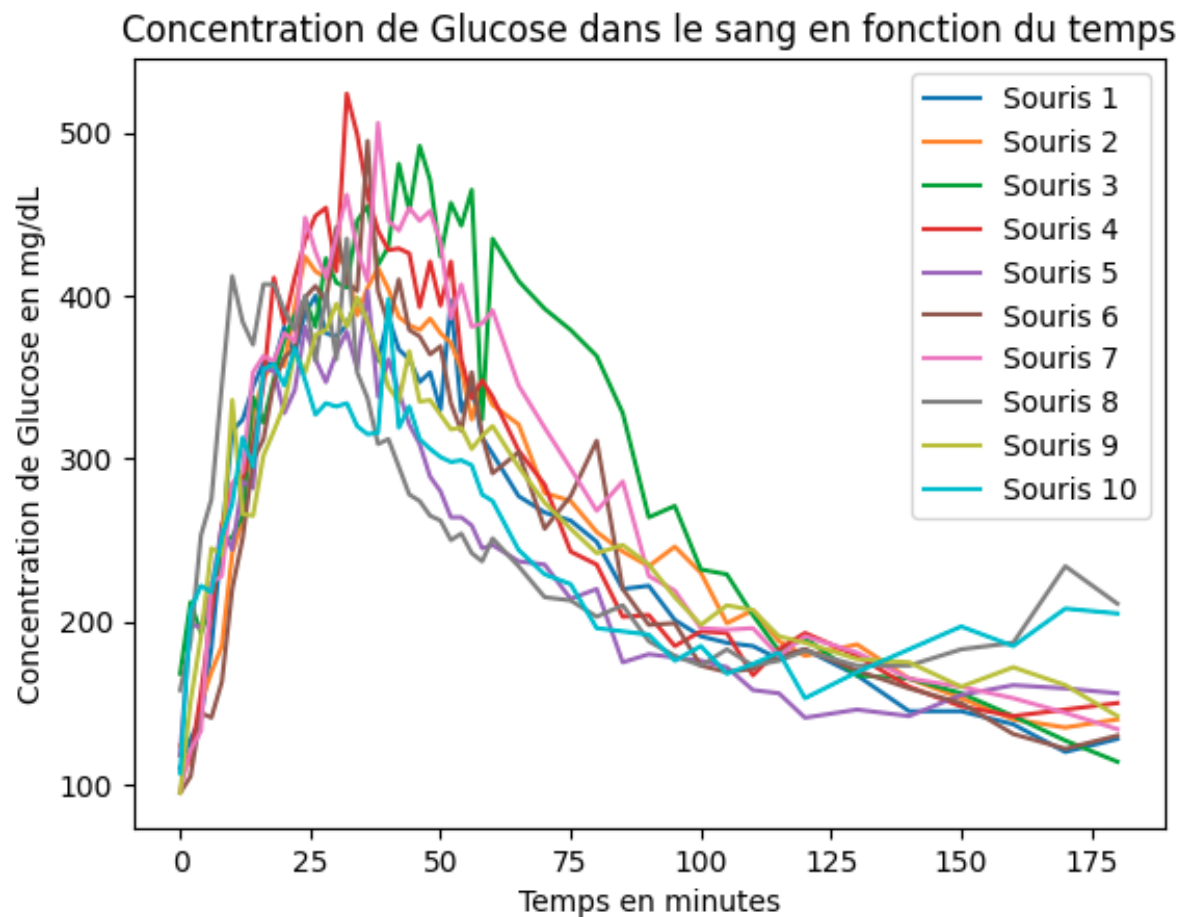


Projet de Modélisation en Physiologie

Grichi
Ihsân

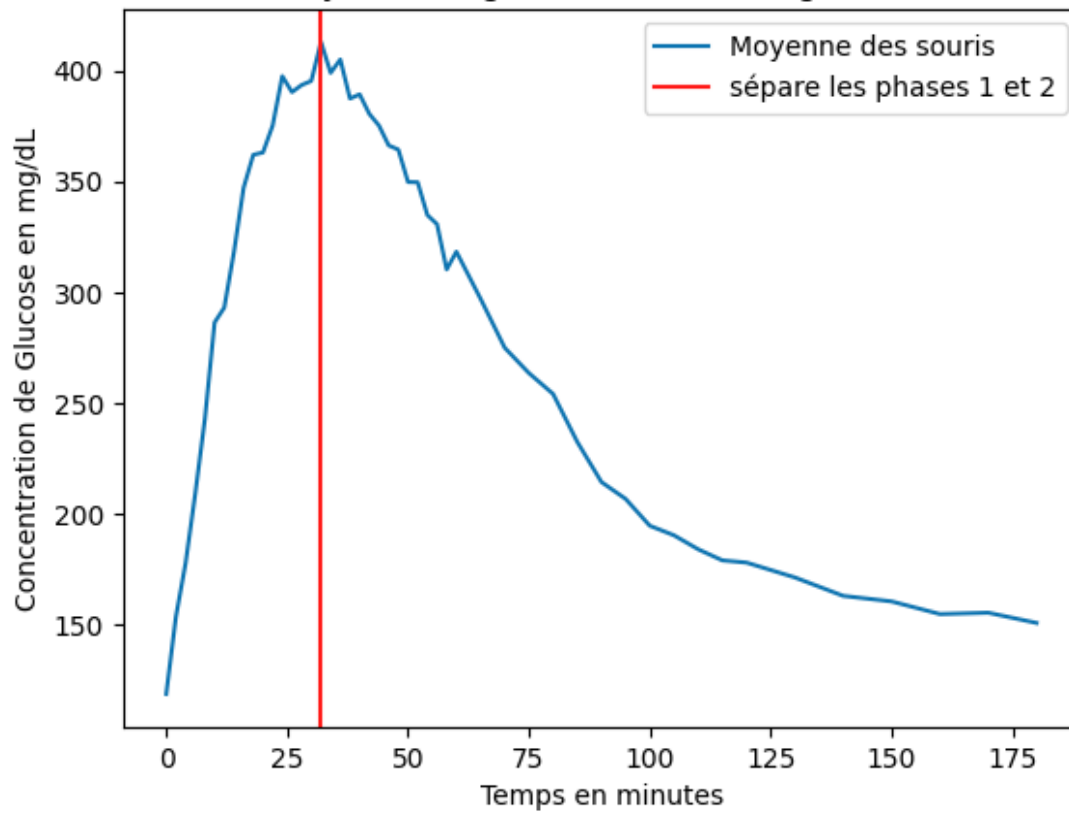
Partie I : Calibration du modèle

1/ On visualise les données de chaque souris sur un graphe :



Mais comme il est peu pertinent de s'intéresser à chaque souris individuellement et de surcroît sur un graphique aussi brouillon, on va s'intéresser à la moyenne pour toutes les souris :

Concentration moyenne de glucose dans le sang en fonction du temps



On observe que la concentration moyenne de Glucose dans le sang augmente de 119mg/dL à environ 420mg/dL durant les 32 premières minutes. Cela pourrait correspondre à la phase d'absorption du bolus par l'intestin et passage dans le sang.

Puis on observe une décroissance progressive (rapide puis plus lente) de cette concentration de 32 minutes jusqu'à la fin. Comme on sait que l'insuline a pour effet de faire baisser la concentration en glucose dans le sang, on peut décemment supposer que cette deuxième phase correspond à l'effet de l'insuline.

2/ Cela impliquerait alors que la concentration initiale en glucose dans l'intestin est G_0 plus le glucose déjà présent (noté X). Pour ne pas s'embêter avec cela, on considère $X = 0$. Ainsi, $G_i(0) = 4500\text{mg/dL}$. Par ailleurs on note pour la suite de ce projet G_i la concentration en glucose dans l'intestin (ou glucose intestinal).

Ainsi, d'après l'énoncé on obtient l'équation différentielle suivante :

$$dG_i/dt = -a \times G_i$$

$$dG_s/dt = a \times G_i \text{ où } a \text{ est un terme constant réel et positif}$$

On a alors l'équation de G_i :

$$G_i(t) = 4500 \times \exp(-a \times t)$$

Cela nous permet donc de modéliser le transfert de glucose intestinal vers le glucose sanguin à la vitesse constante égale à a .

3/ Dans le TD précédent, on a utilisé les EDO suivantes pour modéliser l'insuline et le glucose dans le sang :

$$\begin{aligned}dG_s/dt &= -b \times I \times G_s - c \times \max(0, G_s - G_b) + d \times \max(0, G_b - G_s) \\dl/dt &= e \times G_s - f \times I \quad \text{où } b, c, d, e, f \text{ sont des termes constants réels positifs} \\&\quad \text{et } G_b \text{ une constante fixée à } 100\text{mg/dL}\end{aligned}$$

En revanche, ici l'idée est de créer le modèle le plus simple possible en réduisant au maximum le nombre de paramètres libres. On va donc se cantonner à des équations simples avec seulement les paramètres véritablement importants. Par ailleurs et ce afin de simplifier le problème on fait le choix de rester sur un modèle simple en ne rajoutant volontairement pas d'exposant sur chaque G_s du système.

Ainsi, on va utiliser le système suivant :

$$\begin{aligned}dG_s/dt &= -b \times G_s \times I - c \times \max(0, G_s - G_b) \\dl/dt &= d \times G_s - e \times I \quad \text{où } b, c, d, e \text{ sont des termes constants réels positifs} \\&\quad \text{et } G_b \text{ une constante fixée à } 100\text{mg/dL}\end{aligned}$$

4/ En additionnant les deux systèmes pour modéliser la situation actuelle on obtient le système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{aligned}dG_i/dt &= -a \times G_i \\dG_s/dt &= a \times G_i - b \times I \times G_s - c \times \max(0, G_s - G_b) \\dl/dt &= d \times G_s - e \times I\end{aligned}$$

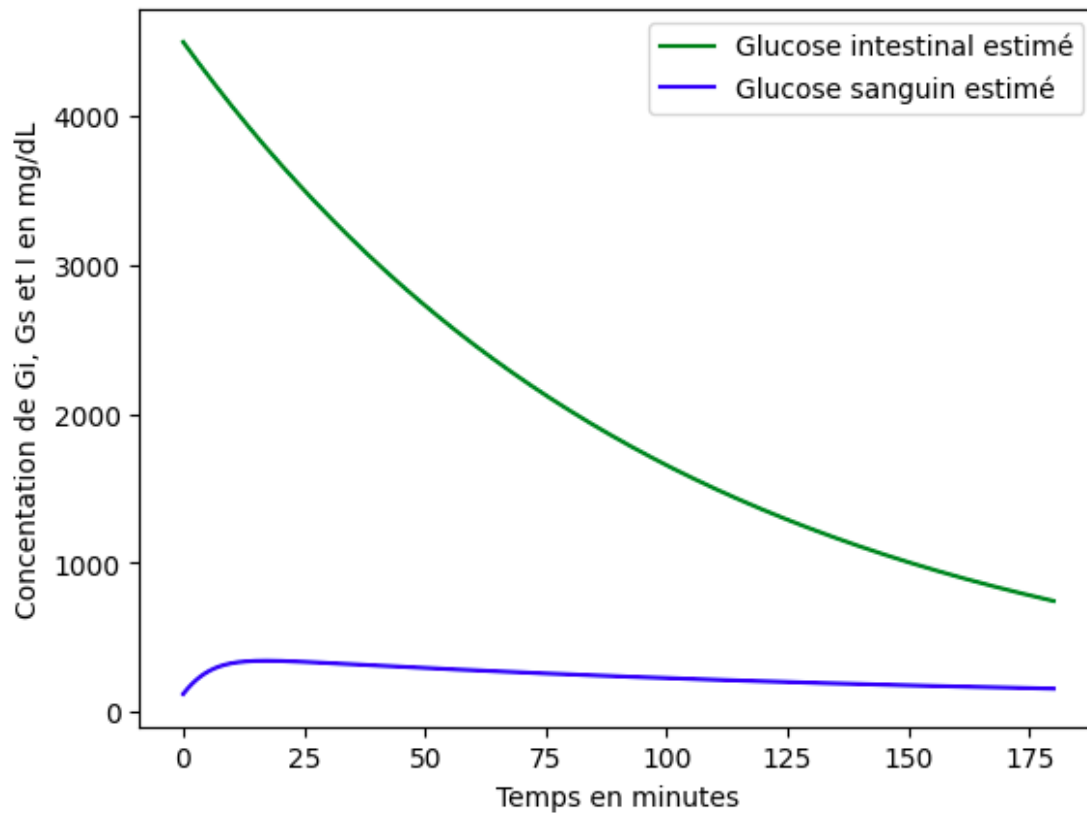
On a donc les paramètres a, b, c, d, e , soit 5 paramètres libres que l'on va chercher à estimer avec notre ordinateur. C'est-à-dire que l'ordinateur va les faire varier afin de générer des courbes qui seront les plus fidèles possibles aux courbes obtenus en traçant les données. C'est en ce sens que ce sont des paramètres dits "libres". G_b est un paramètre mais n'est pas libre pour autant, on le fixe à 100mg/dL et il ne variera plus jamais.

