

Modélisation de la digestion dans l'intestin grêle

G. Barles¹ C. Georgelin¹ P. Lescoat² J-R. Licois¹

¹Fédération Denis Poisson FR 2964
Laboratoire de Mathématiques et Physique Théorique UMR 6083
Université François-Rabelais (Tours)

²INRA Nouzilly
UR 83 Recherches avicoles

Projets PEPS INRA/CNRS
16 juin 2009

et merci aux collègues de l'INRA qui ont participé aux discussions.

L'objectif est de modéliser le transport et la digestion des nutriments dans l'intestin grêle.

Les hypothèses communes à tous nos modèles sont actuellement :

- ◆ L'intestin grêle peut être considéré comme unidimensionnel : pas de prise en compte de la mécanique des fluides.
- ◆ Les nutriments sont d'une seule espèce.
- ◆ Les nutriments qui sortent de l'estomac sont fractionnés en « paquets » qui contiennent aussi les enzymes endogènes produits par le tube digestif.
- ◆ Le transport de ces « paquets » est assuré par les contractions des diverses couches musculaires situées en périphérie de l'intestin grêle.

- ✗ L'efficacité du transport est proportionnelle à la taille du « paquet » : plus il y a de matière plus le transport est rapide ...
- ✗ L'efficacité du transport décroît avec la distance : plus on s'éloigne du duodénum moins le « paquet » avance vite.

La dégradation et l'absorption sont dus à une hydrolyse enzymatique.
L'activité des enzymes

- ✗ dépend du pH de l'intestin au point considéré. Celui-ci est fonction de la distance de ce point au duodénum,
- ✗ diminue au cours du temps.

On considère que les nutriments A subissent deux dégradations

- ◆ L'une surfacique due aux enzymes de paroi
- ◆ L'autre volumique due aux enzymes mélangés avec les nutriments et qui sont transportés avec eux.

Ces deux actions produisent des assimilables que nous avons séparés en deux catégories

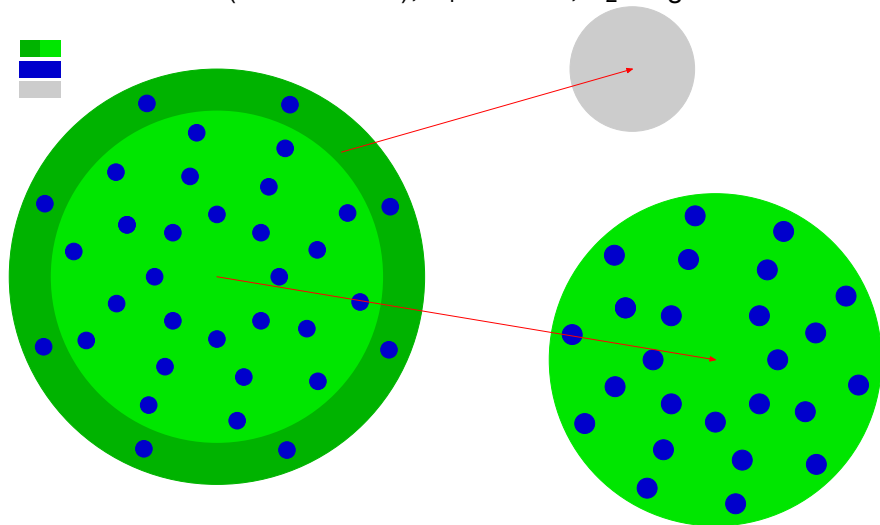
B_2 ceux qui sont directement assimilés car situés en périphérie,

B_1 ceux qui sont mélangés avec les nutriments et qui ne sont pas directement assimilés.

Schéma de la digestion

Nutriments en **vert** (clair et foncé), B_1 en **bleu**, B_2 en gris.

A
 B_1
 B_2



Un « paquet » est représenté par une sphère décrite, à l'instant t , par un centre $x(t)$ et un rayon $R(t)$.

