

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. Après une prise orale, le glucose est absorbé par l'intestin pour ensuite passer dans le sang. De ce fait, comparée aux modèles développés dans le TD précédent 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 oralement. Ce projet est en 3 parties :

- Partie I « simple » qui s'effectuera sur un jeu de données prévu pour la calibration de votre modèle
- Partie II « avancée » qui développera un modèle plus réaliste
- Partie III « exploitation » qui va vous permettre de tester l'impact d'une pathologie absorptive

Toutes les parties sont importantes il ne faut pas sauter les étapes et donc 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 à améliorer votre note.

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 : `full_ogtt.txt` qui 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). Attention : la dernière colonne correspond à la moyenne de toutes les mesures temporelles. Vous noterez **que seul le glucose est dosé et donc vous n'avez pas accès à la concentration d'insuline**.

La quantité de glucose orale donnée est une dose poids qui est convertie en mg/dL envoyé à l'intestin. La dose pour le poids de la souris est donc déjà normalisée. Pour cette partie, les expériences ont été effectuées avec $G_0 = 4500mg/dL$ pour le bolus envoyé à l'intestin.

En utilisant ce que vous savez :

1. visualiser les données et détecter la phase d'absorption par l'intestin et passage dans le sang suivie de l'effet de l'insuline
2. en supposant que le bolus de glucose arrive instantanément à $t = 0$ dans l'intestin, écrire l'équation modélisant le transfert de glucose intestinal (simple) à vitesse constante

Remarque : il y aura donc un glucose intestinal et un glucose sanguin

3. réutiliser les équations des modèles des TDs précédents pour les concentrations sanguines (pour l'insuline et le glucose).
4. écrire le système d'équations différentielles ; combien a-t-on de paramètres libres ?

5. essayer d'obtenir d'une courbe typique, il faudra utiliser la valeur de G_0 , et les mesures pour le choix de conditions initiales.
6. en minimisant une distance, trouver un jeu de paramètres qui permet de reproduire les données pour chaque souris : présenter et commenter vos résultats.

3 Modèle « avancé »

Normalement le modèle à compartiments simples a du mal à fonctionner : est-ce le cas chez vous ? Le modèle précédent suppose une absorption constante et donc un nombre constant de transporteurs du glucose dans l'intestin. Mais le bolus de glucose chemine le long de l'axe intestinal au cours du temps et la densité de transporteurs va diminuer : l'absorption au cours du temps devrait donc diminuer.

Nous allons introduire une modification au modèle pour prendre en compte ce processus :

- soit U la vitesse absorption : le glucose intestinal va quitter le compartiment intestinal à la vitesse $U * G_i$ ou G_i désigne le glucose intestinal
 - Nous supposons que la quantité de transporteurs diminue exponentiellement. Si le bolus parcourt l'axe gastrointestinal à vitesse constante alors la vitesse de transport dans le sang va diminuer également de façon exponentielle : $dU/dt = -kU$.
 - La vitesse d'absorption à la sortie de l'estomac et l'entrée de l'intestin est inconnue (donc à déterminer), elle correspond à la vitesse initiale U_0 .
1. Adapter vos équations avec ces nouvelles informations.
 2. Relancer la recherche de paramètres par minimisation sur le même jeu de données `full_ogtt.txt` (attention il n'y a pas forcément le même nombre de paramètres que dans la Partie I)
 3. Discuter de l'amélioration de votre modèle et éventuellement des résultats biologiques : notamment on a donné $4500mg/dl$ de glucose en oral au souris, vont-elles tout absorber ?

Le nombre de paramètres inconnus peut être important, et donc le problème de recherche certains de ces paramètres peuvent être sur-déterminés (i.e ces paramètres sont dépendants et plusieurs autres valeurs de jeux de paramètres donnent la même sortie du modèle). Ainsi il faut essayer de réduire le nombre des paramètres. Une option est de fixer un(des) paramètre(s) (il ne sont plus estimés) puis de vérifier si on arrive encore à ajuster les données avec le modèle. Si c'est le cas alors ce paramètre peut rester fixe - il est sur-déterminé ou la sortie du modèle n'est pas sensible à ce paramètre.

Ne pas hésiter à tester des modèles (et à faire varier les paramètres de départ pour votre minimisation). Il faut essayer d'en trouver un, le plus simple, ayant un nombre minimal de paramètres libres (normalement 4 c'est optimal). Enfin, il n'y a que le glucose donc l'information sur l'insuline ne pourra pas être obtenue. Servez vous de cela pour limiter le nombre de paramètres sur la dynamique de l'insuline.

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 tests/codes avant !). **Vous présenterez votre méthode pour aboutir au modèle final avec vos différents tests et vos conclusions. Nous attendons des figures de fit pour chaque souris, mais aussi vos commentaires/remarques sur les paramètres estimés.**

4 Modèle pathologique

Nous avons effectué la même expérience - un challenge oral de glucose - a des souris ($G_0 = 2500 \text{ mg/dL}$) sur deux groupes de souris dont un groupe de souris *KO* qui sont invalidées pour un gène qui affecte quelque chose en lien avec la tolérance au glucose. Pour des raisons de coût (et du fait qu'il y avait d'autres expérimentations) il y a beaucoup moins de points de mesure au cours du temps. Il y a deux fichiers de données un `control.txt` et un `ko.txt`. Dans ces fichiers, la première colonne correspond au temps en minute (avec une mesure contrôle à -30), puis dans chaque colonne les mesures de glycémie pour une souris en mg/dL.

En utilisant le modèle développé dans la partie précédente :

1. trouver les paramètres décrivant les souris des groupes contrôle 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 donner les paramètres efficaces souris par souris et faire une comparaison (avec des tests stats ?) entre les deux groupes et donner une conclusion biologique. On entend par là d'où vient la différence exprimée en terme physiologique.