Par ailleurs voici l'interprétation physiologique de ces 5 paramètres libres :

a = vitesse de transfert de G_i vers G_s
 b = sensibilité de G_s à l'insuline
 c = stockage de G_s autre part que dans le sang quand il excède le seuil G_b autorisé
 d = induction de l'insuline par G_s
 e = effet autorégulant de l'insuline

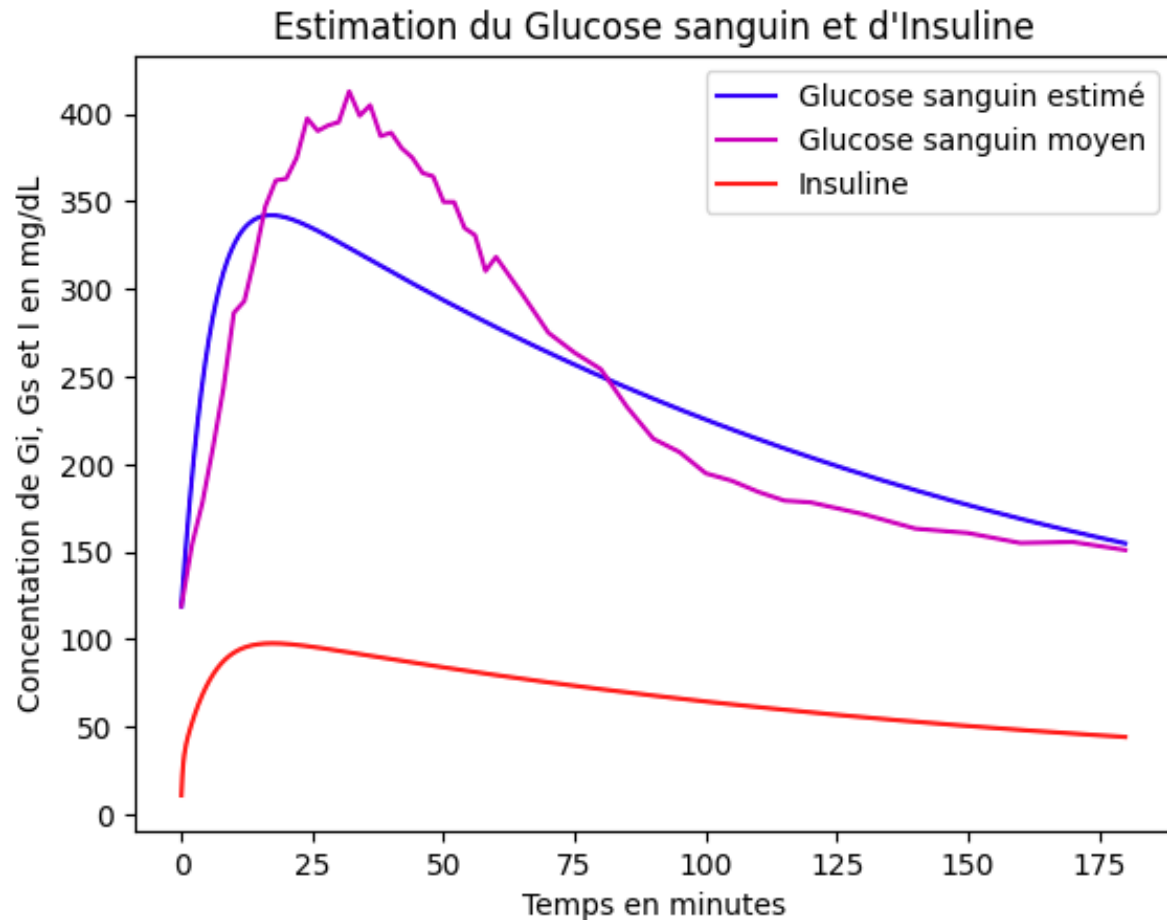
5/ Après s'être inspiré des paramètres du TD précédent et en ayant tâtonné pour trouver le paramètre a on arrive à obtenir les graphes suivants :

Concentration calculée de Glucose intestinale et de Glucose sanguin



Sur ce premier graphe on observe bien la décroissance de G_i au cours du temps et en parallèle la croissance puis décroissance de G_s . Mais pour ce qui est de G_s il semble plus intéressant d'en parler sur le prochain graphique.

Il n'y a pas grand chose à dire sur la courbe de G_i , la courbe correspond parfaitement à ce à quoi l'on s'attendait ce qui est normal au vu la simplicité de l'équation qui décrit son évolution.



On constate tout d'abord sur ce graphe que le Gs estimé semble se rapprocher du Gs mesuré. On observe en effet tout d'abord l'augmentation de Gs de 110 à 350mg/dL suite à la prise orale du bolus, puis la décroissance de ce dernier pour atteindre 150mg/dL. On constate que de manière générale le Gs estimé a plus ou moins la même allure que la courbe Gs mesurée à la différence que la décroissance de celui-ci est tout d'abord rapide puis plus lente. Là où la décroissance de Gs estimé est constante et relativement lente. On observe également que l'insuline suit la même cinétique, elle augmente (de 11 à 100mg/dL) suite à l'augmentation de Gs puis décroît lentement (jusqu'à environ 70mg/dL) et de façon plus ou moins constante.

Sur ce dernier point on peut être satisfait de la courbe de l'insuline qui semble fonctionner comme ce à quoi on pouvait s'attendre, augmentation suite à l'augmentation de Gs et ce à des niveaux réalistes (jusqu'à 110mg/dL pour environ 3 fois plus de Gs) puis décroissance qui suit celle de Gs estimé.

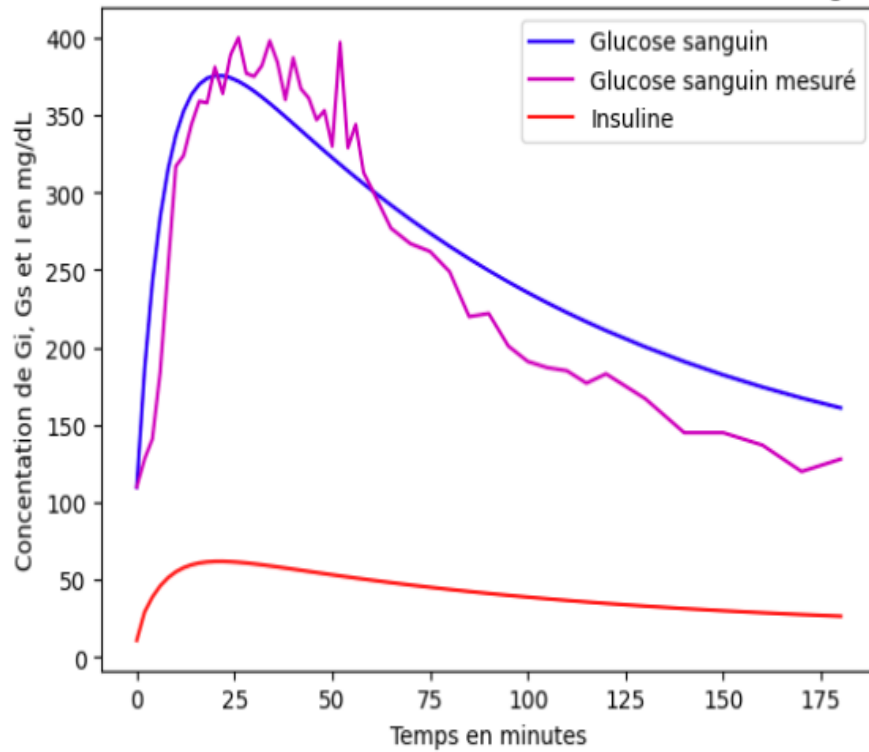
En revanche la courbe de Gs estimé est peu satisfaisante car la croissance est trop soudaine et la décroissance pas assez brutale, cela peut être dû au ravitaillement permanent en glucose de la part de Gi.

6/ Il est important de noter que pour la génération de ces courbes, il a fallu partir de paramètres initiaux a, b, c, d et e. Pour en trouver de pertinents, on est parti des paramètres de notre TD précédent pour b, c, d et e et l'on a estimé a par tâtonnements.

On est donc parti du jeu de paramètres initial suivant :

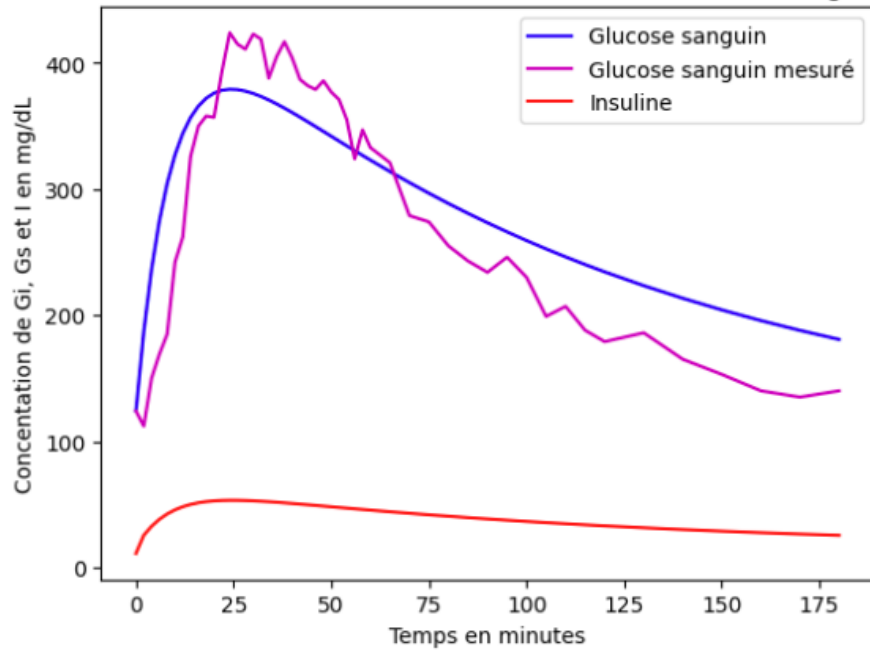
Initialisation : $a = 1e-2$, $b = 7e-4$, $c = 6e-2$, $d = 1$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°1



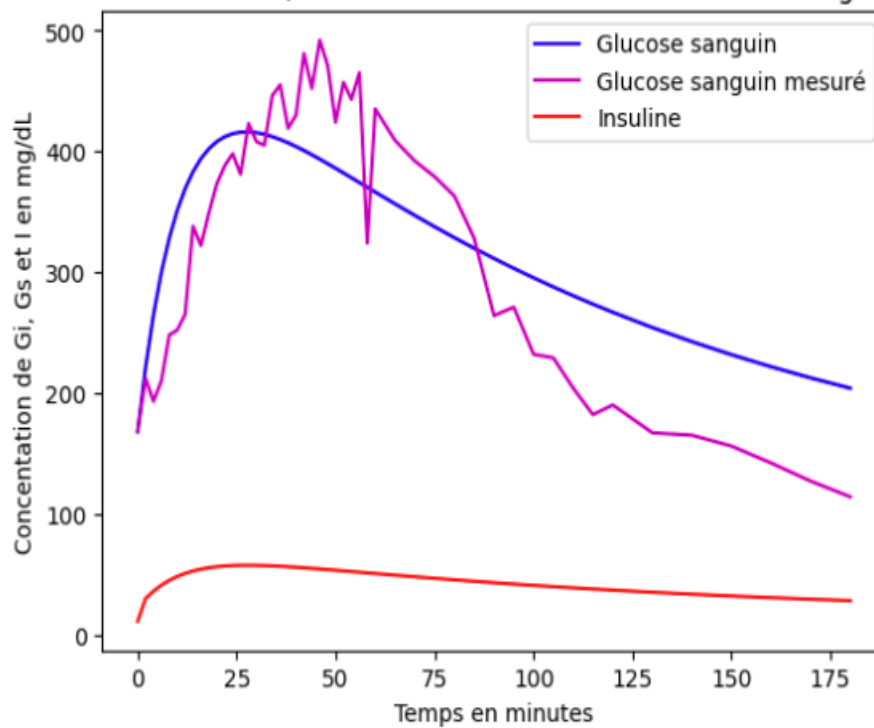
Paramètres : $a = 1.0e-2$, $b = 2.8e-10$, $c = 1.3e-1$, $d = 6.6e-1$ et $e = 4.0$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°2



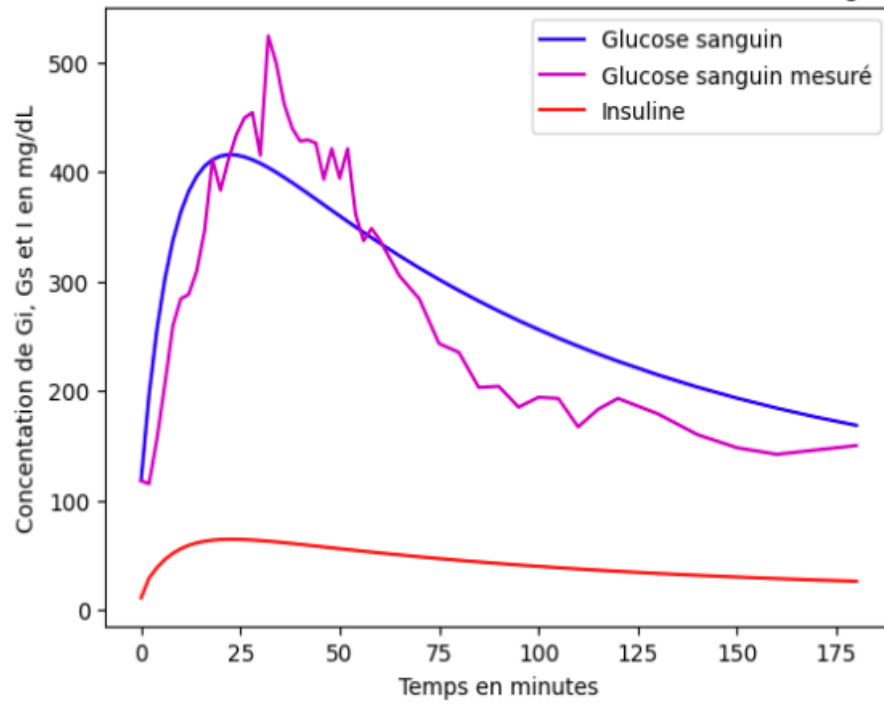
Paramètres : $a = 8.5e-3$, $b = 2.9e-10$, $c = 1.1e-1$, $d = 7.1e-1$ et $e = 5.1$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°3