Elle correspond à une masse $A(t) = \frac{4}{3}\pi R^3(t)\mu$ de nutriments.

L'équation du transport

La loi de propagation est :

$$\frac{d^2x}{dt^2}(t) = C(t) \cdot \frac{d}{dt} \left[\psi\left(t - \frac{x(t)}{c}\right) \right] - K \frac{dx}{dt}(t) .$$

où K représente l'amortissement de la vitesse et $\psi(t)$ une fonction générant les impulsions. La quantité $C(t)$ doit refléter le fait que les impulsions sont

- ♦ d'autant mieux prises en compte que A est grand :
 $C(t) \propto (c_0 + c_1 A(t))$,
- ♦ atténuées par la distance : $1/C(t) \propto (a + bx(t))$.

L'activité enzymatique varie en fonction du pH de l'intestin, i.e. en fonction de la position $x(t)$; en outre les enzymes se dégradent au cours du temps.

La transformation de A en B_1 et B_2 se fait de deux façons :

- ♦ de manière « volumique », sous l'action des enzymes endogènes

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= -C_1 \cdot (1 - \rho(t)) R^3 = -C_1 \cdot A(t), \\ \frac{dB_1}{dt} &= +C_1 \cdot A(t) - \frac{dB_2}{dt}\end{aligned}$$

où $\rho(t)$ est la proportion de B_1 dans la « sphère » ; $\frac{dB_2}{dt}$ est la partie de B_1 transformée en B_2 par l'effet de surface. Le paramètre C_1 représente l'activité enzymatique.

La digestion II

- ◆ de manière « surfacique », liée à l'activité des enzymes de paroi dont la concentration est supposée saturée.

Le mélange $A + B_1$ se transforme en B_2 par l'action conjuguée de la dégradation de A et de la « libération » du B_1 .

La dégradation de A est proportionnelle à la surface de la sphère de rayon R i.e. $(A + B_1)^{2/3}$, d'où :

$$\frac{dA}{dt} = -C_2 \cdot (1 - \rho(t))(A + B_1)^{2/3} = -C_2 \cdot \frac{A}{(A + B_1)^{1/3}}$$

car $(1 - \rho(t))R^2$ représente la surface « occupée par A » à la périphérie de la sphère.

Cette transformation de A en B_2 est associée à une libération de B_1 qui devient du B_2 .

$$\frac{dB_2}{dt} = +cte \cdot \rho(t)R^2 = +cte \frac{B_1}{(A + B_1)^{1/3}} \cdot$$

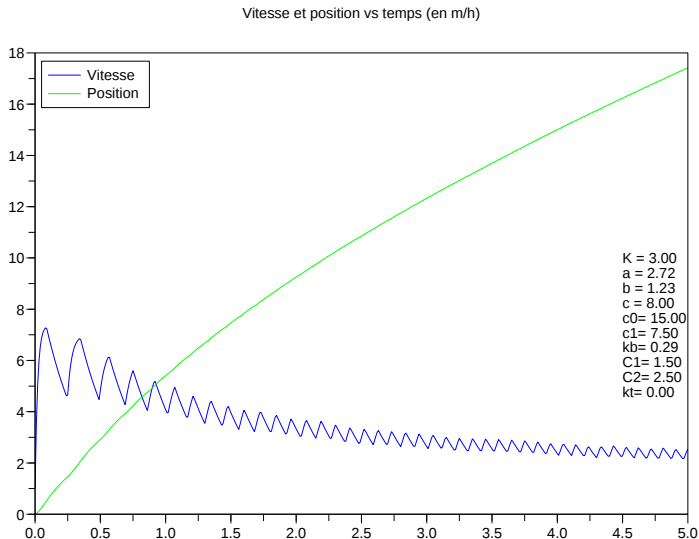
L'activité enzymatique

Les calculs de l'activité enzymatique (fonction $k(ph(x), z)$) sont basés sur les hypothèses suivantes

