I_{\max}$ en répétant la suite chronologique et sachant que les suites convergent vers le même point. Une fois $G(t_0)$ dans $[m_j, M_j]$ et $I(t_0)$ dans $[(b_6/b_2) m_j, (b_6/b_2) M_j]$

$m_j, (b_6/b_2) M_j]$ la solution restera dans ces intervalles pour tout $t > t_0$. Donc le système est stable, et puisqu'il est convergent, il est asymptotiquement stable.

Chapitre 3

Traitement numérique

3.1 Introduction

Après avoir exposé dans les chapitres précédents le système de régulation de la glycémie ainsi qu'une étude théorique du modèle minimal, on va dans ce troisième chapitre se pencher sur la résolution numérique du modèle ce qui permettra de prédire les résultats du test de tolérance au glucose par voie intraveineuse, l'étude numérique se fera premièrement en traitant les deux premières équations du système découplé de la troisième comme il a été proposé par l'auteur du modèle, puis on traitera les trois équations simultanément et les difficultés qui s'opposeront à cela. On présentera d'abord les résultats de références du test ainsi que les paramètres qui vont être utilisés dans l'étude numérique qui suivra.

3.2 Résultats de références de l'IVGTT

Les résultats réels de l'IVGTT montrent que l'allure des courbes qui représentent les changements de la glycémie et de l'insulinémie durant le test varie selon deux facteurs essentiels : la sensibilité à l'insuline et le poids du sujet. Les figures 2-3 comportent les résultats du test représentant [4] :

Groupe 1 : Constitué de sujets minces qui ont une bonne sensibilité à l'insuline.

Groupe 2 : Constitué de sujets minces qui ont une faible sensibilité à l'insuline.

Groupe 3 : Constitué de sujets obèses qui ont une bonne sensibilité à l'insuline.

Groupe 4 : Constitué de sujets obèses qui ont une faible sensibilité à l'insuline. (voir figure -2-, -3-)

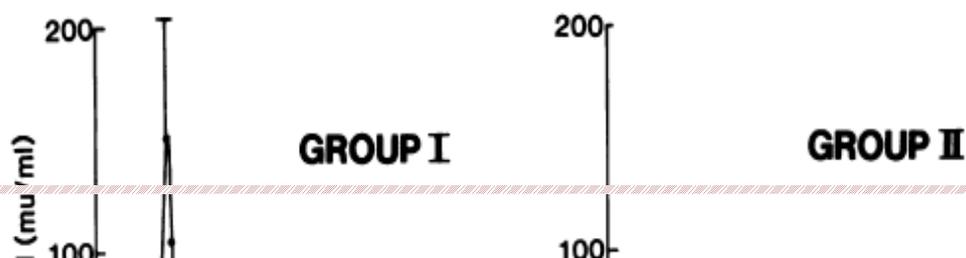


Figure-2-

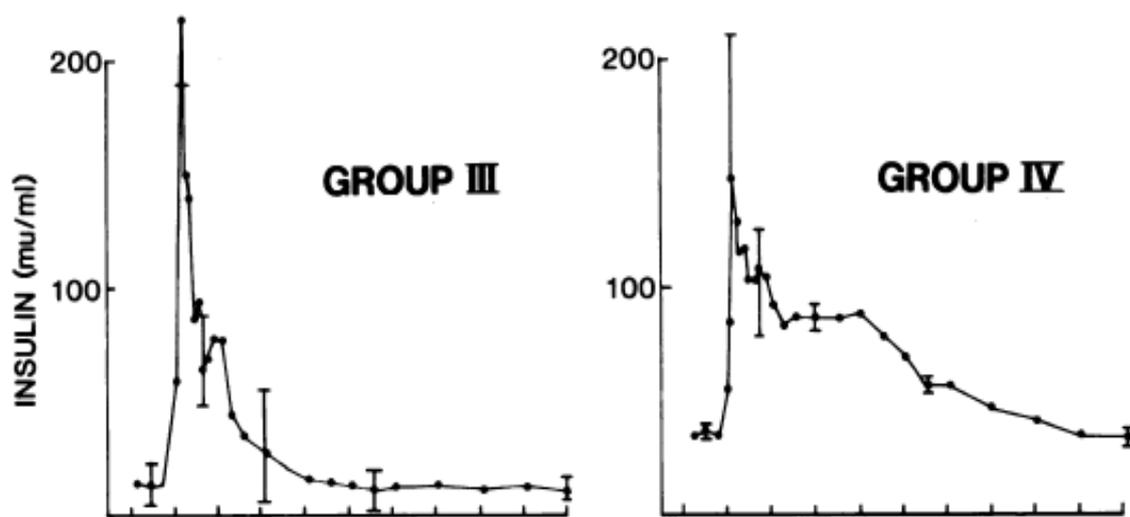
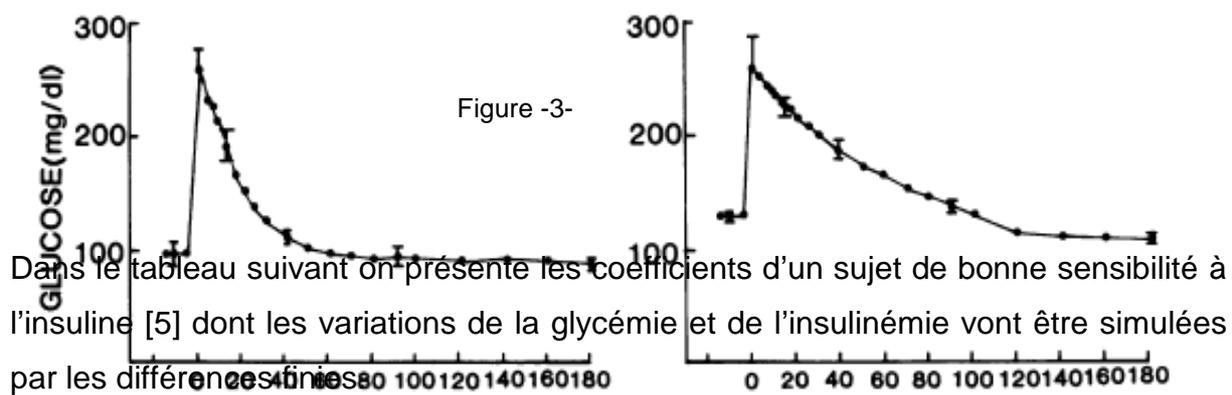


Figure -3-



Dans le tableau suivant on présente les coefficients d'un sujet de bonne sensibilité à l'insuline [5] dont les variations de la glycémie et de l'insulinémie vont être simulées par les différences