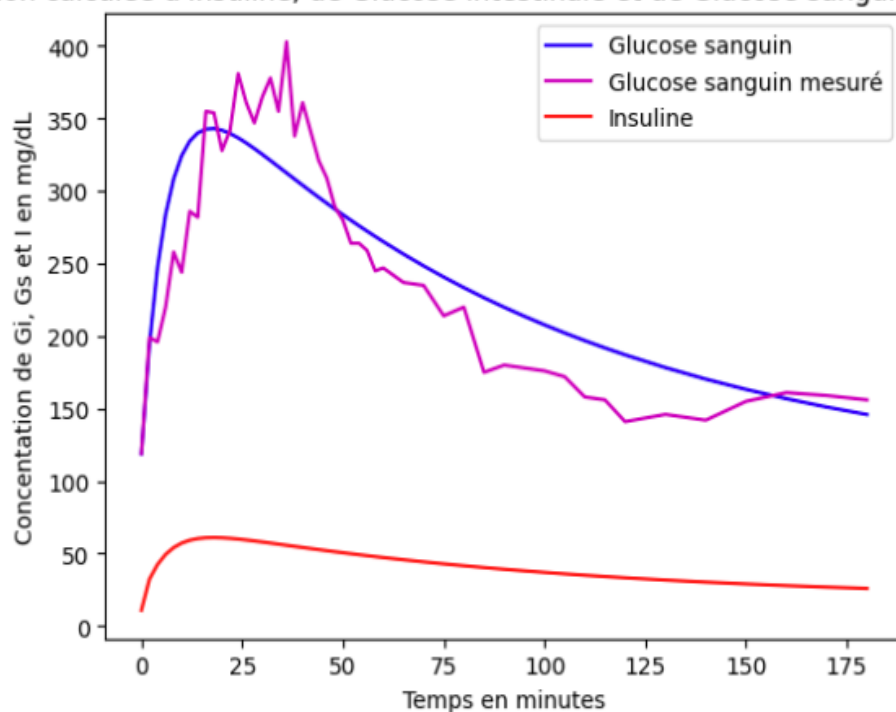
Paramètres : $a = 7.9e-3$, $b = 3.2e-10$, $c = 9.1e-2$, $d = 7.3e-1$ et $e = 5.3$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°4



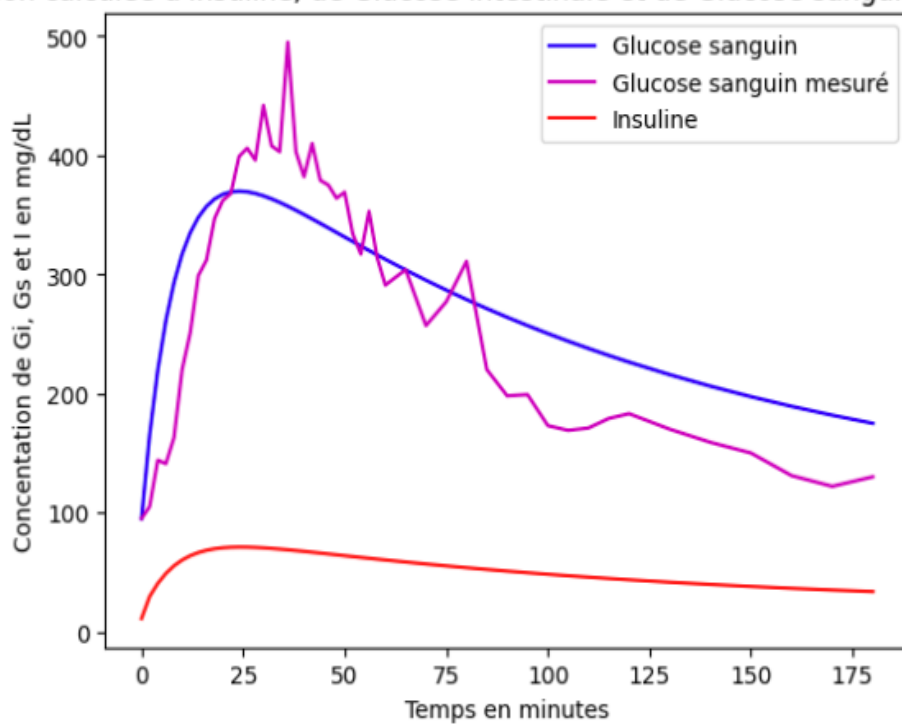
Paramètres : $a = 1.0e-2$, $b = 3.2e-10$, $c = 1.2e-1$, $d = 5.9e-1$ et $e = 3.8$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°5



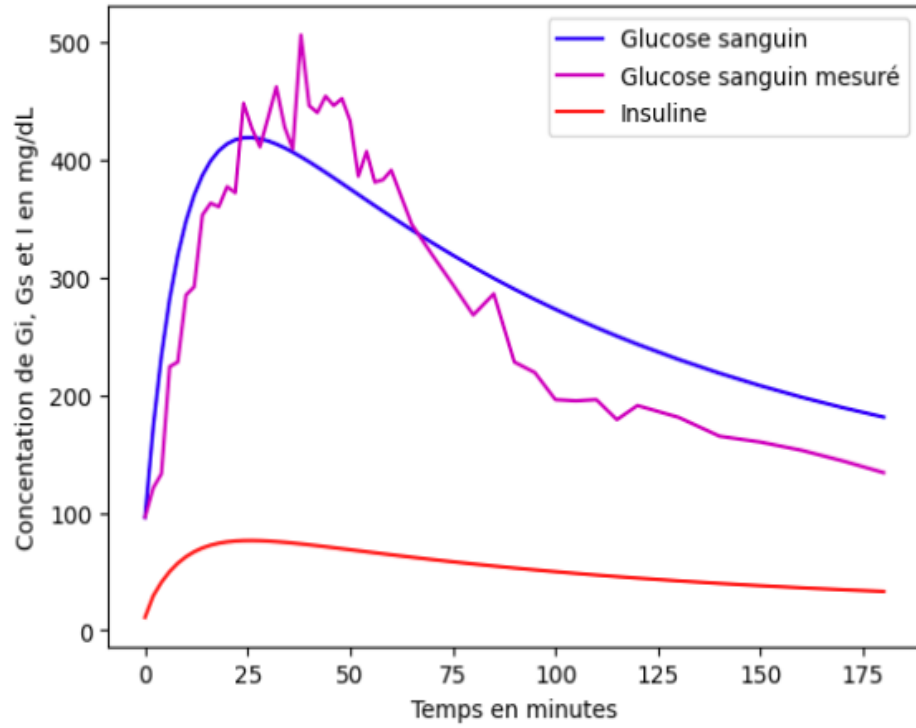
Paramètres : $a = 1.1e-2$, $b = 3.0e-10$, $c = 1.6e-1$, $d = 4.9e-1$ et $e = 2.75$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°6



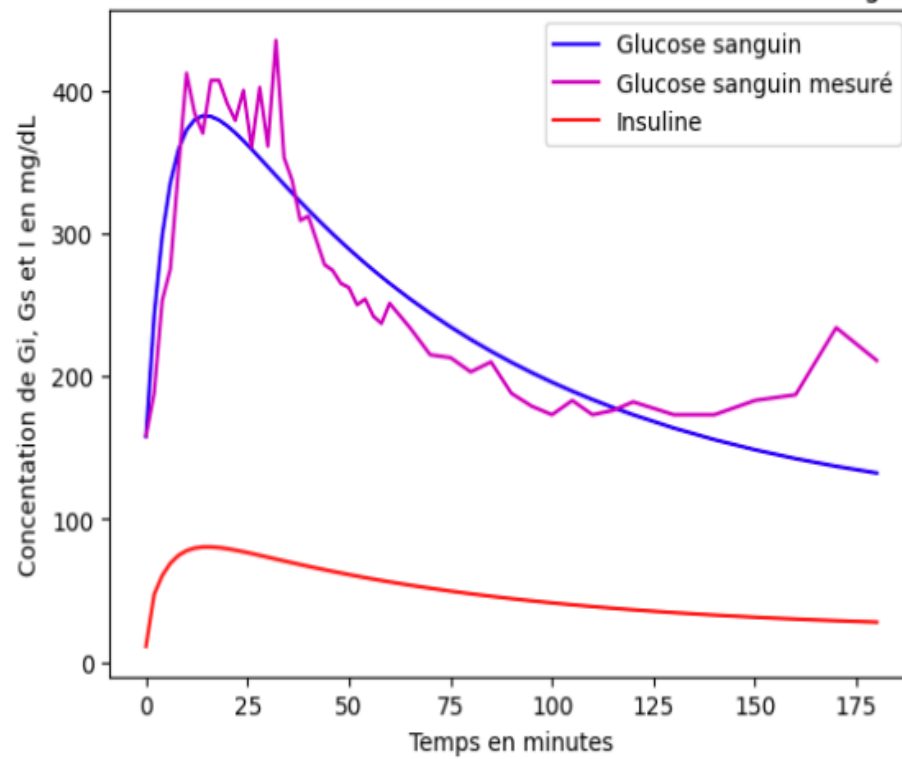
Paramètres : $a = 8.7e-3$, $b = 3.3e-10$, $c = 1.2e-1$, $d = 5.4e-1$ et $e = 2.8$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°7



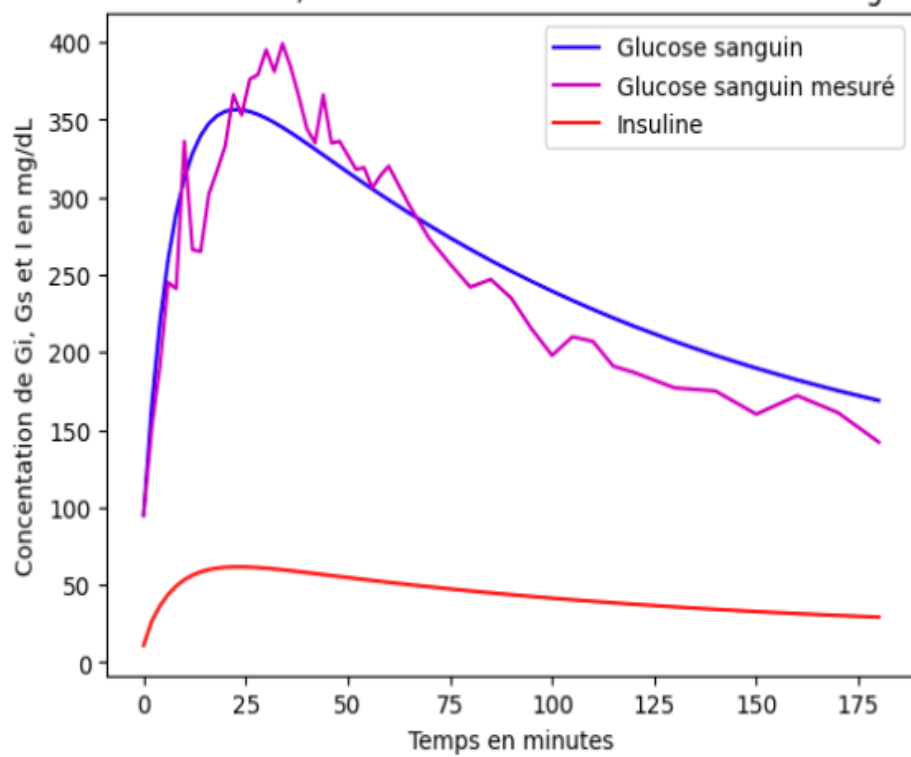
Paramètres : $a = 9.5e-3$, $b = 3.3e-10$, $c = 1.1e-1$, $d = 5.4e-1$ et $e = 3.0$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°8



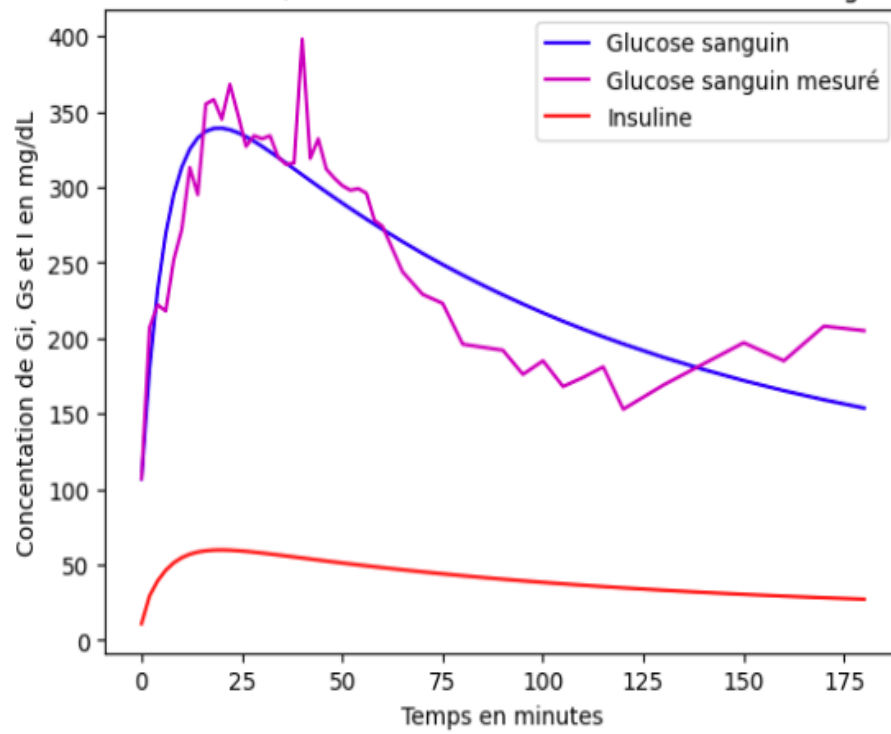
Paramètres : $a = 1.4e-2$, $b = 2.2e-10$, $c = 1.8e-1$, $d = 4.7e-1$ et $e = 2.2$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°9