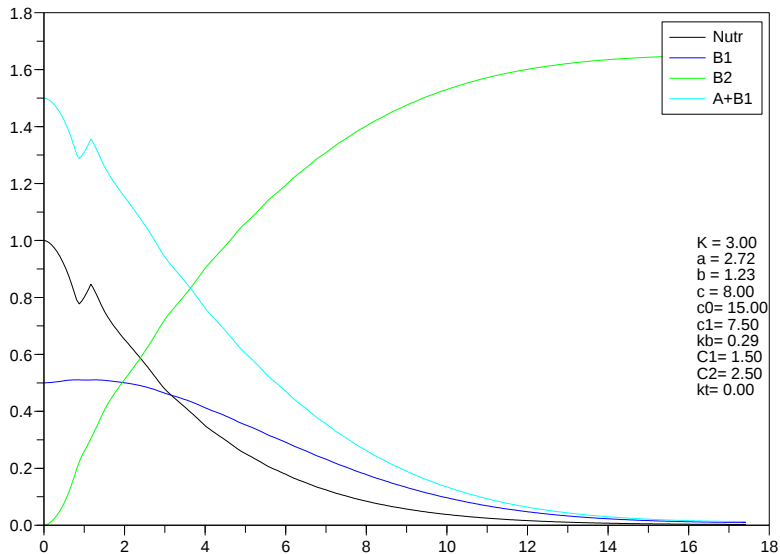
- ◆ L'activité enzymatique est maximum (100%) pour un pH égal à 5 et nulle pour un pH égal à 2 ou à 7 avec variation linéaire entre ces points.
- ◆ Le pH de l'intestin varie (linéairement) en fonction de la distance entre 2 et 6 sur le premier mètre de l'intestin puis entre 6 et 7 sur les 17 mètres suivants (*pour le porc*).
- ◆ On tient compte aussi des sécrétions pancréatiques et biliaires qui arrivent en sortie du duodenum et qui augmentent le volume de la sphère, en rajoutant 25% à A lorsque x vaut 85 cm.

Quelques résultats.

Le modèle a été implémenté à l'aide du logiciel *Scilab*



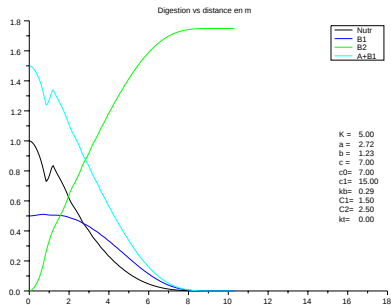
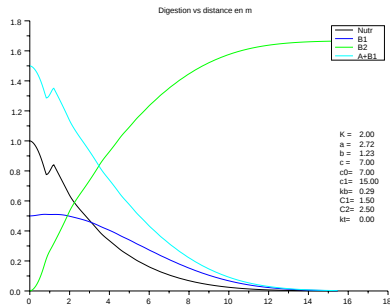
Digestion vs distance en m



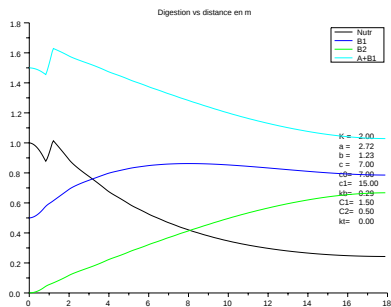
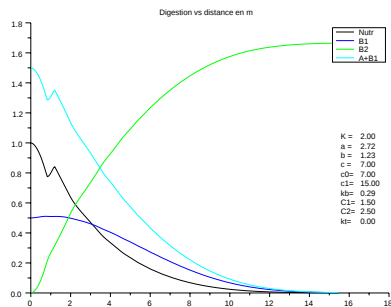
Les diapositives suivantes montrent l'influence d'un changement de certains paramètres

- ◆ Variation de K (amortissement de la vitesse) de 2 à 5.
- ◆ Variation de C_2 (transformation $B_1 \rightarrow B_2$) de 2,50 à 0,50.
- ◆ Variation de C_1 (transformation $A \rightarrow B_1$) de 1,50 à 2,50.
- ◆ Variation des impulsions.

