

# 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 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 « simple » qui s'effectuera sur un jeu de données prévu pour la calibration
2. Une partie « avancée » qui développera un modèle plus réaliste
3. Une partie « exploitation » qui va vous permettre de tester l'impact d'une pathologie absorptive

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 vous n'avez **que le glucose et pas accès à l'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 : détecter la phase d'absorption par l'intestin puis l'effet de l'insuline
2. en supposant que le bolus de glucose arrive instantanément à  $t = 0$ , introduire l'équation de transfert de glucose intestinal (simple) à vitesse constante : c'est à dire l'absorption

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

3. réutiliser les équations des modèles des TPs précédents pour la partie sanguine (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 en utilisant la valeur de  $G_0$ .
6. en minimisant une distance, trouver un jeu de paramètres qui permet de reproduire les données pour chaque souris

### 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 transporteur du sucre 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 diminuer.

Nous allons introduire une modification au modèle :

- soit  $U$  la vitesse absorption : le glucose intestinal va quitter le compartiment intestinal à la vitesse  $UG_i$  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 est inconnue (donc à déterminer) et elle correspond à la vitesse initiale  $U_0$ .

1. Adapter les équations avec ces nouvelles informations
2. Relancer la recherche de paramètres par minimisation sur le même jeu de données
3. Discuter de l'amélioration et éventuellement des résultats biologiques : notamment on a donné  $4500\text{mg/dl}$  de glucose en oral au souris. Vont-elles tout absorber ?

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 cette option, 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. (pour fixer la valeur d'un paramètre on peut chercher si une valeur de ce paramètre existe dans la littérature). Ne pas hésiter à tester des modèles et essayer d'en trouver un, le plus simple, ayant un nombre minimal de paramètres libres. 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.

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 !).

### 4 Modèle pathologique

Nous avons effectué la même expérimentation - un challenge oral de glucose - a des souris ( $2500\text{mg/dl}$ ) sur deux groupes de souris dont un groupe de souris *KO* qui sont invalidées pour un gène qui affecte quelque chose qui se voit dans 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 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 controle à -30), puis dans chaque colonne les mesures de glycémie pour une souris en  $\text{mg/dL}$ .

En utilisant le modèle précédent :

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.