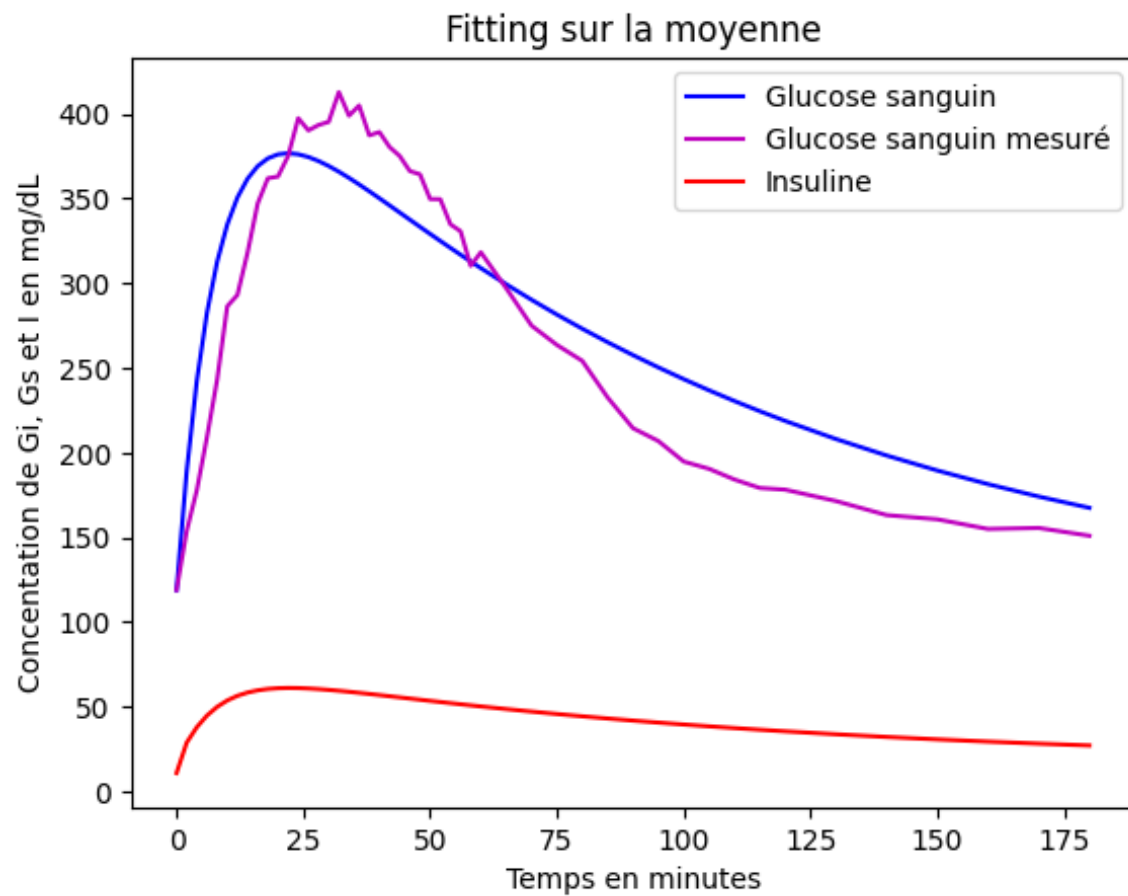


Paramètres : $a = 8.8e-3$, $b = 2.3e-10$, $c = 1.3e-1$, $d = 5.1e-1$ et $e = 2.9$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°10



Paramètres : $a = 1.0e-2$, $b = 2.4e-10$, $c = 1.5e-1$, $d = 4.5e-1$ et $e = 2.6$



Paramètres : $a = 9.4e-3$, $b = 2.5e-10$, $c = 1.3e-1$, $d = 4.8e-1$ et $e = 2.9$

Voici un tableau résumant les paramètres :

Souris	a	b	c	d	e
1	1.0e-2	2.8e-10	1.3e-1	0.66	4.0
2	0.85e-2	2.9e-10	1.1e-1	0.71	5.1
3	0.79e-2	3.2e-10	0.91e-1	0.73	5.3
4	1.0e-2	3.2e-10	1.2e-1	0.59	3.8
5	1.1e-2	3.0e-10	1.6e-1	0.49	2.8
6	0.87e-2	3.3e-10	1.2e-1	0.54	2.8
7	0.95e-2	3.3e-10	1.1e-1	0.54	3.0
8	1.4e-2	2.2e-10	1.8e-1	0.47	2.2
9	0.88e-2	2.3e-10	1.3e-1	0.51	2.9
10	1.0e-2	2.4e-10	1.5e-1	0.45	2.6
11	0.94e-2	2.5e-10	1.3e-1	0.48	2.9

Souris 11 = la moyenne des souris

On constate tout d'abord que tous les paramètres a, b, c, d et e après optimisation sont du même ordre de grandeur chez toutes les souris voir à peu près égaux chez toutes les souris. Ainsi, ce n'est pas une surprise si on obtient à peu près les mêmes courbes pour chaque souris. C'est pour cela que nous en analyserons qu'une seule pour éviter de se répéter sur les 11 graphiques obtenus. Nous nous pencherons donc sur le cas de la 11ème souris.

Analyse pour le fit sur la moyenne :

Comme sur la courbe générée, on constate que le Gs estimé connaît une croissance très rapide entre 0 et 20mins qui le fait passer de 110 à 375mg/dL puis une lente décroissance relativement constante qui le fait passer de 375 à 175mg/dL à t=175mins. Là où les vraies mesures montrent une croissance relativement rapide entre 0 et 32mins de 110 à 400mg/dL mais pas aussi subite que le Gs estimé. Puis, décroît rapidement puis plus lentement pour atteindre 150mg/dL à t=175mins. On constate également que l'insuline atteint un niveau qui nous semble réaliste (70mg/dL) au pic du Gs estimé et décroît en même temps que lui.

En somme on constate ici plus ou moins les mêmes résultats que précédemment.

On en conclue donc que l'optimisation des paramètres ne permet pas de régler ce soucis de modélisation du Gs estimé. Le problème semble résider dans le fait que la vitesse de transfert de Gi vers Gs est constante. C'est peut être bien pour cela que la décroissance de Gs est relativement lente et plus ou moins constante. Car Gi décroît peu à peu mais l'on transfère toujours la même portion de Gi vers Gs.

Ainsi, si l'on peut se satisfaire de l'insuline estimée, car bien qu'elle ne soit pas mesurée l'ordinateur semble bien modéliser ce que suivrait la courbe de l'insuline dans ce cas, croissance suite à l'augmentation de G_s puis lente décroissance qui suit plus ou moins celle de G_s . On ne peut cependant pas se satisfaire de la courbe de G_s estimée bien que les ordres de grandeurs soient respectés avec ceux des mesures. Il faudra songer à modifier notre modèle en faisant peut-être varier a au cours du temps (donc transformer ce paramètre en fonction).

Partie II : Modèle "avancé"

1/ Dans ce cas, on obtient bien que le coefficient a devient la fonction U , on a alors :

$$dU/dt = -k \times U$$

$$U = U_0 \times \exp(-k \times t)$$

On est donc face au système d'EDO suivant :

$$U = U_0 \times \exp(-k \times t)$$

$$dG_i/dt = -U \times G_i$$

$$dG_s/dt = U \times G_i - b \times I \times G_s - c \times \max(0, G_s - G_b)$$

$$dI/dt = d \times G_s - e \times I$$

À première vue ce système semble plus réaliste et plus complet car l'on aura cette fois une vitesse de transfert qui varie. On peut donc décemment supposer que ce modèle nous permettra de mieux fitter les courbes. Cependant il pose un problème notable, on rajoute encore un paramètre libre à estimer ce qui en fait 6. Il faudra donc par la suite trouver une solution afin de fixer au moins deux paramètres.

2/ Comme annoncé précédemment on se retrouve face à un problème car on a maintenant 6 paramètres libres à estimer. Pour cela, on se décide à fixer un paramètre parmi les 6 puis un autre parmi les 5 autres.

Tout d'abord, comme l'insuline n'est pas mesurée, on va fixer un des deux paramètres qui la gouverne. En l'occurrence ici on va fixer e car e agit avec l'insuline alors que d agit avec G_s . On prend donc le parti de fixer tel que $e = 3.5$ (comme dans le jeu de paramètre à la **6/**).

Ensuite afin de garder une certaine liberté sur la courbe de l'insuline on se refuse à fixer d . Il nous reste alors au choix U_0 , k , b et c à fixer. Après de nombreux tests on constate que les deux meilleurs fittings sont obtenus lorsque l'on fixe b tel que $b = 2.9e-9$ (valeur proche de celle obtenue en estimant b sur le modèle simple) ou c tel que $c = 3.2e-2$ (valeur trouvée en tâtonnant).

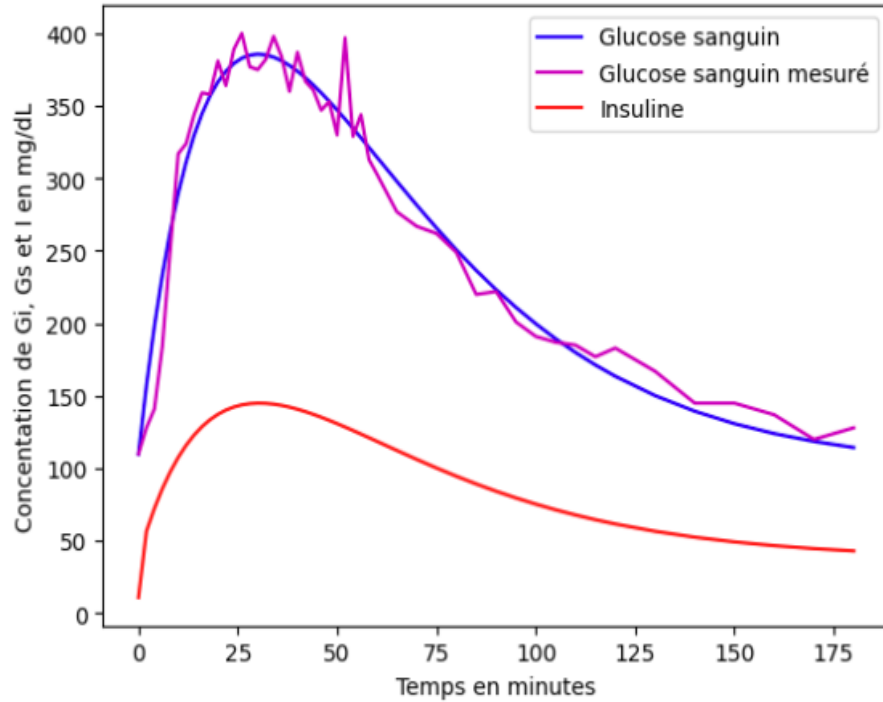
Il a donc fallu faire un choix entre fixer b et c . b correspond à la sensibilité de G_s à l'insuline et c correspond à son restockage dans les cellules quand il excède un seuil G_b . Intuitivement on

pense que b est un paramètre qui peut bien plus jouer dans le modèle, on choisit donc de fixer c et non b . De plus, la suite du projet et notamment la partie **Modèle pathologique** nous incite à fixer c et non b mais pour cela nous y reviendrons dans cette partie.

Pour résumer, nous choisissons de fixer les paramètres c , e et partons du jeu de données initial suivant :

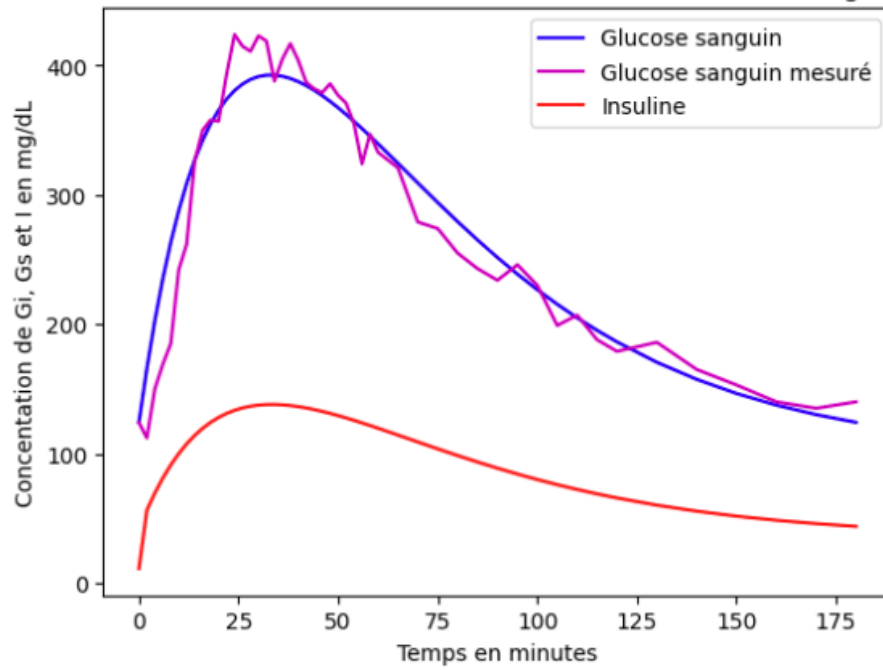
$U_0 = 5e-3$, $k = 1e-1$, $b = 7e-10$, $c = 3e-2$, $d = 1$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°1



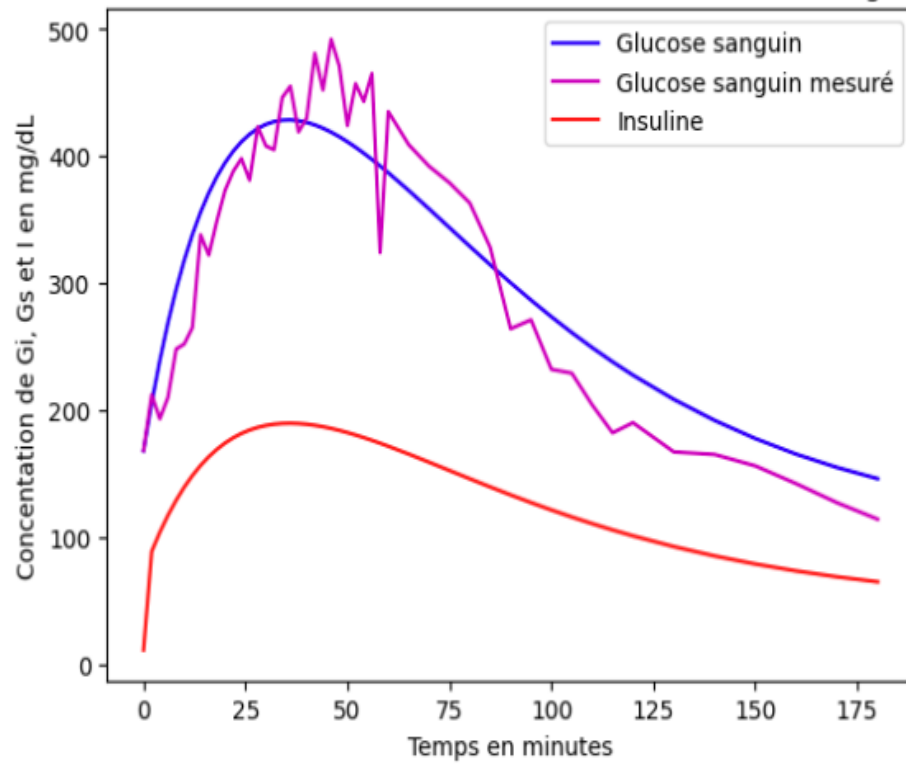
Paramètres : $U_0 = 5.7e-3$, $k = 3.3e-2$, $b = 8.3e-10$ et $d = 1.31$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°2