Paramètres	valeurs
p ₀	291.2000
p ₁	0.0317
p ₂	4.9200 10 ⁻⁰⁶
p ₃	0.0123
p ₄	0.0039
p ₅	79.0353
p ₆	0.2659
p ₇	364.8000
G _b	60.0000
I _b	7.0000

3.3 Résolution numérique du modèle minimal

3.3.1 Traitement par θ schéma

a- Première approche

On commence par traiter le système comme l'a considéré son auteur, c'est-à-dire traiter les deux équations ((1) , (2)) et l'équation (3) découplées. Une comparaison sera ensuite donnée entre le traitement des équations couplés et découplés.

$$\text{On pose } u(t) = \begin{pmatrix} G(t) \\ X(t) \end{pmatrix}, \quad u'(t) = \begin{pmatrix} G'(t) \\ X'(t) \end{pmatrix}, \quad f(u(t)) = \begin{pmatrix} - [p_1 + X(t)] G(t) + p_1 G_b \\ - p_2 X(t) + p_3 [I(t) - I_b] \end{pmatrix} \quad u_n$$

$$= \begin{pmatrix} G_n \\ X_n \end{pmatrix}$$

Le système ((1) , (2)) est équivalent à $u'(t) = f(u(t))$,

On linéarise la fonction $f(u_n)$ autour du point $a = (G_b, 0)^t$ en utilisant un développement de Taylor d'ordre 1.

$$f(u_n) \approx f(a) + J_f(a) (u_n - a);$$

La linéarisation donne :

$$f(u_n) \approx \begin{pmatrix} -p_1 & -G_b \\ 0 & -p_2 \end{pmatrix} u_n + \begin{pmatrix} p_1 G_b \\ p_3 (I_n - I_b) \end{pmatrix}$$

$$\text{On pose } D_1 = \begin{pmatrix} -p_1 & -G_b \\ 0 & -p_2 \end{pmatrix} \text{ et } b_n = \begin{pmatrix} p_1 G_b \\ p_3 (I_n - I_b) \end{pmatrix}$$

Et en utilisant la méthode d'Euler explicite :

$$\frac{u_{n+1} - u_n}{h} = D_1 u_n + b_n;$$

On applique le θ schéma à la formule ci-dessus :

$$\frac{u_{n+1} - u_n}{h} = D_1 (\theta u_{n+1} + (1-\theta) u_n) + \theta b_{n+1} + (1-\theta) b_n$$

donc

$$(I - h \theta D_1) u_{n+1} = (I + h D_1 - h \theta D_1) u_n + h(\theta b_{n+1} + (1-\theta) b_n)$$

On pose $A_1 = (I - h \theta D_1)$

$$\text{Avec } A_1 = \begin{pmatrix} a & b \\ 0 & c \end{pmatrix} \text{ et } a = 1 + h \theta p_1, b = h \theta G_b, c = 1 + h \theta p_2$$

Le système devient

$$A_1 u_{n+1} = \begin{pmatrix} a - h p_1 & b - h G_b \\ 0 & c - h p_2 \end{pmatrix} u_n + h \begin{pmatrix} p_1 G_b \\ p_3 \theta I_{n+1} + p_3 (1-\theta) I_n - p_3 I_b \end{pmatrix} \quad (S1)$$

La matrice A_1 étant une matrice on peut utiliser la méthode de remonté pour déduire la valeur de u_{n+1} si on connaît I_{n+1} et cela pour chaque itération. On résout l'équation (3) par le schéma d'Euler explicite, on aura donc :

$$\frac{I_{n+1} - I_n}{h} = -p_6 I_n + p_6 I_b + p_4 [G_n - p_5]^+ t_n$$

$$\text{Par suite } I_{n+1} = (1 - h p_6) I_n + h p_6 I_b + h p_4 [G_n - p_5]^+ n h$$

On calcule I_{n+1} pour chaque pas en prenant comme condition initiale $I_0 = p_7 + I_b$, puis en prenant $G_0 = p_0$ et $X_0 = 0$ on pourra calculer le deuxième terme Z_n de l'équation linéaire $A_1 u_{n+1} = Z_n$ et cela pour chaque pas avec

$$Z_n = \begin{pmatrix} a - h p_1 & b - h G_b \\ 0 & c - h p_2 \end{pmatrix} u_n + h \begin{pmatrix} p_1 G_b \\ p_3 \theta I_{n+1} + p_3 (1-\theta) I_n - p_3 I_b \end{pmatrix}$$

Enfin on déduit les valeur de G_{n+1} et X_{n+1} .

Il est clair qu'on ne peut pas en suivant cette démarche, utiliser une méthode implicite pour résoudre le système découplé.

Les figures ci-dessous montrent la simulation des changements de glycémie, d'insulinémie et de la fonction auxiliaire X pour un pas de $h=0.5$, et pour différentes

valeurs de θ à savoir $\theta=0$ schéma d'Euler explicite, $\theta=0.5$ schéma de Crank Nicholson et $\theta=1$ schéma d'Euler implicite.(on rappelle que la fonction I est toujours calculée par la méthode d'Euler explicite)

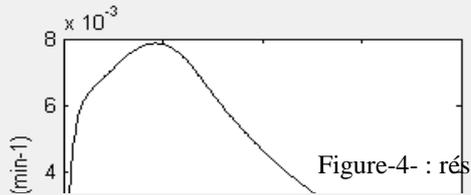
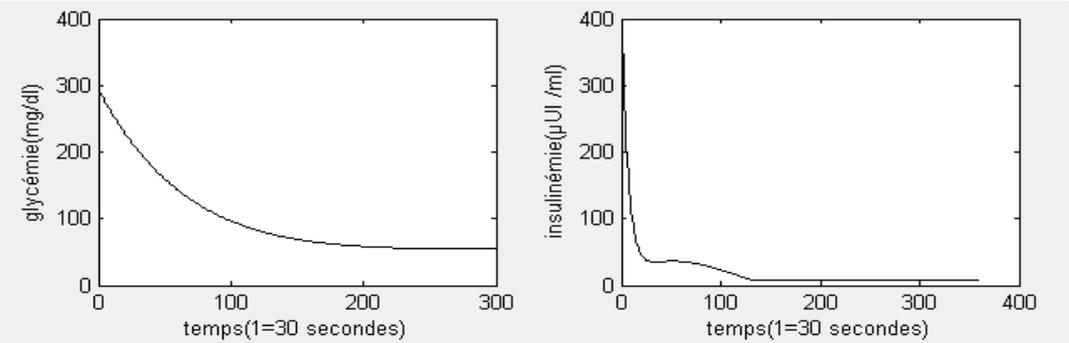