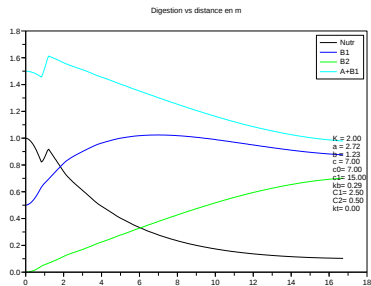
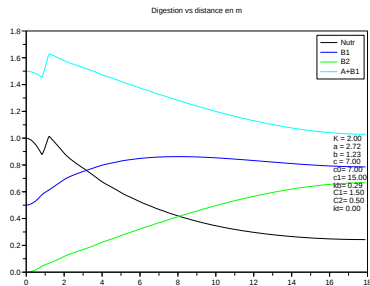
Variation de K



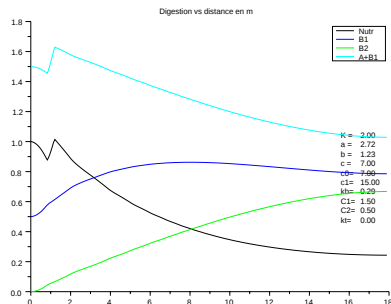
Variation de C_2



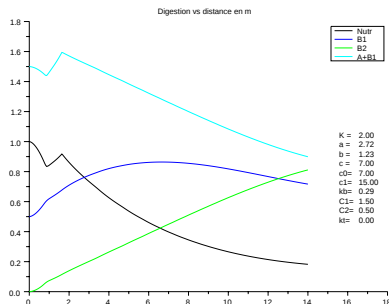
Variation de C_1



Variation des impulsions



1mn20s toutes les 4 minutes



6mn toutes les 7 minutes 30

Prolongements

- ◆ Paquets multiples
- ◆ Modèle mixte phase II-III
- ◆ Modèle à cylindres
- ◆ Modèles hétérogènes

- ◆ Paquets multiples
- ◆ Modèle mixte phase II-III
- ◆ Modèle à cylindres
- ◆ Modèles hétérogènes

Prolongements

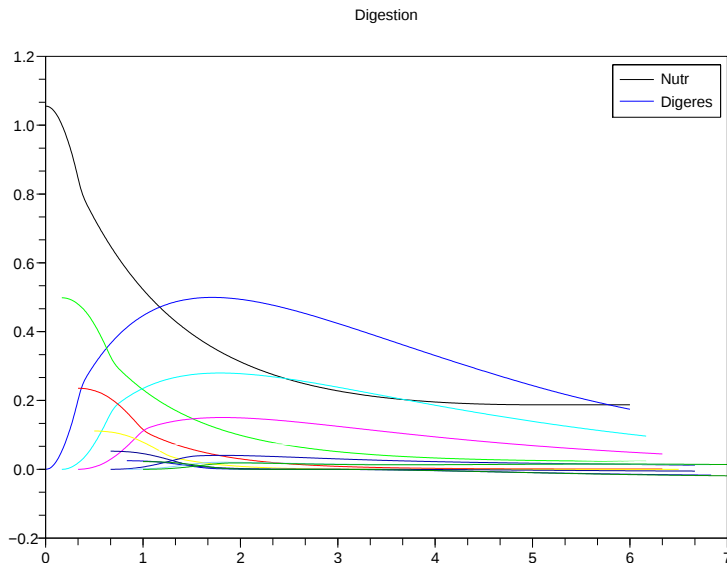
- ◆ Paquets multiples
- ◆ Modèle mixte phase II-III
- ◆ Modèle à cylindres
- ◆ Modèles hétérogènes