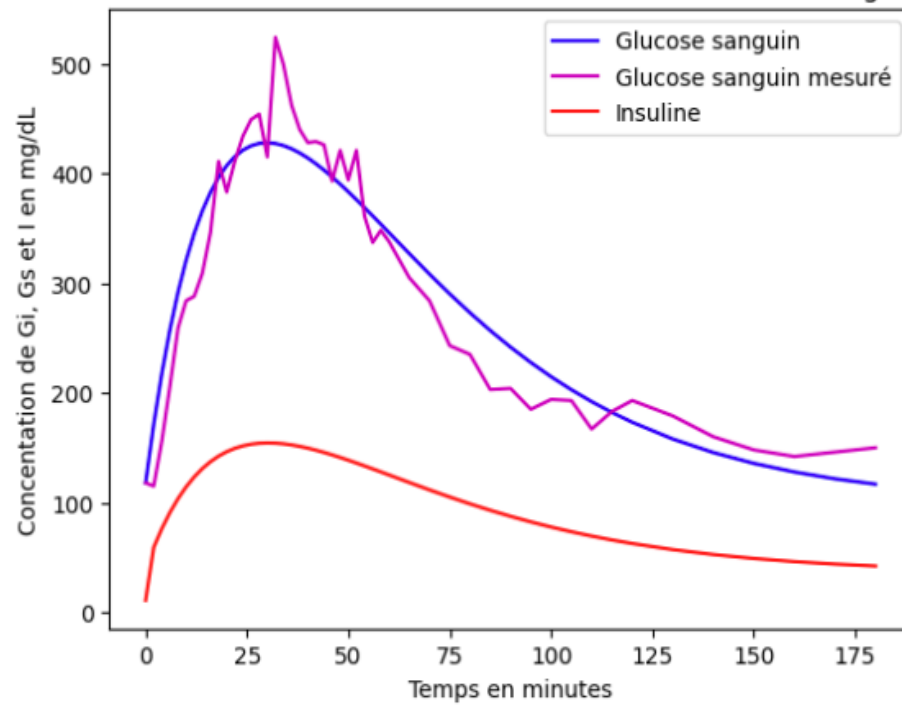
Paramètres : $U_0 = 5.1e-3$, $k = 2.6e-2$, $b = 1e-9$ et $d = 1.23$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°3



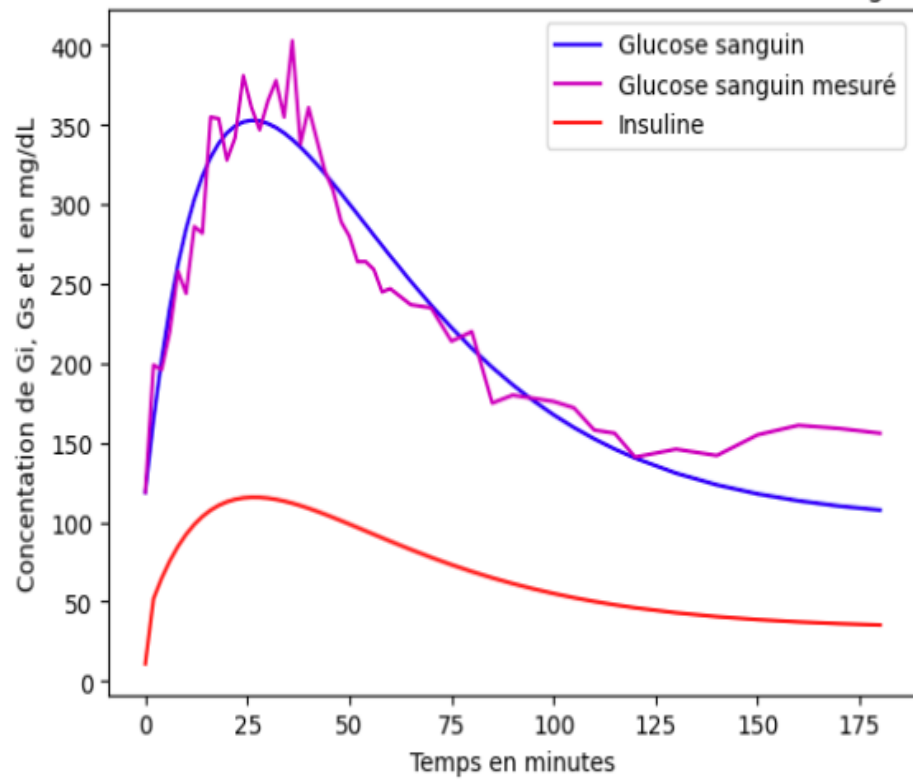
Paramètres : $U_0 = 4.9e-3$, $k = 1.9e-2$, $b = 1e-9$ et $d = 1.55$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°4



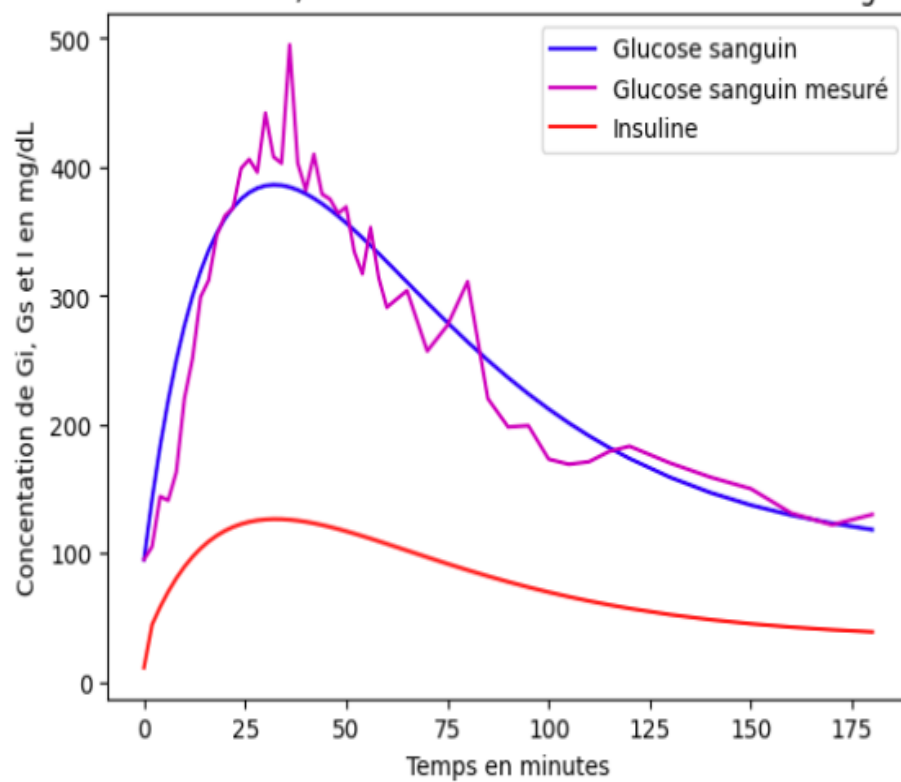
Paramètres : $U_0 = 6.5e-3$, $k = 3.2e-2$, $b = 7.6e-10$ et $d = 1.26$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°5



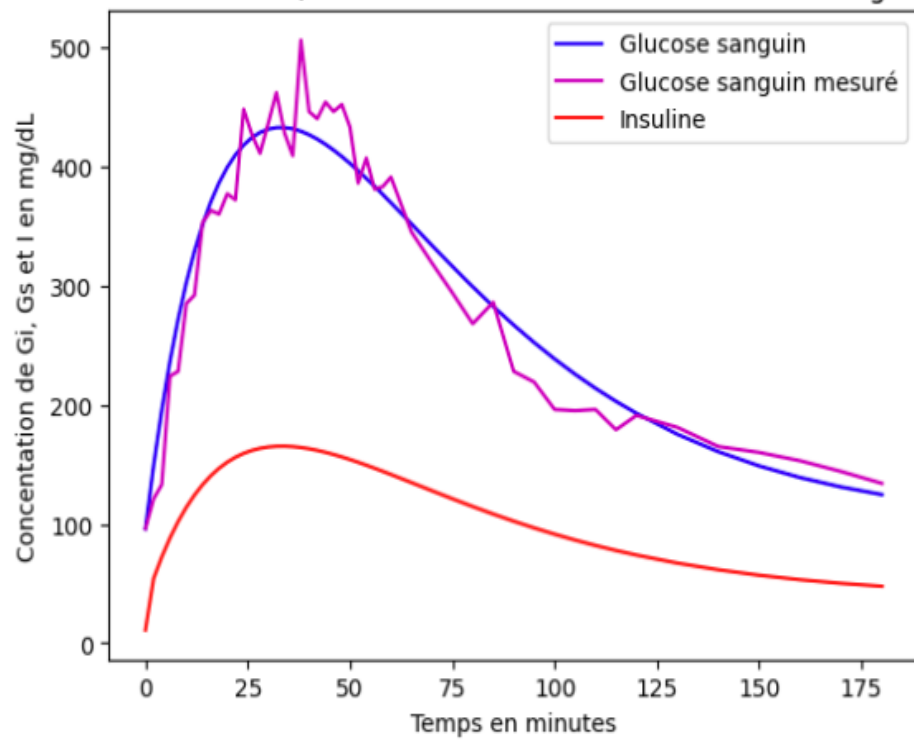
Paramètres : $U_0 = 5.6e-3$, $k = 4.2e-2$, $b = 6.6e-10$ et $d = 1.15$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°6



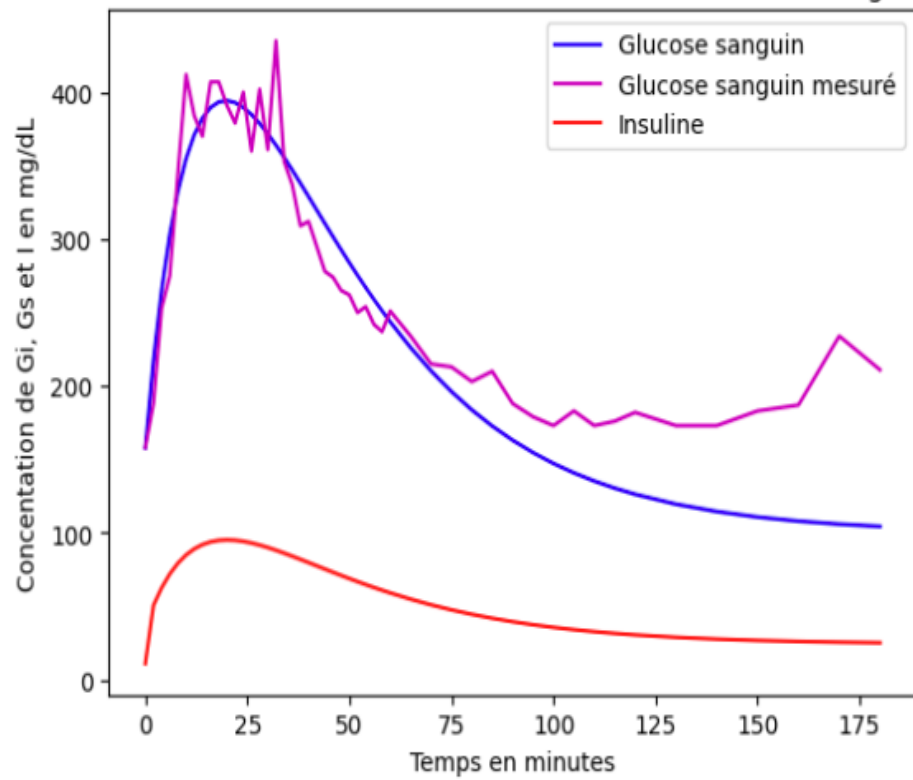
Paramètres : $U_0 = 5.5e-3$, $k = 2.9e-2$, $b = 1e-9$ et $d = 1.15$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°7