Figure-4- : résultat pour $\theta=0$

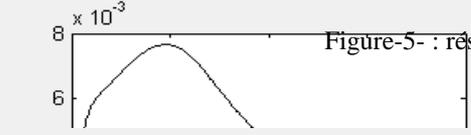
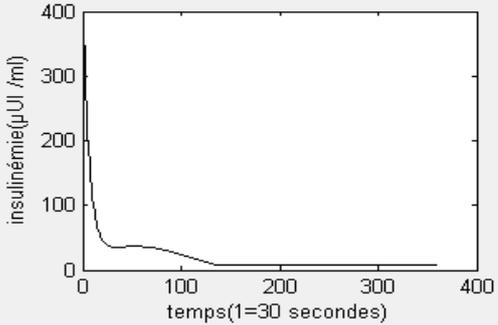
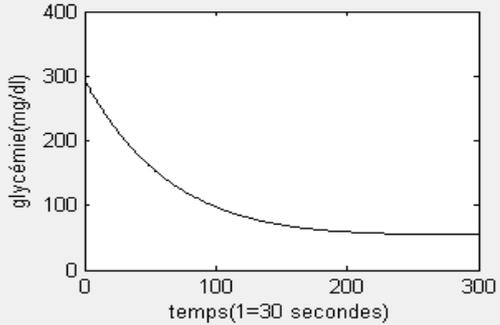
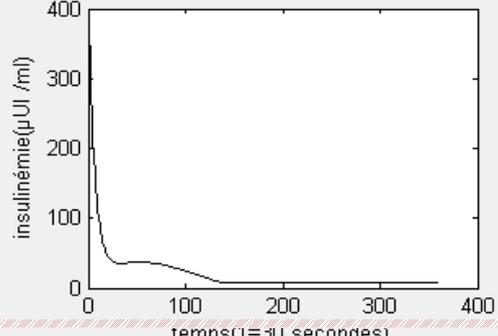
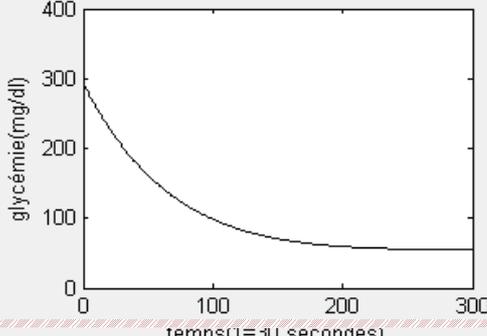


Figure-5- : résultat pour $\theta=0.5$



$\times 10^{-3}$

Figure-6- : résultat pour $\theta=1$

b-Deuxième approche (couplage du système)

Dans tout ce qui suit, quelque soit la fonction g , $[g]^+ = g$ si $G(t) > p_5$ et 0 sinon.

La méthode suivante commence par une linéarisation de tout le système autour de son point de stabilité $(G_b, 0, I_b)$ en utilisant un développement de Taylor d'ordre 1 [9]

$$\text{On pose } U(t) = \begin{pmatrix} G(t) \\ X(t) \\ I(t) \end{pmatrix}, U_n = \begin{pmatrix} G_n \\ X_n \\ I_n \end{pmatrix}, F(U(t)) \approx \begin{pmatrix} -[p_1 + X(t)] G(t) + p_1 G_b \\ -p_2 X(t) + p_3 [I(t) - I_b] \\ p_4 [G(t) - p_5]^+ t - p_6 [I(t) - I_b] \end{pmatrix}$$

Le système est équivalent à $U'(t) = F(U(t))$,

$$F(U_n) = \begin{pmatrix} -p_1 & -G_b & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 \\ p_4 t_n & 0 & -p_6 \end{pmatrix} U_n + \begin{pmatrix} p_1 G_b \\ -p_3 I_b \\ p_6 I_b - [p_4 t_n]^+ G_b \end{pmatrix}$$

$$\text{On pose } D_2 = \begin{pmatrix} -p_1 & -G_b & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 \\ p_4 t_n & 0 & -p_6 \end{pmatrix} \text{ et } b_n = \begin{pmatrix} p_1 G_b \\ -p_3 I_b \\ p_6 I_b - [p_4 t_n]^+ G_b \end{pmatrix}$$

En suivant l'enchaînement de la méthode précédente le θ schéma appliqué à l'équation linéaire donne :

$$(I - h \theta D_2) U_{n+1} = (I + h D_2 - h \theta D_2) U_n + h(\theta b_{n+1} + (1 - \theta) b_n)$$

$$A_2 = (I - h \theta D_2)$$

$$\text{Donc } A_2 = \begin{pmatrix} a & b & 0 \\ 0 & c & d \\ e & 0 & f \end{pmatrix}$$

$$\text{avec } a=1 + h \theta p_1, b=h \theta G_b, c=1 + h \theta p_2, d=-h \theta p_3, e=-h \theta p_4 t_n, f=1 + h \theta p_6$$

afin de pouvoir utiliser l'algorithme du gradient conjugué pour résoudre l'équation linéaire ci-dessus, les conditions de l'algorithme doivent être réalisées à savoir la symétrie définie positivité de la matrice du système, on pose donc $C = {}^t A_2 A_2$

Le système peut s'écrire alors comme suit :

$$C U_{n+1} = {}^t A_2 ((I + h D_2 - h \theta D_2) U_n + h(\theta b_{n+1} + (1 - \theta) b_n))$$

$$\text{avec } C = \begin{pmatrix} a^2 + e^2 & ab & ef \\ ba & b^2 + c^2 & cd \\ fe & dc & d^2 + f^2 \end{pmatrix}$$

On calcule le deuxième membre Z de l'équation ci-dessus définit par

$Z = {}^t A_2 ((I + h D_2 - h \theta D_2) U_n + h h(\theta b_{n+1} + (1 - \theta) b_n))$ pour chaque pas, on détermine la solution chaque fois en utilisant l'algorithme du gradient conjugué. On prend $I_0 = p_7 + I_b$, $G_0 = p_0$ et $X_0 = 0$.

Le seul problème qui reste posé après cette étude est la valeur des termes qui valent 0 si $G(t) < p_5$. Le traitement des trois équations simultanément peut nous donner des solutions $G_n < p_5$ alors que lors des itérations ces termes là ne valaient pas 0.

Devant la difficulté de prédire si G_n serait inférieur à p_5 après chaque itération, on effectue une approximation pour remédier à ce problème. Puisqu'on sait que $G(t)$ décroît jusqu'à devenir inférieur à p_5 puis se stabilisent autour de G_b qui est inférieur à p_5 (condition nécessaire à la stabilité du modèle) alors on peut réduire ces termes à 0 lors de la première valeur $G_n < p_5$.