Prolongements

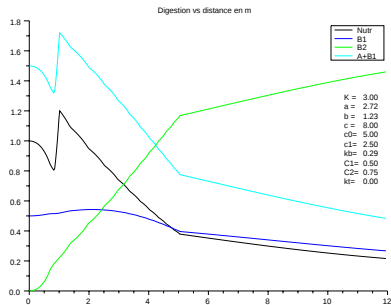
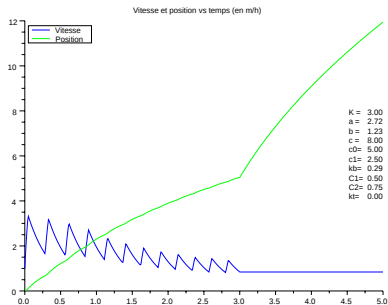
- ◆ Paquets multiples
- ◆ Modèle mixte phase II-III
- ◆ Modèle à cylindres
- ◆ Modèles hétérogènes

- ◆ Paquets multiples
- ◆ Modèle mixte phase II-III
- ◆ Modèle à cylindres
- ◆ Modèles hétérogènes

Paquets multiples



Modèle mixte phase II-III



N. Traoré (stagiaire) a programmé un modèle où la sphère est remplacée par un cylindre de diamètre variable mais de longueur constante ℓ .

Les principales différences :

- ◆ Le volume (resp. la surface) du cylindre s'expriment avec une puissance 2 (resp. linéairement) en fonction du rayon.
- ◆ La prise en compte de la densité μ du bolus.
- ◆ Une nouvelle équation sur le rayon

$$\frac{dr}{dt}(t) = -\frac{C_2}{\mu} + \frac{v(t)}{2\alpha} \ln(1,25) \operatorname{indic}\left(\frac{x(t) - 0,85}{\alpha}\right) r(t).$$

Remarque : nous avons aussi étudié le cas d'un cylindre de diamètre fixe et de longueur variable.

On considère deux types de modèles hétérogènes pour tenir compte des caractéristiques de solubilité, de dégradabilité et d'absorbabilité. Le premier sera de type « phosphates », l'autre de type « amidon ».

Par rapport au modèle de base on va effectuer un seul changement : l'unique nutriment A va être remplacé par trois (resp. deux) types de nutriments aux propriétés différentes qui seront notés A_1 , A_2 , A_3 .

On conserve une hypothèse d'homogénéité globale dans le cylindre : les concentrations en A_1 , A_2 , A_3 , B_1 seront supposées être identiques en tout point du cylindre.

Dans ce modèle

- ◆ A_1 représente la masse des nutriments non solubles. Leur état pourra évoluer car la proportion entre A_1 et A_2 fait l'objet d'une **loi de comportement** qui est l'une des caractéristiques du modèle.
- ◆ A_2 représente la masse des nutriments qui devront être d'abord dégradés en B_1 avant d'être transformés en B_2 assimilable.
- ◆ A_3 représente la masse des nutriments qui sont transformables en B_2 directement ; on peut donc identifier A_3 à B_1

Par rapport au modèle de base, l'unique nutriment A va être remplacé par **deux** types de nutriments aux propriétés différentes notés A_1 , A_2 , par exemple « amidon » et « glucose ».

- ◆ L'hétérogénéité est spatiale puisque nous supposons que A_1 occupe un cylindre, placé au centre du cylindre habituel : c'est une « zone morte », qui est attaquée en surface via une enzyme z_1 pour être transformé en A_2 .
- ◆ Dans le reste du cylindre, on conserve une hypothèse d'homogénéité en A_2 - B_1 .
- ◆ La dégradation de A_2 se fait suivant la loi volumique en utilisant une enzyme z_2

Modèle à compartiments

Nous avons introduit un nouveau modèle radicalement différent, du type « automate cellulaire » (au sens que les informaticiens donnent à ce terme)

- ◆ L'intestin grêle est considéré comme une suite de petits compartiments, associés à une suite d'impulsions générées par une horloge qui parcourent séquentiellement chacun des compartiments.
- ◆ A chaque temps d'horloge, la composition (nutriments, digestible, digérés) d'un compartiment évolue ainsi que la quantité : une certaine proportion se répartit vers les compartiments adjacents.

