

1 Introduction

Dans ce projet, l'objectif est d'étudier la régulation de la glycémie (le taux de glucose dans le sang) lors d'une **prise orale** de glucose. Comparée aux modèles précédents il faut rajouter un compartiment qui est celui de l'intestin. La plupart du temps ce compartiment est relativement facile à modéliser mais pas lorsqu'on s'intéresse à des maladies métaboliques impliquant l'intestin. Le test oral de tolérance au glucose est un test classique effectué pour tester la tolérance de l'organisme au glucose - et donc de détecter des diabètes. Dans ce projet, en utilisant ce que vous avez appris - en modélisation mais aussi en informatique - vous allez développer un modèle de prédiction de la glycémie en fonction de la dose de glucose ingérée. Ce projet est en 3 parties :

1. Une partie calibration qui s'effectuera sur un jeu de données prévu pour la calibration
2. Une partie exploitation qui va vous permettre de tester l'impact d'une pathologie absorbative
3. Une partie exploration qui va (essayer d') étendre vos résultats précédents à l'humain

Il faut effectuer les parties dans l'ordre. La première partie finalisée est le minimum vital pour avoir l'UE. Les deux autres parties servent essentiellement à différencier.

2 Calibration du modèle

Vous allez développer un modèle de prise orale de glucose et chercher à obtenir un modèle qui fonctionne avec des paramètres réalistes. Pour cela vous allez utiliser le premier fichier de données. Le fichier de données `calibration.mat` est un tableau dont la première colonne contient les temps de mesures en minutes. Ensuite, chaque colonne est une souris avec la glycémie obtenue (en mg/dL). Vous noterez que vous n'avez que le glucose et pas accès à l'insuline.

En utilisant ce que vous savez :

1. définir un modèle et présenter les hypothèses
2. écrire le système d'équations différentielles associés
3. faire les simulations et trouver un jeu de paramètres qui permet de reproduire les données
4. discuter la dimension et la valeur des paramètres et leur impact biologique (ou pas).

Le nombre de paramètres peut être important, les valeurs trouvées peuvent être sur-déterminés (i.e les paramètres sont très dépendants). Ainsi essayer de réduire le modèle et/ou de réduire les paramètres. Pour ce dernier, il suffit de fixer un paramètre et de vérifier si on arrive encore à ajuster les données. Si c'est le cas alors ce paramètre peut rester fixe - il est sur-déterminé. Répéter l'approche précédente en essayant de fournir un modèle qui n'est pas (trop) sur-déterminé. C'est sur ce dernier modèle final que vous ferez le rapport - (mais vous aurez fait plein de test/code avant!).

Quelques remarques

1. Il s'agit d'une manipulation sur quelques heures - les cellules β ne vont pas bouger

2. Dans cette expérience on a donné 3.6 g/kg de glucose (par poids de souris). En utilisant la volumie d'une souris déduisez-en la quantité de glucose du bolus. Vont-elles tout absorber ?
3. Ne pas hésiter à tester des modèles et essayer d'en trouver le plus simple ayant un nombre minimal de paramètres libres
4. Discuter vos paramètres et essayer de voir s'ils sont robustes (à travers les souris - où en limitant les données à fitter)
5. Il y a peut-être des publications sur le sujet ?
6. On peut fitter la moyenne des données, chaque souris ou tous les points en même temps. Quel est le plus pertinent ?
7. Enfin, il n'y a que le glucose donc l'information sur l'insuline ne pourra être obtenue. Servez vous de cela pour limiter le nombre de paramètres sur la dynamique de l'insuline.

Enfin pour vous aider :

1. L'intestin est un compartiment. Mais comment se font les transferts de glucose entre ce compartiment et le sang.
2. Vous proposerez le modèle le plus simple de transfert qui suppose une absorption constante dans le temps et dans l'espace. Tester son efficacité.
3. Cependant, lors du déplacement du bolus - la quantité de transporteur du glucose diminue du proximal au distal. En prenant une décroissance exponentielle vous testerez le modèle d'absorption non-constant. Combien cela rajoutera de variables ? Est-il plus efficace ?

3 Modèle pathologique

Nous avons effectué la même chose - un challenge oral de glucose - a des souris (4500 mg/dl). Pour des raisons de coût (et du fait qu'il y avait d'autres expérimentations) il y a beaucoup moins de points au cours du temps. Il y a deux fichiers de données un `control.mat` et un `ko.mat`. Les souris *KO* sont invalidées pour un gène qui affecte quelque chose qui se voit dans la tolérance au glucose. Attention dans ces manipulations, on a donné 2 g/kg de glucose aux souris. En utilisant le modèle précédent (ou pas) :

1. trouver les paramètres décrivant les souris control et KO
2. discuter de la pertinence de ces paramètres au vu du nombre de points de données
3. en déduire un impact (ou pas) physiologique du KO

Pour cette partie, il faudra me donner les paramètres efficaces souris par souris et faire une comparaison (avec des tests stats ?) entre les deux conditions et me donner une conclusion biologique. J'entends par là d'où vient la différence exprimée en terme physiologique.

4 Modèle plus dur

Dans le but de corser la difficulté, vous allez avoir à regarder la prise orale de glucose pré et post chirurgie bariatrique. La chirurgie bariatrique consiste à prélever une partie de l'intestin pour permettre une moins bonne absorption et une diminution de la prise

alimentaire. Cette technique marche bien notamment concernant la tolérance au glucose. Cela dit il faut vérifier lorsqu'on on fait une prise **prise orale** de glucose que ce n'était pas dû à l'absorption (car cela ne teste pas la réponse de l'insuline si moins de sucre est absorbé). Pour cette partie il faut expliquer *à la fois l'insuline et le glucose*. Ce modèle est donc légèrement plus compliqué.

1. trouver (ou adapter) un modèle qui inclut l'insuline
2. avoir les paramètres qui expliquent à la fois l'insuline et le glucose
3. en déduire l'impact de la chirurgie bariatrique

Chez les humains on donne une dose fixe de 75 g de glucose pour les OGTT. On supposera (à tort) que tout le monde a le même volume sanguin.