La figure -7- représente une comparaison entre les résultats de l'approche précédente et de celle-ci pour $\theta = 0$.

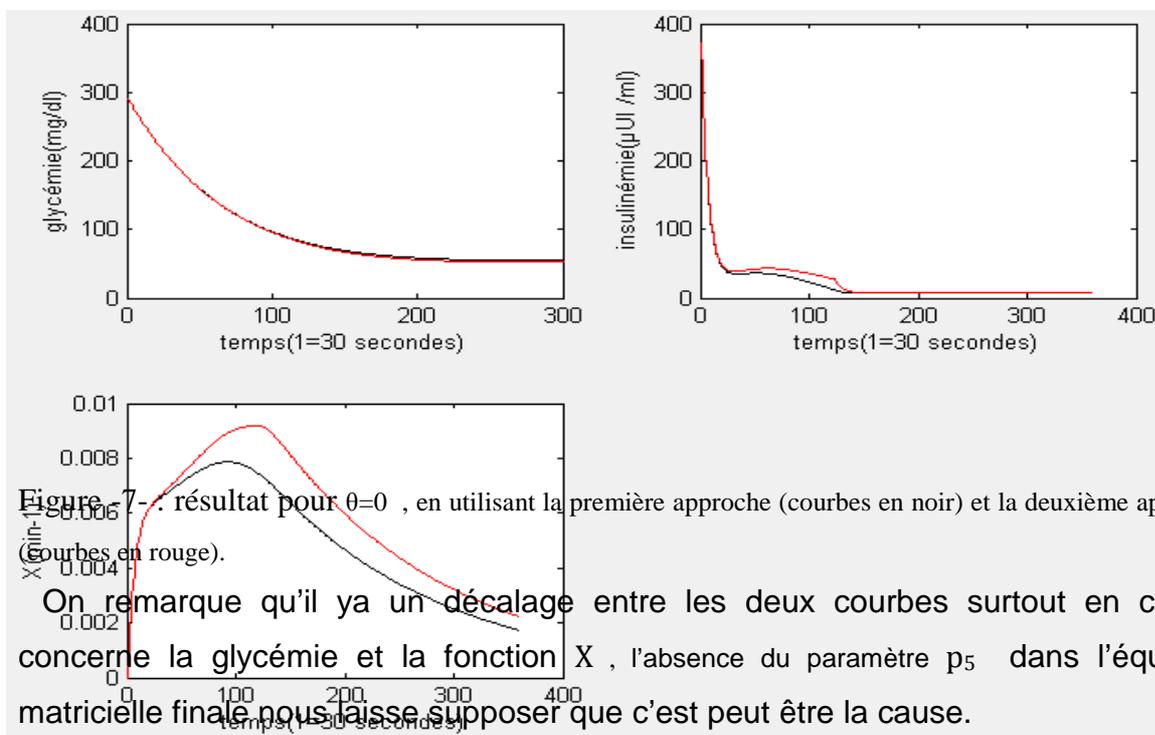


Figure 7- : résultat pour $\theta = 0$, en utilisant la première approche (courbes en noir) et la deuxième approche (courbes en rouge).

On remarque qu'il ya un décalage entre les deux courbes surtout en ce qui concerne la glycémie et la fonction X, l'absence du paramètre p_5 dans l'équation matricielle finale nous laisse supposer que c'est peut être la cause.

c-Troisième approche

Dans ce cas le système va être traité séparément avant de combiner ses équations à nouveau pour résoudre un système linéaire.

En écrivant le système (S1) en une forme non matricielle, et en appliquant le θ schéma sur l'équation (3) on arrive à la forme :

$$\begin{cases} a G_{n+1} + b X_{n+1} = (a - h p_1) G_n + (b - h G_b) X_n + h p_1 G_b \\ c X_{n+1} - h \theta p_3 I_{n+1} = (c - h p_2) X_n + h p_3 (1 - \theta) I_n - h p_3 I_b \\ (1 + h \theta p_6) I_{n+1} - [h \theta p_4 (n+1)h]^+ G_{n+1} = (1 - h p_6 + h \theta p_6) I_n + [h (1 - \theta) (p_4 n h)]^+ G_n \\ - h [\theta p_4 p_5 h]^+ - h [p_4 p_5 n h]^+ + h p_6 I_b \end{cases}$$

On écrit le système sous forme matricielle

$$\begin{pmatrix} a & b & 0 \\ 0 & c & -h\theta p_3 \\ - [h \theta p_4 (n+1)h]^+ & 0 & (1 + h \theta p_6) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} G_{n+1} \\ X_{n+1} \\ I_{n+1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (a - h p_1) & (b - h G_b) & 0 \\ 0 & (c - h p_2) & h p_3 (1 - \theta) \\ [h (1 - \theta) (p_4 n h)]^+ & 0 & (1 - h p_6 + h \theta p_6) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} G_n \\ X_n \\ I_n \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} h p_1 G_b \\ - h p_3 I_b \\ - h [\theta p_4 p_5 h]^+ - h [p_4 p_5 n h]^+ + h p_6 I_b \end{pmatrix}$$

On pose $A_3 = \begin{pmatrix} a & b & 0 \\ 0 & c & -h\theta p_3 \\ - [h \theta p_4 (n+1)h]^+ & 0 & (1 + h \theta p_6) \end{pmatrix}$

$B = {}^t A_3 A_3$

$$D_3 = \begin{pmatrix} (a - h p_1) & (b - h G_b) & 0 \\ 0 & (c - h p_2) & h p_3 (1 - \theta) \\ [h (1 - \theta) (p_4 n h)]^+ & 0 & (1 - h p_6 + h \theta p_6) \end{pmatrix}$$

$$b_{n3} = \begin{pmatrix} h p_1 G_b \\ - h p_3 I_b \\ - h [\theta p_4 p_5 h]^+ - h [p_4 p_5 n h]^+ + h p_6 I_b \end{pmatrix}$$

On utilise l'algorithme du gradient conjugué pour résoudre l'équation $B U_{n+1} = Z_n$

avec $Z_n = {}^t A (D_3 U_n + b_{n3})$. Le problème des termes qui valent 0 si $G(t) < p_5$ se résout de la même manière citée dans la partie b-.

Les figures -8-, -9-, -10- présentent les résultats obtenues pour différentes valeurs de θ .