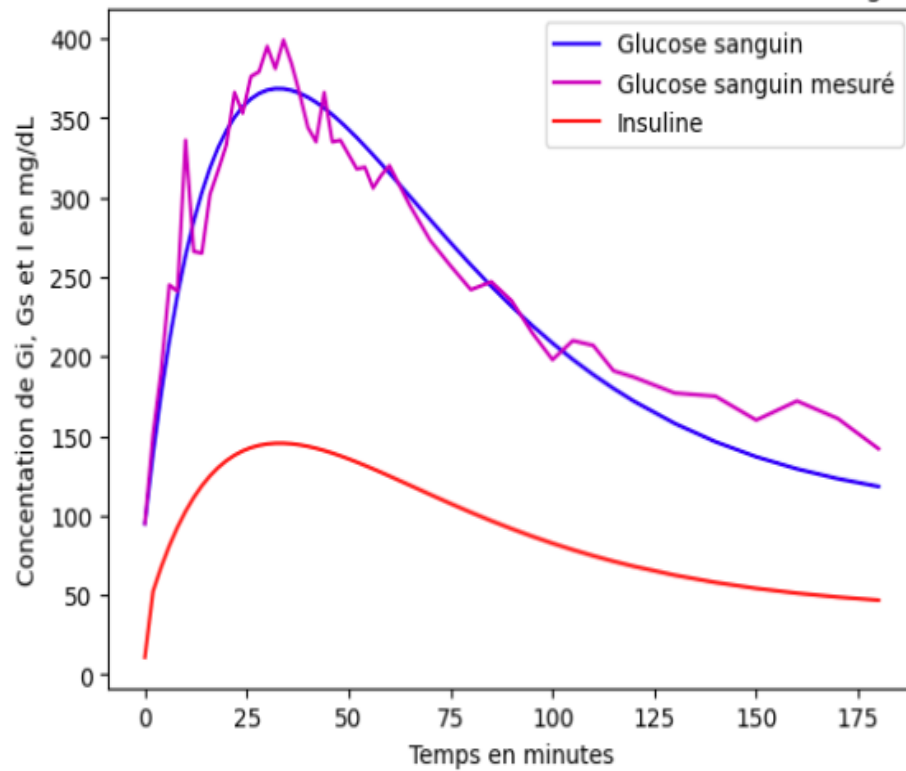
Paramètres : $U_0 = 6.3e-3$, $k = 2.7e-2$, $b = 8.3e-10$ et $d = 1.34$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°8



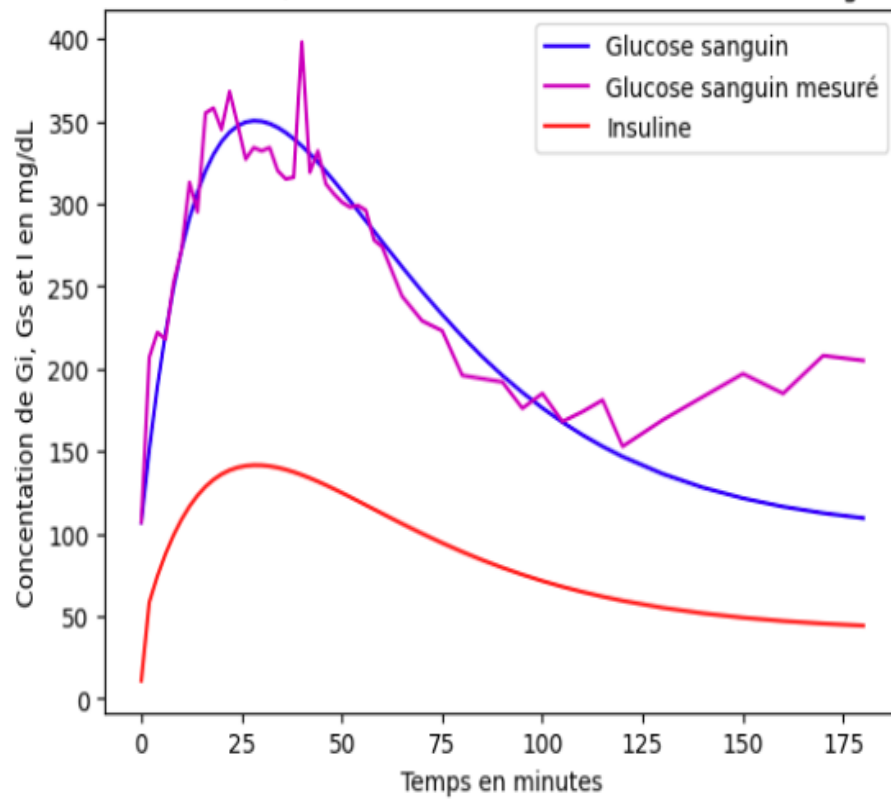
Paramètres : $U_0 = 7.8e-3$, $k = 6.5e-2$, $b = 4.5e-10$ et $d = 8.5e-1$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°9

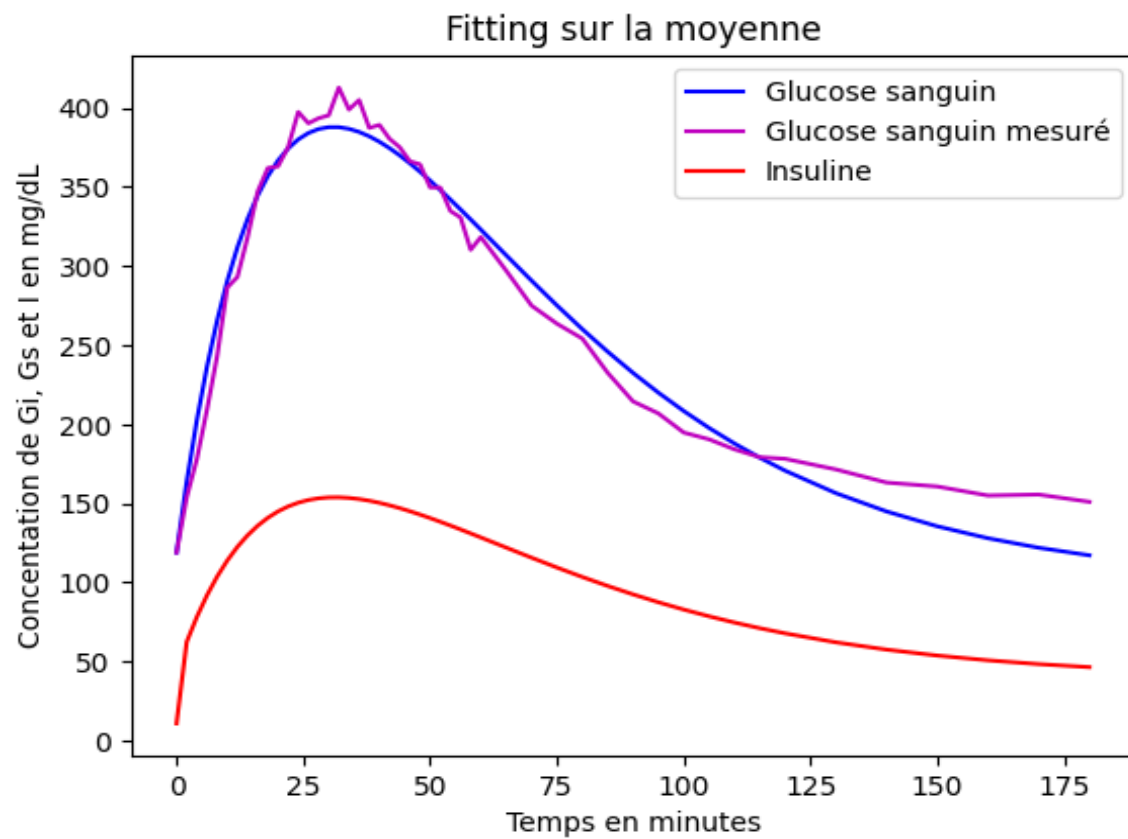


Paramètres : $U_0 = 5.1e-3$, $k = 2.9e-2$, $b = 8.6e-10$ et $d = 1.38$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°10



Paramètres : $U_0 = 5.3e-3$, $k = 3.8e-2$, $b = 6.9e-10$ et $d = 1.41$



Paramètres : $U_0 = 5.4e-3$, $k = 3.0e-2$, $b = 8.5e-10$ et $d = 1.39$

Voici un tableau résumant les différents paramètres obtenus :

Souris	U0	k	b	c	d	e
1	5.7e-3	3.3e-2	0.83e-9	3.0e-2	1.3	3.5
2	5.1e-3	2.6e-2	1.0e-9	3.0e-2	1.2	3.5
3	4.9e-3	1.9e-2	1.0e-9	3.0e-2	1.5	3.5
4	6.5e-3	3.2e-2	0.76e-9	3.0e-2	1.3	3.5
5	5.6e-3	4.1e-2	0.66e-9	3.0e-2	1.2	3.5
6	5.6e-3	2.9e-2	1.0e-9	3.0e-2	1.2	3.5
7	6.3e-3	2.7e-2	0.83e-9	3.0e-2	1.3	3.5
8	7.8e-3	6.5e-2	0.45e-9	3.0e-2	0.9	3.5
9	5.1e-3	2.9e-2	0.86e-9	3.0e-2	1.4	3.5
10	5.3e-3	3.8e-2	0.69e-9	3.0e-2	1.4	3.5
11	5.4e-3	3.0e-2	0.85e-9	3.0e-2	1.4	3.5

Souris 11 = la moyenne des souris

Tout d'abord il semble important de noter que toutes les courbes de Gs estimé se ressemblent tant par leur allure que par l'intervalle de valeurs dans lequel elles évoluent. On se contentera donc d'en analyser qu'une seule afin d'éviter de se répéter. Par ailleurs, tous les jeux de paramètres semblent égaux ou du moins du même ordre de grandeur. Pareillement on n'en commentera qu'un seul.

Analyse pour le fit sur la moyenne :

On observe ici que Gs estimé croît de 110 à 375mg/dL de 0 à 32mins. Puis il décroît de 32 à 175 mins pour atteindre 125mg/dL. Ici on observe bien une croissance de Gs estimé relativement rapide sans non plus être soudaine, puis une décroissance en deux temps. Rapide entre 32 et 125mins puis plus lente. L'insuline suit également cette cinétique en passant de 11 à 150mg/dL de 0 à 32mins puis décroît pour atteindre environ 50mg/dL à la fin des mesures.

Pour ce qui est des paramètres, on peut constater que b et d n'ont pas énormément changé si ce n'est qu'il valent tous deux à peu près le double d'avant. C'est normal qu'ils varient si l'on change de modèle mais cette variation n'a pas l'air significative puisqu'ils restent tout de même du même ordre de grandeur que les précédents.

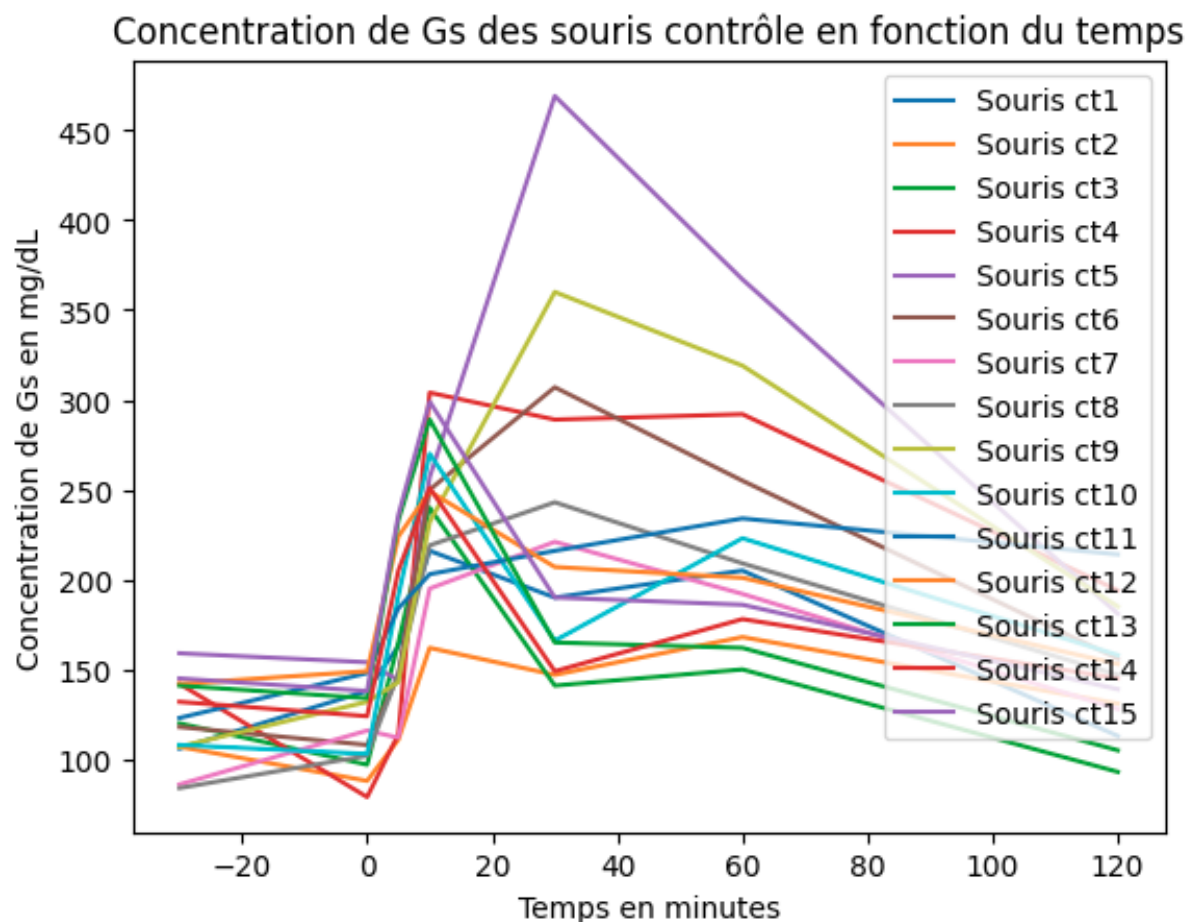
Par ailleurs on constate que U0 est inférieur à l'ancien paramètre et que de surcroît k est assez petit, donc la décroissance de U ne va pas être si énorme. Cela explique dans un premier temps pourquoi au début Gs estimé ne croît pas subitement mais également pourquoi il décroît ensuite plus rapidement qu'avant.

