

L'objectif est d'étudier la régulation de la glycémie (concentration de glucose dans le sang). Cette régulation est effectuée par une hormone : l'insuline. Lorsque la glycémie augmente, les cellules β du pancréas relâche cette hormone qui permet de faire rentrer le glucose dans les cellules – diminuant le glucose dans le sang. Le diabète est une maladie de la dérégulation du contrôle de la glycémie. Sa prévalence est en constante augmentation dans le monde.

Ce TP est en 2 parties :

1. vous allez développer un modèle minimal Glucose/Insuline dans le sang avec des données de la littérature.
2. vous allez développer un modèle de mise en place du diabète.

1 Insuline/Glucose après injection en intraveineuse

Vous allez étudier la dynamique insuline/glucose lors d'une injection d'un bolus de glucose en intraveineuse (IV). Dans un test de tolérance au glucose en IV, un individu est prélevé à intervalle régulier pour tester la glycémie après une injection de glucose en IV. On suppose que la personne était à jeun. Les échantillons sanguins sont analysés et le glucose et l'insuline sont dosés.

Des données typiques d'un individu se trouvent dans le fichier [IG_1.txt](#) (sur Moodle) : en colonne Temps (minute), Glucose (mg/dl), Insuline (mU/ml).

1.1 Le modèle

Développer un modèle général de régulation Glucose - Insuline. On commence par un modèle de 2 variables, la concentration de glucose et la concentration d'insuline dans le sang. Nous allons faire les hypothèses suivantes :

- L'insuline est produite en fonction du glucose et se dégrade normalement
- Le glucose diminue dans le sang en proportion de l'insuline
- Il y a toujours des canaux pour le glucose (GLUT1) notamment dans le cerveau qui n'est pas insulino-sensible. Donc le glucose diminue régulièrement pour atteindre un niveau basal qui est pour l'humain autour de $G_b = 100\text{mg/dl}$
- On suppose que l'injection a lieu à $t = 0$ donc le glucose de départ sera celui injecté en intraveineuse

Etapes de construction du modèle :

1. Charger les données et les visualiser. Qu'en pensez vous ? Comment obtenir la quantité injectée en IV à $t = 0$?
2. Développer un premier modèle le plus simple : glucose/insuline avec pour chaque équation une entrée et une sortie (et 4 paramètres).

Il est possible d'utiliser des 'seuils' ; par exemple $\max(0, G_b - G)$ vaudra zéro si le glucose (G) est au dessus de G_b et vaudra $G_b - G$ sinon.

Ecrire les équations, et résoudre numériquement. Attention au choix des conditions initiales.

3. Comparer ce modèle et les données en manipulant les paramètres. Le plus simple est de commencer par des valeurs de paramètres petites et des paramètres de couplages nuls (couplage=partie de l'équation qui relie les deux variables).

4. Ajuster le modèle en estimant les paramètres en minimisant une distance. Il faut déterminer la meilleure distance pour ajuster à la fois le glucose et l'insuline. *rmq : comme on suppose que l'injection a lieu à $t = 0$ il faut penser à le prendre en compte dans les données.*
5. On peut ajouter des contraintes - par exemple si certains paramètres testés par `fmin` sont négatifs, en pénalisant la distance.

1.2 (pour aller plus loin) Modèle avancé

Une manière d'améliorer ce premier modèle est d'introduire une dépendance non linéaire de production d'insuline par le glucose :

- Commencer par exemple par un carré et essayer d'ajuster les données. Qu'en pensez-vous ?
- Étendre à un paramètre n de puissance qui peut-être ajusté lui aussi.

Un autre phénomène a été négligé dans le premier modèle : en cas d'absence de sucre (niveau de G faible) le foie relargue du glucose (glucogénèse hépatique).

- Avec un autre seuil ajouter le processus à votre modèle.

2 Modèle de mise en place du diabète

L'origine (du moins pour un certain type de cas) du diabète provient d'une perte de sensibilité des cellules à l'insuline. Cette perte de sensibilité entraîne une augmentation de la production d'insuline pour compenser. Parallèlement, l'augmentation du glucose dans le sang enclenche la prolifération des cellules β qui compense un temps l'augmentation du glucose. Cette prolifération s'arrête et s'inverse lorsque la concentration de glucose devient encore trop importante entraînant le diabète : perte de la fonction pancréatique (destruction des cellules β) et augmentation de la glycémie.

2.1 Un modèle de diabète

On va considérer un modèle à 3 variables : la concentration de glucose (G), concentration d'insuline (I) et le nombre de cellules β pancréatique (B). Nous ferons les hypothèses suivantes :

1. La variation de glucose comprend un terme de production constant (G_0) qui correspond à l'apport moyen de sucre via l'alimentation.
2. L'action de l'insuline se fera en modifiant la vitesse de dégradation du glucose via un paramètre S qu'on appellera sensibilité.
3. La production d'insuline sera proportionnelle au glucose (linéaire ou non : G^2 ou $\frac{G^2}{G^2+\kappa}$) et aux cellules β .
4. L'insuline se dégrade normalement.
5. En culture, les cellules β prolifèrent (comme les pathogènes) en présence de glucose mais meurent en présence de trop de glucose (par exemple utiliser un terme en fonction du carré de la concentration pour le taux d'accroissement). On supposera que le glucose sert de substrat aux cellules β donc on ne modélise pas de capacité de charge.

6. les cellules β produisent toutes la même quantité d'insuline.

Ecrire le modèle – schéma et équations différentielles associées.

2.2 Première Analyse

Commencer par résoudre numériquement votre modèle et étudier le comportement avec des paramètres 'jouets'. Ensuite, étudier dans votre modèle le glucose à l'équilibre (et la prolifération – ou pas – des cellules β) en fonction de

1. l'impact de l'apport en glucose (faire varier G_0)
2. la sensibilité à l'insuline (faire varier S)

Puis, répondez à ces questions :

1. A quel état correspond le diabète dans votre modèle ?
2. Est-il possible de l'atteindre (i.e est-il stable) ?
3. Si oui comment ?

Vous pouvez essayer de retrouver les résultats de l'article de Topp *et al.* J. theor. Biol. (2000) (article disponible dans moodle). Dans ce papier les états stationnaires et leur dépendance en les paramètres sont étudiés.

2.3 Insulino-résistance

Afin d'enrichir le modèle, on introduit une évolution temporelle (lente) de la sensibilité sous la forme d'une dégradation de la sensibilité (de type exponentielle). Cette évolution traduit une (lente) dégradation de la sensibilité au cours du temps.

1. Ecrire cette modification du modèle précédent.
2. En fonction de vos résultats précédents que se passera-t-il ?
3. Étudier numériquement et en fonction de vos paramètres l'apparition (ou pas) du diabète.