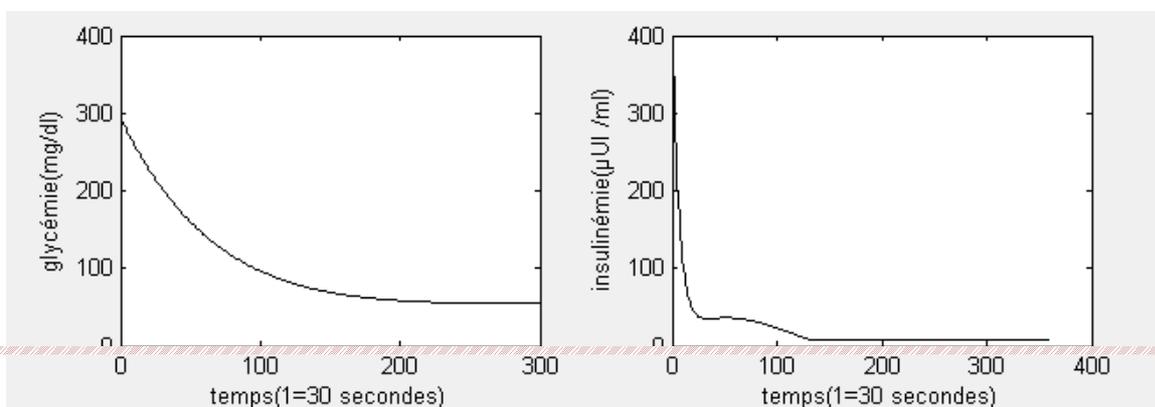


Figure-8- : résultats pour $\theta=0$

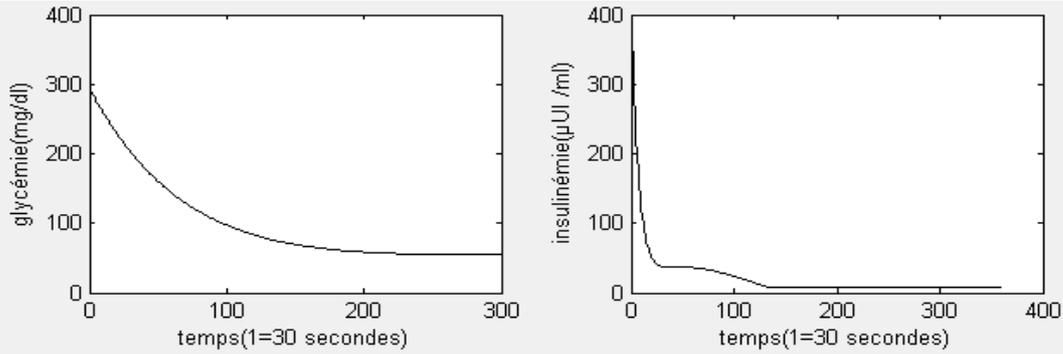


Figure-9- : résultats pour $\theta=0.5$

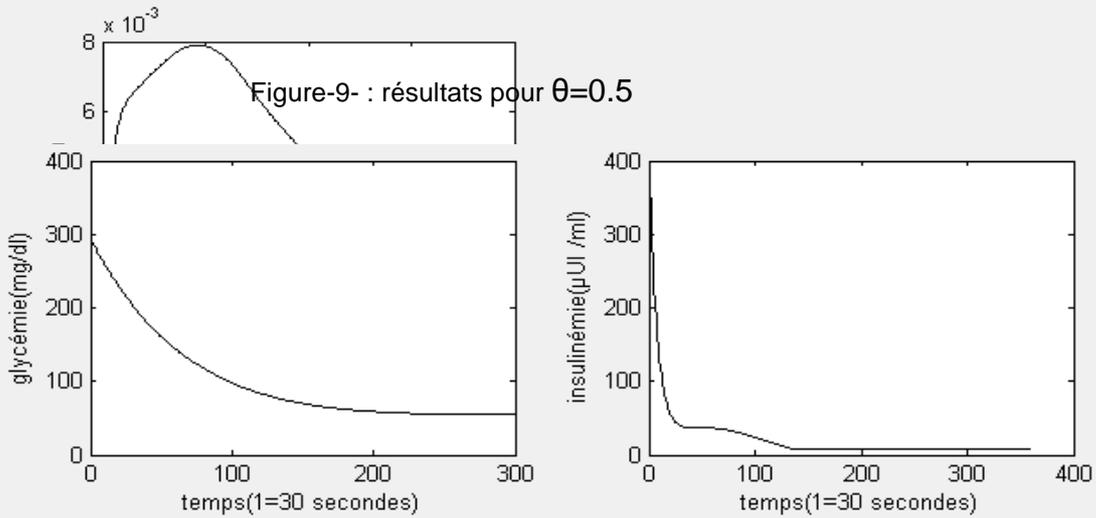
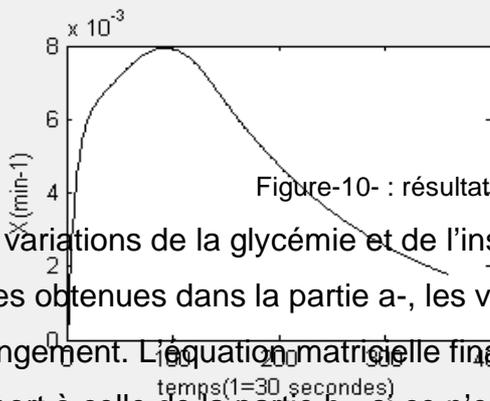


Figure-10- : résultats pour $\theta=1$



Les variations de la glycémie et de l'insulimémie sont pratiquement identiques à celles obtenues dans la partie a-, les variations de la fonction X ont connu un léger changement. L'équation matricielle finale ne connut pas un grand changement par rapport à celle de la partie b-, si ce n'est l'apparition du paramètre p_5 absent lors de l'approche précédente, ce qui renforce l'hypothèse de la partie b-.

3.3.2 Traitement par la méthode d'Adams Bashfort

On effectue la même démarche de la troisième approche sauf que cette fois on utilisera à chaque fois au lieu du θ schéma la méthode d'Adams Bashfort. Puisque c'est une méthode multi-pas on aura besoin d'une valeur autre que la condition initiale, on peut la calculer à l'aide d'une méthode explicite à un pas ou la prendre des résultats de la méthode précédente.