Nous avons introduit un nouveau modèle radicalement différent, du type « automate cellulaire » (au sens que les informaticiens donnent à ce terme)

- ◆ L'intestin grêle est considéré comme une suite de petits compartiments, associés à une suite d'impulsions générées par une horloge qui parcourent séquentiellement chacun des compartiments.
- ◆ A chaque temps d'horloge, la composition (nutriments, digestible, digérés) d'un compartiment évolue ainsi que la quantité : une certaine proportion se répartit vers les compartiments adjacents.

Modèle à compartiments

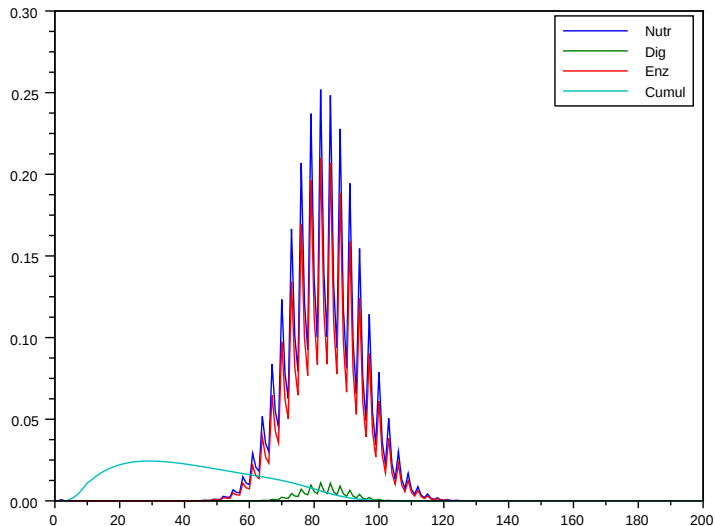
exemple

On suppose que l'avancée du bol ne se produit que tous les trois pas de temps, pendant les deux autres on ne prend en compte que l'assimilation-dégradation.

Au moment de l'avancée on suppose que la taille de la cellule est multipliée par un facteur K puis la cellule retrouve sa taille d'origine et son contenu se répartit dans les cellules adjacentes.

Modèle à compartiments

résultat



Modèle à compartiments

analyse

- ◆ Donne des résultats satisfaisants pour la dégradation.
- ◆ La modélisation du transport n'est pas encore satisfaisante : nous avons des difficultés à éviter une vitesse presque constante.
- ◆ Comment tenir compte de la « saturation » des cellules ?
comment modéliser l'entrée du bolus dans l'intestin grêle ?

Perspectives pour une thèse

Beaucoup de pistes sont présentées d'où la nécessité de rencontrer l'ensemble du groupe de pilotage pour structurer le travail de thèse.

- ◆ Ecrire des modèles sans dimension.
- ◆ Faire une analyse de sensibilité des paramètres pour chacun des modèles.
- ◆ Ecrire des versions particularisées pour certaines espèces, pour certains types de nutriments.
- ◆ Validation
 - ✗ Discussion avec les physiologistes
 - ✗ Comparaison avec des données existantes
 - ✗ Mise en place d'un protocole expérimental ?
- ◆ Affiner le modèle à compartiments.

Perspectives pour une thèse

Beaucoup de pistes sont présentées d'où la nécessité de rencontrer l'ensemble du groupe de pilotage pour structurer le travail de thèse.

- ◆ Ecrire des modèles sans dimension.
- ◆ Faire une analyse de sensibilité des paramètres pour chacun des modèles.
- ◆ Ecrire des versions particularisées pour certaines espèces, pour certains types de nutriments.
- ◆ Validation
 - ✗ Discussion avec les physiologistes
 - ✗ Comparaison avec des données existantes
 - ✗ Mise en place d'un protocole expérimental ?
- ◆ Affiner le modèle à compartiments.