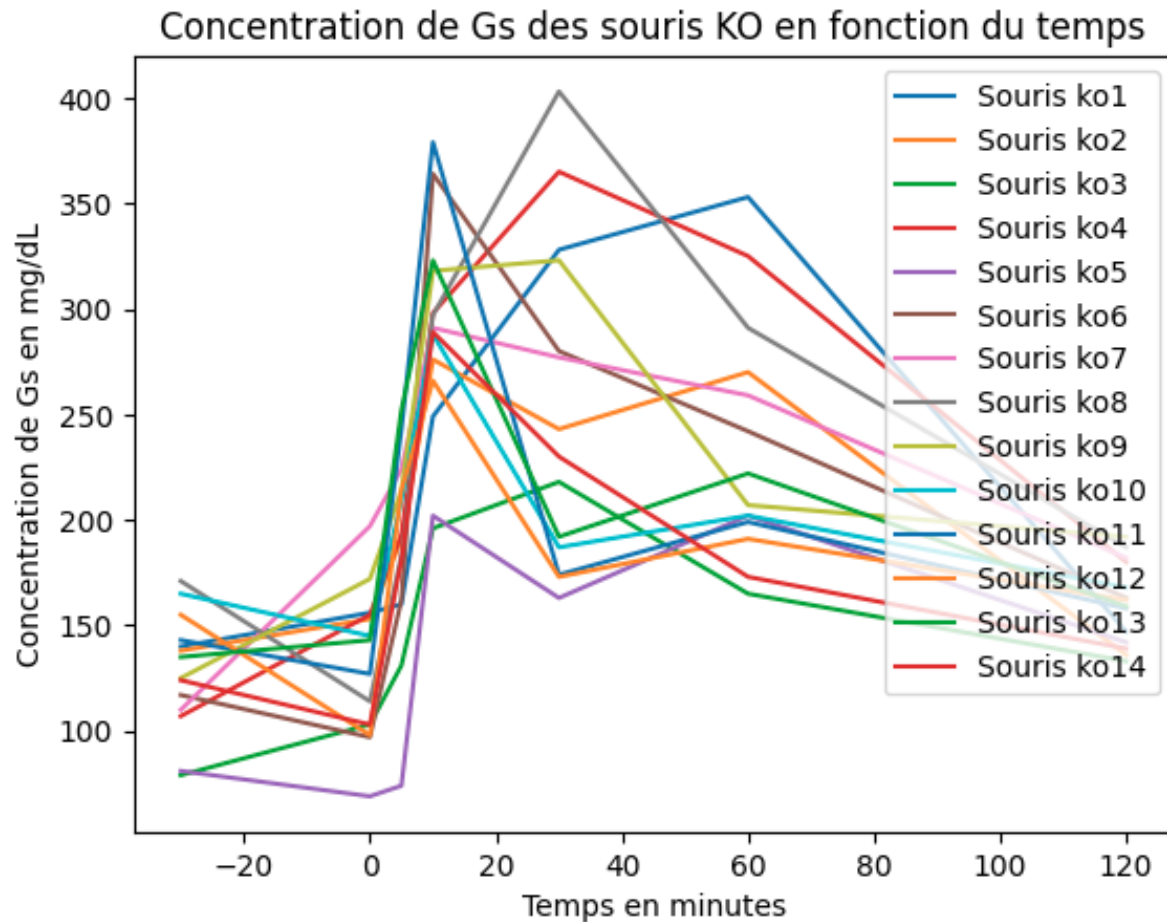
3/ On peut donc en conclure que le modèle ici est nettement plus réaliste et plus précis que le précédent. Il prend bien en compte la croissance rapide mais pas subite de Gs puis une décroissance qui varie au cours du temps (rapide puis lente). De plus la courbe de l'insuline semble elle aussi bien plus réaliste notamment par son allure mais également par les taux qu'elle atteint qui ressemblent bien plus aux taux que l'on obtenait dans le TD précédent ou on mesurait cette fois l'insuline. On peut donc se satisfaire de la courbe de Gs qui fit très bien mais également de la courbe d'insuline qui correspond bien à ce à quoi l'on pourrait s'attendre si on l'avait également mesurée.

Non les souris ne vont pas absorber entièrement le bolus de 4500mg/dL. C'est d'ailleurs pour cette raison que l'on modélise une perte de transporteur du glucose dans l'intestin . Car l'organisme va automatiquement réguler la présence de glucose dans le sang par l'insuline mais également en ralentissant l'apport en glucose venant de l'alimentation. Ici par le biais de l'intestin en faisant baisser la vitesse de transfert U.

Partie III : Modèle pathologique

1/ Tout d'abord, on affiche les données des souris KO et contrôle :





Il n'y a pas grand chose à dire sur ces graphiques si ce n'est que l'on observe une décroissance de Gs puis l'allure décrite dans les parties précédentes. C'est normal, physiologiquement Gs a tendance à baisser naturellement au cours du temps lorsqu'il n'y a pas d'apport extérieur. C'est le cas ici car cette décroissance se situe entre -30 et 0 min, donc avant la prise du bolus de 2500 mg/dL. Or notre modèle ne prend pas en compte une décroissance initiale de Gs car il part du principe que les souris ingèrent le bolus à $t=0$. Nous ne prendrons donc pas en compte le premier point à $t=-30$ min. Par ailleurs, on constate que les deux graphiques sont assez similaires, il ne serait donc pas étonnant de ne pas trouver de différence entre les paramètres des souris KO et contrôle.

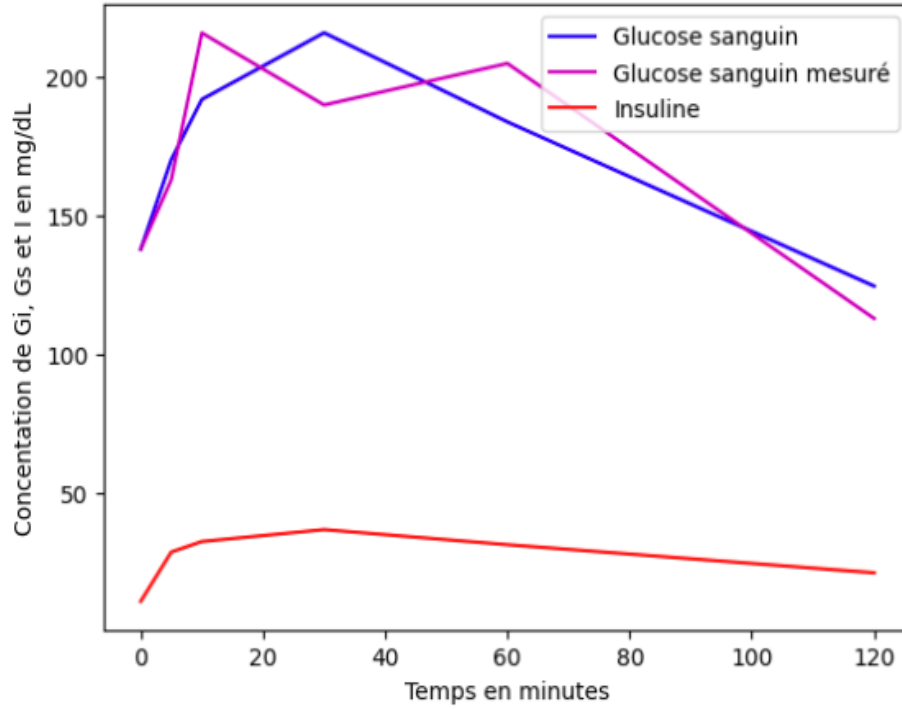
Par ailleurs, d'après l'énoncé on suppose que la tolérance de l'organisme au glucose pourrait être liée soit à la production d'insuline (paramètre d) soit à la sensibilité du glucose à l'insuline (paramètre b). Ainsi, si il existe une différence significative entre les paramètres des deux modèles, on suppose que cela se porterait surtout sur les paramètres b et d . C'est pourquoi on choisit de fixer c et non b dans la partie II.

On réutilise le modèle précédent avec c et e fixé et on part du même jeu de données initiales pour les deux conditions (nécessaire pour pouvoir ensuite comparer des jeux de données comparables) :

Initialisation : $U_0 = 5e-3$, $k = 2e-2$, $b = 7e-10$, $c = 3e-2$, $d = 0.7$, $e = 3.5$

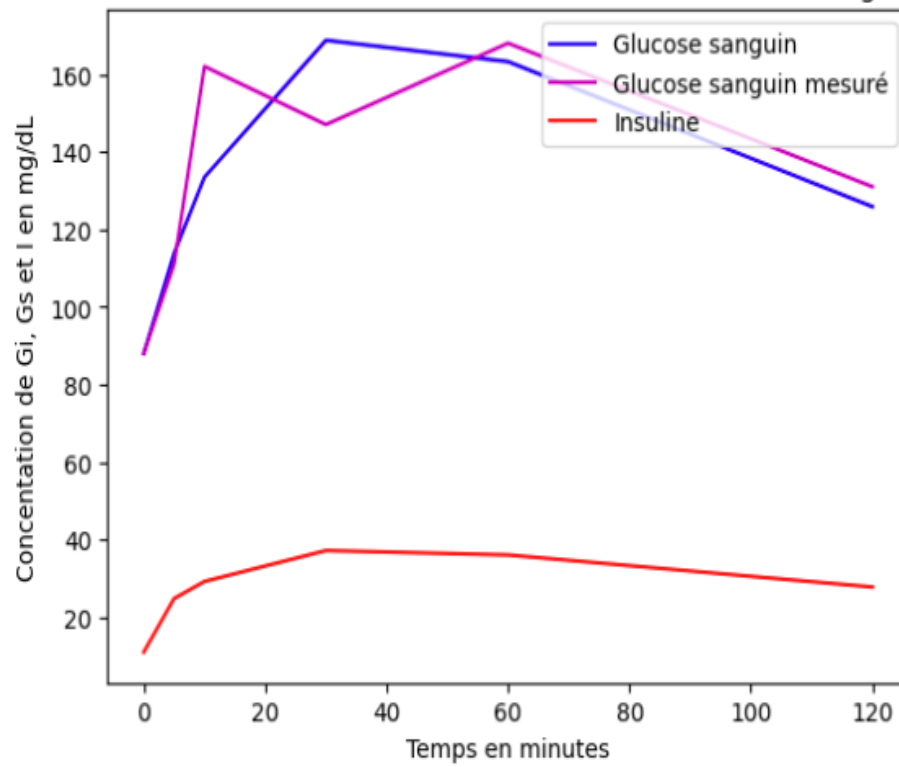
Souris contrôle :

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°1



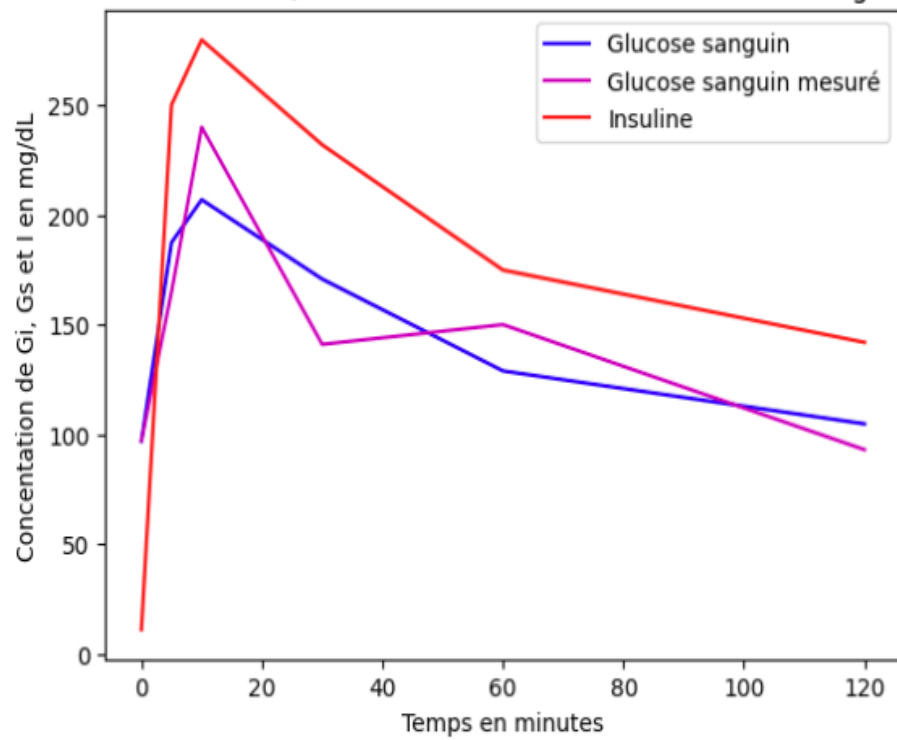
Paramètres : $U_0 = 3.5e-3$, $k = 3.2e-2$, $b = 4.6e-10$, $c = 3e-2$, $d = 0.59$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°2



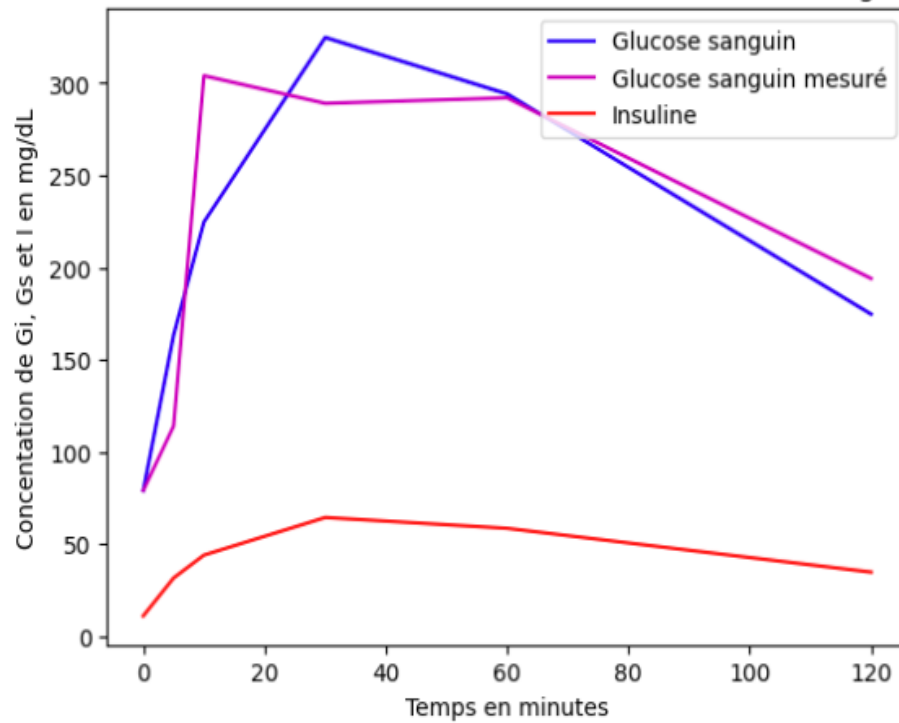
Paramètres : $U_0 = 2.3e-3$, $k = 2.3e-2$, $b = 8.6e-10$, $c = 3e-2$, $d = 0.77$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°3