Le schéma d'Adams Bashfort se présente comme suit :

$$U_{i+1} = U_i + (h/2)(-F_{i-1} + 3F_i)$$

En suivant les mêmes démarches de la troisième approche on arrive à au système suivant suivante :

$$\begin{aligned} G_{n+1} &= (1 - (3/2)hp_1) G_n + (1 - (3/2)hG_b) X_n + (h/2) p_1 G_{n-1} + (h/2) G_b X_{n-1} + hp_1 G_b \\ X_{n+1} &= (1 - (3/2)hp_2) X_n + (h/2) p_1 X_{n-1} + (3/2)h p_3 I_n - (h/2) p_3 I_{n-1} - h p_3 I_b \\ I_{n+1} &= (1 - (3/2)hp_6) I_n + (h/2) p_6 I_{n-1} + (h/2) [3h p_4 n]^+ G_n \\ &\quad - (h/2) [h p_4 (n-1)]^+ G_{n-1} + (h/2) [p_5 p_4 h (-2n-1)]^+ + h p_6 I_b \end{aligned}$$

Le système est équivalent à l'équation matricielle suivante:

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} G_{n+1} \\ X_{n+1} \\ I_{n+1} \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} (1 - (\frac{3}{2})h p_1) & (1 - \frac{3}{2})h G_b & 0 \\ 0 & (1 - (\frac{3}{2})h p_2) & (\frac{3}{2})h p_3 \\ [(\frac{h}{2}) 3 p_4 n h]^+ & 0 & (1 - (\frac{3}{2})h p_6) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} G_n \\ X_n \\ I_n \end{pmatrix} \\ &+ \begin{pmatrix} (h/2)p_1 & (h/2) G_b & 0 \\ 0 & (h/2) p_2 & -(h/2) p_3 \\ [-\frac{h}{2}) p_4 (n-1) h]^+ & 0 & (h/2) p_6 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} G_{n-1} \\ X_{n-1} \\ I_{n-1} \end{pmatrix} \\ &+ \begin{pmatrix} h p_1 G_b \\ -h p_3 I_b \\ (h/2)[p_4 p_5 h(-2n-1)]^+ + h p_6 I_b \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Ci-dessous les résultats obtenus pour cette méthode. (Figure -11-)

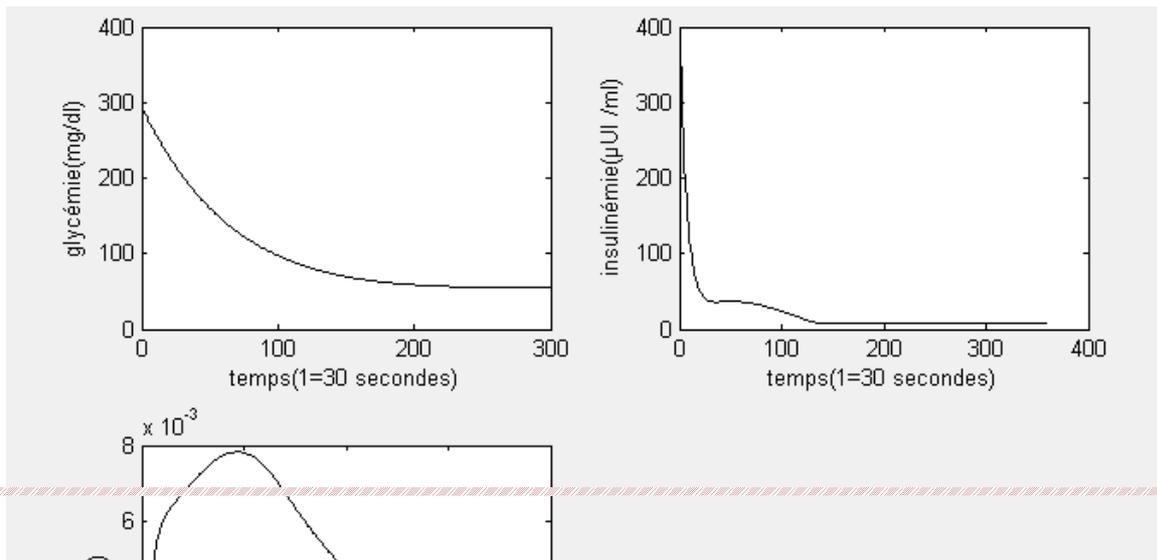


Figure-11-

Les résultats sont semblables à ce qui précède.

3.3.3 Traitement par la méthode de Gear

On conclut cette étude numérique par une méthode implicite multi- pas, méthode de Gear.

On effectue la même démarche de la méthode précédente en utilisant le schéma de Gear au lieu d'Adams Bashfort

Schéma de Gear : $\frac{3u_{n+1} - 4u_n + u_{n-1}}{2h} = F_{n+1}$

L'équation matricielle finale est :

$$\begin{pmatrix} (3 + 2h p_1) & 2h G_b & 0 \\ 0 & (3 + 2h p_2) & -2h p_3 \\ -2[h^2 (p_4 (n+1))]^+ & 0 & (3 + 2h p_6) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} G_{n+1} \\ X_{n+1} \\ I_{n+1} \end{pmatrix} = 4 \begin{pmatrix} G_n \\ X_n \\ I_n \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} G_{n-1} \\ X_{n-1} \\ I_{n-1} \end{pmatrix} + 2 \begin{pmatrix} h p_1 G_b \\ -h p_3 I_b \\ [p_4 p_5 h^2 (n+1)]^+ + h p_6 I_b \end{pmatrix}$$

On résout le système par la méthode du gradient conjugué en multipliant par le transposé de la matrice du système.

On a les mêmes résultats.(voir figure -12-)

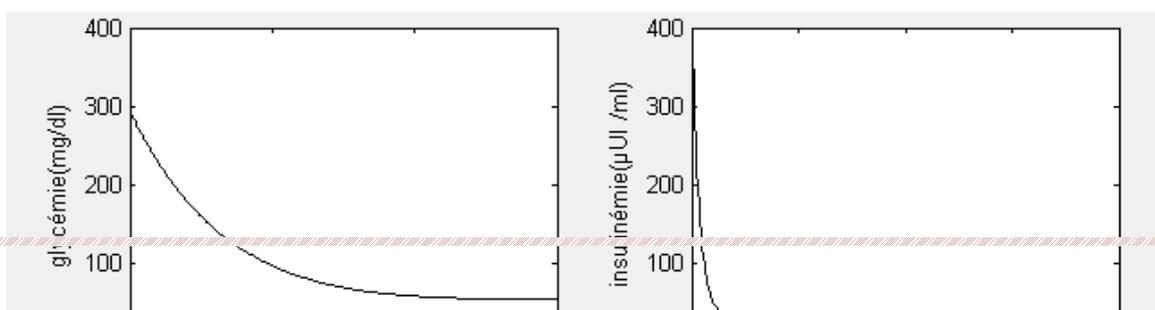


Figure-12-

3.4 Conclusion

Les trois approches abordées lors de l'étude numérique par le θ schéma montrent que dans le cas du découplage du système, on peut contrôler le terme $[G(t) - p_5]^+$ dans l'équation (3). La deuxième approche traitant les trois équations simultanément, donne un décalage considérable en terme de résultats par rapport à la première. La troisième peut être située entre les deux approches et donne des résultats similaires au premier traitement, tout en résolvant les trois équations couplées, elle est parfaitement compatible avec l'étude numérique par θ schéma, et même avec d'autres méthodes explicites et implicites multi-pas. Elle présente donc beaucoup d'avantages par rapport au premier processus, néanmoins, elle nous oblige à une approximation de plus non nécessaire si on utilise la première approche, on marque que cette approximation n'apparaît presque pas en terme de résultats.