Perspectives pour une thèse

Beaucoup de pistes sont présentées d'où la nécessité de rencontrer l'ensemble du groupe de pilotage pour structurer le travail de thèse.

- ◆ Ecrire des modèles sans dimension.
- ◆ Faire une analyse de sensibilité des paramètres pour chacun des modèles.
- ◆ Ecrire des versions particularisées pour certaines espèces, pour certains types de nutriments.
- ◆ Validation
 - ✗ Discussion avec les physiologistes
 - ✗ Comparaison avec des données existantes
 - ✗ Mise en place d'un protocole expérimental ?
- ◆ Affiner le modèle à compartiments.

Perspectives pour une thèse

Beaucoup de pistes sont présentées d'où la nécessité de rencontrer l'ensemble du groupe de pilotage pour structurer le travail de thèse.

- ◆ Ecrire des modèles sans dimension.
- ◆ Faire une analyse de sensibilité des paramètres pour chacun des modèles.
- ◆ Ecrire des versions particularisées pour certaines espèces, pour certains types de nutriments.
- ◆ Validation
 - ✗ Discussion avec les physiologistes
 - ✗ Comparaison avec des données existantes
 - ✗ Mise en place d'un protocole expérimental ?
- ◆ Affiner le modèle à compartiments.

Perspectives pour une thèse

Beaucoup de pistes sont présentées d'où la nécessité de rencontrer l'ensemble du groupe de pilotage pour structurer le travail de thèse.

- ◆ Ecrire des modèles sans dimension.
- ◆ Faire une analyse de sensibilité des paramètres pour chacun des modèles.
- ◆ Ecrire des versions particularisées pour certaines espèces, pour certains types de nutriments.
- ◆ Validation
 - ✗ Discussion avec les physiologistes
 - ✗ Comparaison avec des données existantes
 - ✗ Mise en place d'un protocole expérimental ?
- ◆ Affiner le modèle à compartiments.

Perspectives pour une thèse

Beaucoup de pistes sont présentées d'où la nécessité de rencontrer l'ensemble du groupe de pilotage pour structurer le travail de thèse.

- ◆ Ecrire des modèles sans dimension.
- ◆ Faire une analyse de sensibilité des paramètres pour chacun des modèles.
- ◆ Ecrire des versions particularisées pour certaines espèces, pour certains types de nutriments.
- ◆ Validation
 - ✕ Discussion avec les physiologistes
 - ✕ Comparaison avec des données existantes
 - ✕ Mise en place d'un protocole expérimental ?
- ◆ Affiner le modèle à compartiments.

Perspectives pour une thèse

Beaucoup de pistes sont présentées d'où la nécessité de rencontrer l'ensemble du groupe de pilotage pour structurer le travail de thèse.

- ◆ Ecrire des modèles sans dimension.
- ◆ Faire une analyse de sensibilité des paramètres pour chacun des modèles.
- ◆ Ecrire des versions particularisées pour certaines espèces, pour certains types de nutriments.
- ◆ Validation
 - ✕ Discussion avec les physiologistes
 - ✕ Comparaison avec des données existantes
 - ✕ Mise en place d'un protocole expérimental ?
- ◆ Affiner le modèle à compartiments.

Perspectives pour une thèse

Beaucoup de pistes sont présentées d'où la nécessité de rencontrer l'ensemble du groupe de pilotage pour structurer le travail de thèse.

- ◆ Ecrire des modèles sans dimension.
- ◆ Faire une analyse de sensibilité des paramètres pour chacun des modèles.
- ◆ Ecrire des versions particularisées pour certaines espèces, pour certains types de nutriments.
- ◆ Validation
 - ✕ Discussion avec les physiologistes
 - ✕ Comparaison avec des données existantes
 - ✕ Mise en place d'un protocole expérimental ?
- ◆ Affiner le modèle à compartiments.

Merci
de votre attention .