Annexes

Script des méthodes utilisées dans le chapitre 3 Traitement par θ schéma

a- Première approche

```
p0=input('Donnez p0  ')
p1=input('Donnez p1  ')
p2=input('Donnez p2  ')
p3=input('Donnez p3  ')
p4=input('Donnez p4  ')
p5=input('Donnez p5  ')
p6=input('Donnez p6  ')
p7=input('Donnez p7  ')
Gba=input('Donnez Gb  ')
Iba=input('Donnez Ib  ')
tetha=input('Donnez theta  ')
```

```

h=input('Donnez le pas de temps')
n=input('Donnez n')

a=1+h*tetha*p1
b=h*tetha*Gb
c=1+h*tetha*p2
A=[a b;0 c]

D=[-X0-p1 -Gb;0 -p2]

G=G0
X=X0
I=I0

for i=1:n
    if(G(i)>p5)
        I(i+1)=((1-h*p6)*I(i)+h*(p6*Ib+p4*(G(i)-p5)*i*h));
    else
        I(i+1)=((1-h*p6)*I(i)+h*p6*Ib);
    end
    Y=(A+h*D)*[G(i);X(i)]+h*(tetha*[p1*Gb;p3*(I(i+1)-Ib)]+(1-
tetha)*[p1*Gb;p3*(I(i)-Ib)]);
    X(i+1)=Y(2)/c;
    G(i+1)=(Y(1)-b*X(i+1))/a;

end;
G
X
I

```

b-Deuxième approche

```

p0=input('Donnez p0 ')
p1=input('Donnez p1 ')
p2=input('Donnez p2 ')
p3=input('Donnez p3 ')
p4=input('Donnez p4 ')
p5=input('Donnez p5 ')
p6=input('Donnez p6 ')
p7=input('Donnez p7 ')
Gba=input('Donnez Gb ')
Iba=input('Donnez Ib ')
tetha=input('Donnez theta ')
h=input('Donnez le pas de temps')
n=input('Donnez n')
a=1+h*tetha*(X0+p1)
b=h*tetha*Gb
c=1+h*tetha*p2
d=-h*tetha*p3
f=1+h*tetha*p6

eps=1e-8;
maxI=1000;
G=G0
X=X0
I=I0
x=[G;X;I]
for i=1:(n-1)
    if(G(i)>p5)

```

```

e=-h*tetha*p4*i*h;
D=[-X0-p1 -Gb 0;0 -p2 p3;p4*i*h 0 -p6];
C=[e^2+a^2,a*b,e*f;b*a,b^2+c^2,c*d;f*e,d*c,d^2+f^2];
l=[p1*Gb+G0*X0;-p3*Ib;p6*Ib-(tetha*p4*Gb*h)-(p4*Gb*i*h)];

```

```
A=[a,b,0;0,c,d;e,0,f];
```

```
else
```

```
e=0;
```

```
D=[-X0-p1 -Gb 0;0 -p2 p3;0 0 -p6];
C=[a^2,a*b,0;b*a,b^2+c^2,c*d;0,d*c,d^2+f^2];
l=[p1*Gb;-p3*Ib;p6*Ib];
```

```
A=[a,b,0;0,c,d;e,0,f];
```

```
end
```

```
Y=(A')*((A+h*D)*x+h*l);
```

```
r=Y-C*x;
```

```
v=r;
```

```
alpha=r'*r;
```

```
iter=0;
```

```
while(norm(r)>eps)
```

```
u=C*v;
```

```
t=alpha/(u'*v);
```

```
x=x+t*v;
```

```
r=r-t*u;
```

```
beta=r'*r;
```

```
v=r+beta/alpha*v;
```

```
alpha=beta;
```

```
iter=iter+1;
```

```
if(iter==maxI)
```

```
break;
```

```
end;
```

```
end
```

```
G=[G,x(1)];
```

```
X=[X,x(2)];
```

```
I=[I,x(3)];
```

```
end;
```

```
G
```

```
X
```

```
I
```

c-Troisième approche

```
p0=input('Donnez p0 ');
```

```
p1=input('Donnez p1 ');
```

```
p2=input('Donnez p2 ');
```

```
p3=input('Donnez p3 ');
```

```
p4=input('Donnez p4 ');
```

```
p5=input('Donnez p5 ');
```

```
p6=input('Donnez p6 ');
```

```
p7=input('Donnez p7 ');
```

```
Gba=input('Donnez Gb ');
```

```
Iba=input('Donnez Ib ');
```

```
tetha=input('Donnez theta ');
```

```
h=input('Donnez le pas de temps');
```

```
n=input('Donnez n');
```

```

a=1+h*tetha*p1
b=h*tetha*Gb
c=1+h*tetha*p2
eps=1e-8;
maxI=1000;
x=[G;X;I]

for i=1:(n-1)
    if(G(i)>p5)
        A=[a b 0;0 c -h*tetha*p3;-(h*tetha*p4*(i+1)*h) 0 1+h*tetha*p6];

        y=(A')*([a-h*p1 b-h*Gb 0;0 c-h*p2 h*p3*(1-tetha);h*(1-tetha)*p4*i*h 0 1-
h*p6+h*tetha*p6]*x+[h*p1*Gb;-h*p3*Ib;-h*(tetha*p4*p5*h)-
h*(p4*p5*i*h)+h*p6*Ib]);
        A=(A')*A;
    else

        A=[a b 0;0 c -h*tetha*p3;0 0 1+h*tetha*p6];

        y=(A')*([a-h*p1 b-h*Gb 0;0 c-h*p2 h*p3*(1-tetha);0 0 1-
h*p6+h*tetha*p6]*x+[h*p1*Gb;-h*p3*Ib;h*p6*Ib]);
        A=(A')*A;
    end
    r=y-A*x;
v=r;
alpha=r'*r;
iter=0;
while(norm(r)>eps)
u=A*v;
t=alpha/(u'*v);
x=x+t*v;
r=r-t*u;
beta=r'*r;
v=r+beta/alpha*v;
alpha=beta;
iter=iter+1;
if(iter==maxI)

    break;
end;
end;

G=[G,x(1)];
X=[X,x(2)];
I=[I,x(3)];
end;
G
X
I

```

Traitement par la méthode d'Adams Blashfort

```

p0=input('Donnez p0 ');
p1=input('Donnez p1 ');
p2=input('Donnez p2 ');
p3=input('Donnez p3 ');
p4=input('Donnez p4 ');
p5=input('Donnez p5 ');
p6=input('Donnez p6 ');
p7=input('Donnez p7 ');

```

```

Gba=input('Donnez Gb  ')
Iba=input('Donnez Ib  ')
tetha=input('Donnez theta  ')
h=input('Donnez le pas de temps')
n=input('Donnez n')

G=[G0,287.5519]
X=[X0,0.0008]
I=[I0,323.5067]

for i=2:n-1

    if(G(i)>p5)
        M=[1-(3/2)*h*p1 1-(3/2)*h*Gb 0;0 1-(3/2)*h*p2 1.5*h*p3;0.5*h*(3*p4*i*h)
0 1-(3/2)*h*p6];
        N=[0.5*h*p1 0.5*h*Gb 0;0 0.5*h*p2 -0.5*h*p3;-0.5*h*(p4*(i-1)*h) 0
0.5*h*p6];
        b=[h*p1*Gb;-h*p3*Ib;0.5*h*(p4*p5*h*(-2*i-1))+h*p6*Ib];
        y=M*[G(i);X(i);I(i)]+N*[G(i-1);X(i-1);I(i-1)]+b

    else
        M=[1-(3/2)*h*p1 1-(3/2)*h*Gb 0;0 1-(3/2)*h*p2 1.5*h*p3;0 0 1-
(3/2)*h*p6];
        N=[0.5*h*p1 0.5*h*Gb 0;0 0.5*h*p2 -0.5*h*p3;0 0 0.5*h*p6];
        b=[h*p1*Gb;-h*p3*Ib;h*p6*Ib];
        y=M*[G(i);X(i);I(i)]+N*[G(i-1);X(i-1);I(i-1)]+b

    end

G=[G,y(1)];
X=[X,y(2)];
I=[I,y(3)];
end;
G
X
I

```

Traitement par la méthode de Gear

```

p0=input('Donnez p0  ')
p1=input('Donnez p1  ')
p2=input('Donnez p2  ')
p3=input('Donnez p3  ')
p4=input('Donnez p4  ')
p5=input('Donnez p5  ')
p6=input('Donnez p6  ')
p7=input('Donnez p7  ')
Gba=input('Donnez Gb  ')
Iba=input('Donnez Ib  ')
tetha=input('Donnez theta  ')
h=input('Donnez le pas de temps')
n=input('Donnez n')

G=[G0,287.5519]
X=[X0,0.0008]
I=[I0,323.5067]
eps=1e-8;
maxI=100;
x=[G(2);X(2);I(2)]
for i=2:n-1

```

```

if(G(i)>p5)
    A=[3+2*h*p1 2*h*Gb 0;0 3+2*h*p2 -2*h*p3;-2*(p4*(i+1)*h^2) 0 3+2*h*p6];
    b=[h*p1*Gb;-h*p3*Ib;-(p4*p5*(i+1)*h^2)+h*p6*Ib];
    y=(A')*(4*[G(i);X(i);I(i)]-[G(i-1);X(i-1);I(i-1)]+2*b);
    A=(A')*A;
else
    A=[3+2*h*p1 2*h*Gb 0;0 3+2*h*p2 -2*h*p3;0 0 3+2*h*p6];
    b=[h*p1*Gb;-h*p3*Ib;h*p6*Ib];
    y=(A')*(4*[G(i);X(i);I(i)]-[G(i-1);X(i-1);I(i-1)]+2*b);
    A=(A')*A;
end
r=y-A*x;
v=r;
alpha=r'*r;
iter=0;
while(norm(r)>eps)
    u=A*v;
    t=alpha/(u'*v);
    x=x+t*v;
    r=r-t*u;
    beta=r'*r;
    v=r+beta/alpha*v;
    alpha=beta;
    iter=iter+1;
if(iter==maxI)
    break;
end;
end;
G=[G,x(1)];
X=[X,x(2)];
I=[I,x(3)];
end;
G
X
I

```

Traçage des courbes [12]

```

subplot(221)

plot(G,'k')
    grid on
xlabel ('temps(1=30 secondes)')
ylabel ('glycémie(mg/dl)')
axis([0 300 0 400])
grid off
subplot(222)

plot(I,'k')
    grid on
xlabel ('temps(1=30 secondes)')
ylabel ('insulinémie(μUI /ml)')
grid off
subplot(223)

plot(X,'k')
    grid on
xlabel ('temps(1=30 secondes)')

```

```
ylabel('X(min-1)')  
grid off
```

Bibliographie :

1. Boutayeb A., and Chetouani A. A critical review of mathematical models and data used in diabetology. *BioMedical Engineering Online* 2006; 5; 43.
2. 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*, 2006; 56; 559-573.
3. De Gaetano A, Arino O. Mathematical Modelling of the Intravenous Glucose Tolerance Test. *J Math Biol.* 2000;40:136–168.
4. Bergman RN, Bowden CR, Cobelli C. The Minimal Model approach to quantification of factors controlling glucose disposal in man. In: Cobelli, Bergman, editor. *Carbohydrate Metabolism*.chap 13. John Wiley & Sons Ltd; 1981. pp. 269–293.
5. K.E. Andersen, M. Højbjerg, A Bayesian approach to Bergman's minimal model, in: C.M. Bishop, B.J. Frey (Eds.), *Proceedings of the Ninth International Workshop on Artificial Intelligence*.
6. Modèles mathématiques utilisés en médecine *Réanimation*, Volume 16, Issue 3, 2007 Pages 240-244 S Chevret.
7. Commercialiser plus rapidement es thérapies avancées : un rôle pour la biosimulation ? David Polidori et Jeff Trimmer p :28, *Diabetes voice* september 2003
8. *Mathématiques et méthodes numériques*, V. Legat Université catholique de Louvain, Faculté des sciences appliquées.
9. *LA MÉTÉOROLOGIE ET LA THÉORIE DU CHAOS* ,Steven Dufour, école polytechnique de Montreal, 2003
10. <http://www.wikipedia.com>
11. <http://www.lyceedadultes.fr>
12. <http://nte.mines-albi.fr>