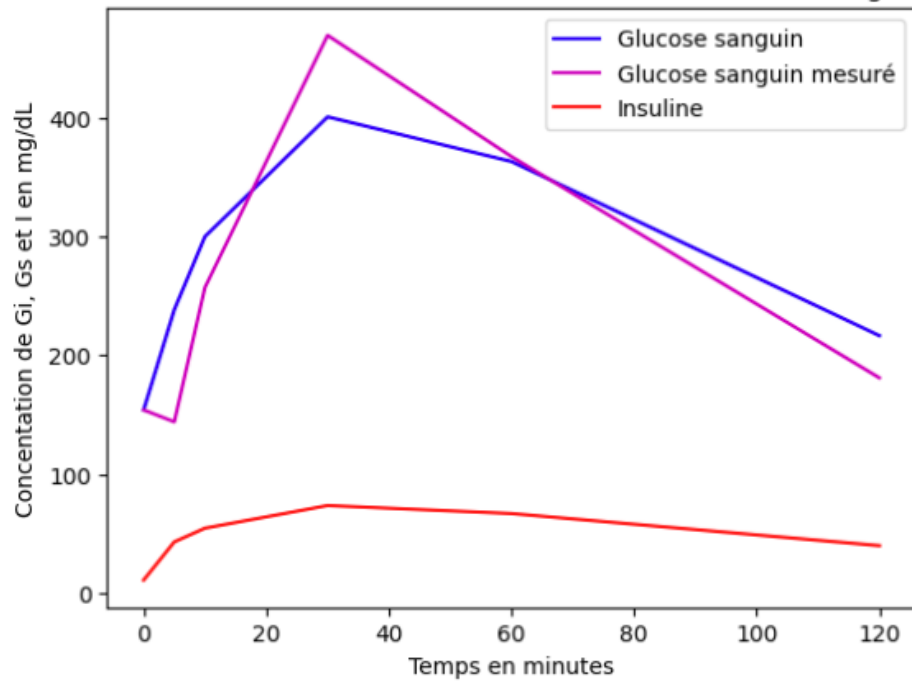
Paramètres : $U_0 = 1.3e-2$, $k = 2.3e-1$, $b = 1.4e-10$, $c = 3e-2$, $d = 4.7$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°4



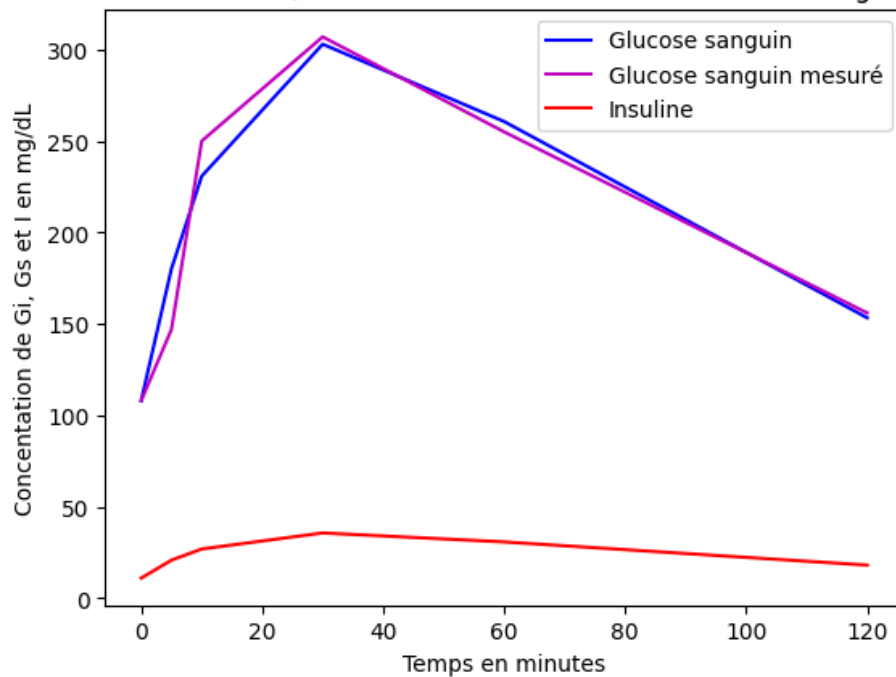
Paramètres : $U0 = 7.6e-3$, $k = 2.3e-2$, $b = 7.4e-10$, $c = 3e-2$, $d = 0.69$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°5



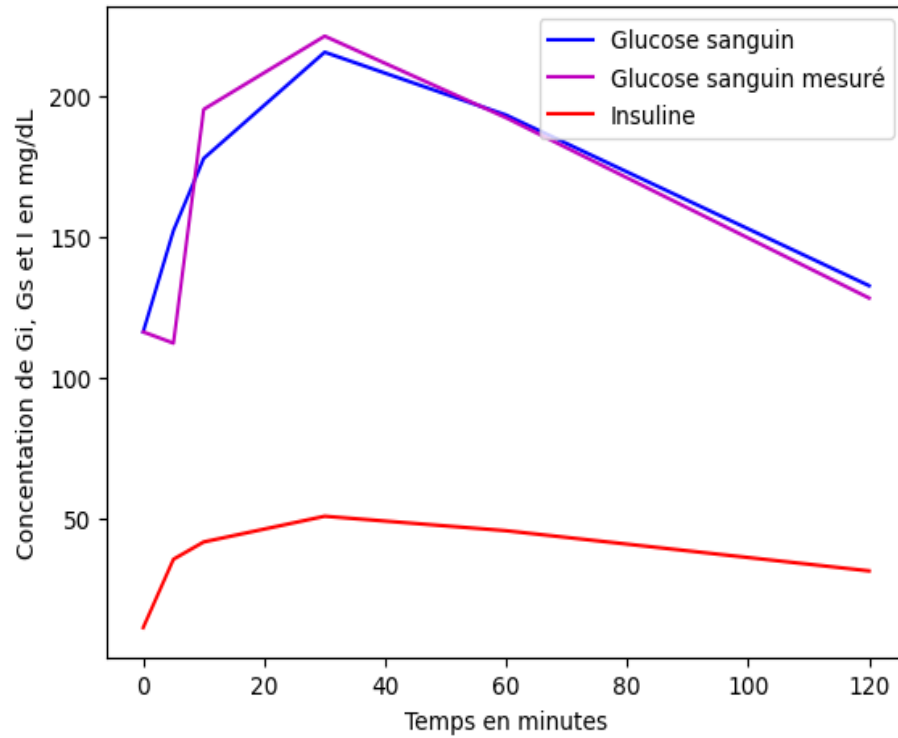
Paramètres : $U_0 = 8.4 \times 10^{-3}$, $k = 1.8 \times 10^{-2}$, $b = 2.1 \times 10^{-10}$, $c = 3 \times 10^{-2}$, $d = 0.64$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°6



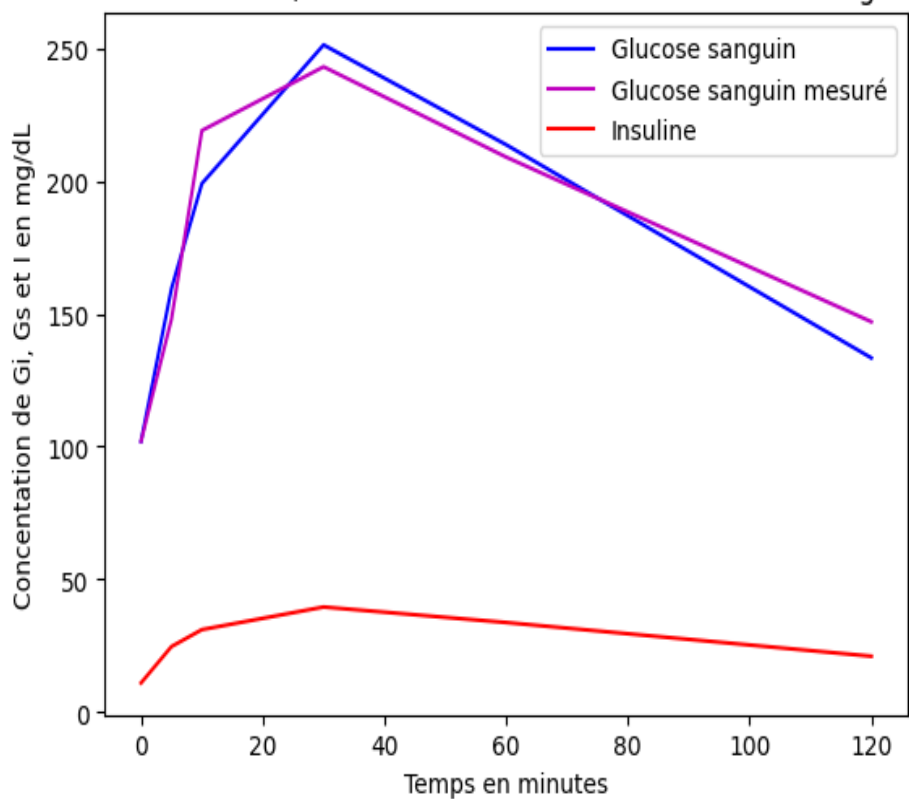
Paramètres : $U_0 = 6.9e-3$, $k = 2.8e-2$, $b = 3.6e-10$, $c = 3e-2$, $d = 0.41$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°7



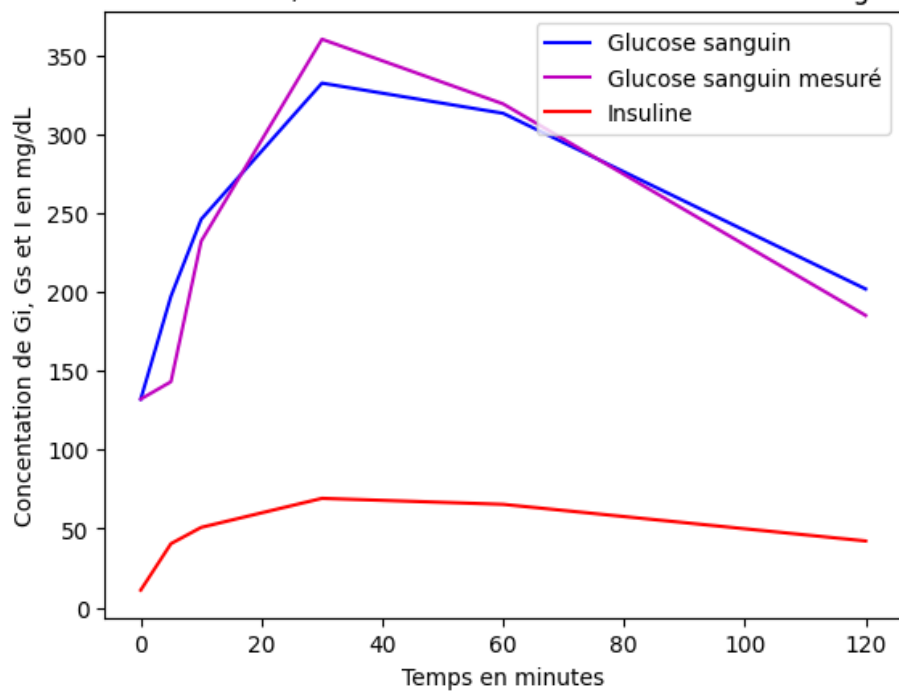
Paramètres : $U_0 = 3.6e-3$, $k = 2.7e-2$, $b = 5.2e-10$, $c = 3e-2$, $d = 0.82$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°8



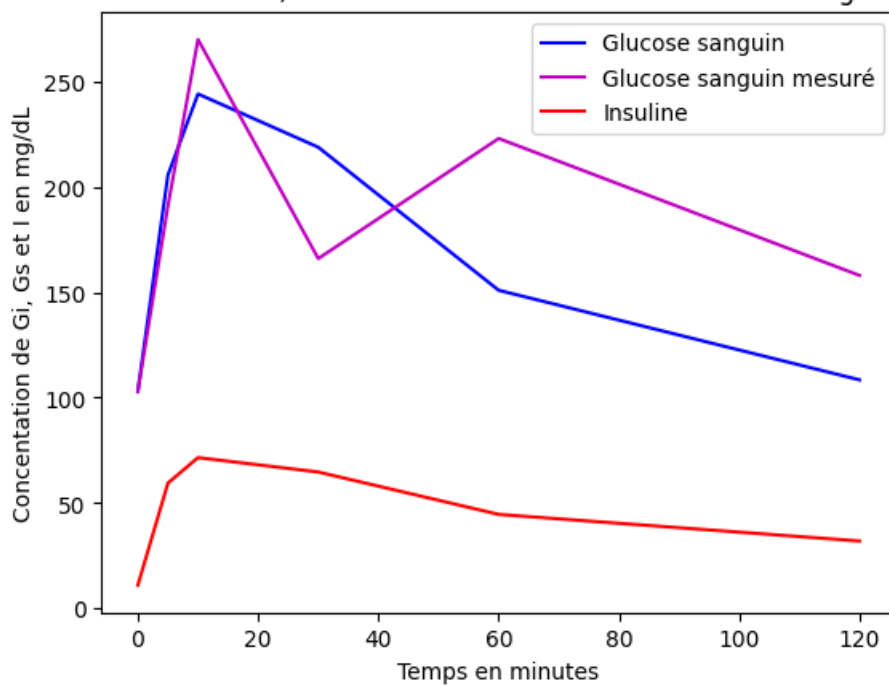
Paramètres : $U_0 = 5.5e-3$, $k = 3.3e-2$, $b = 4.7e-10$, $c = 3e-2$, $d = 0.55$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°9



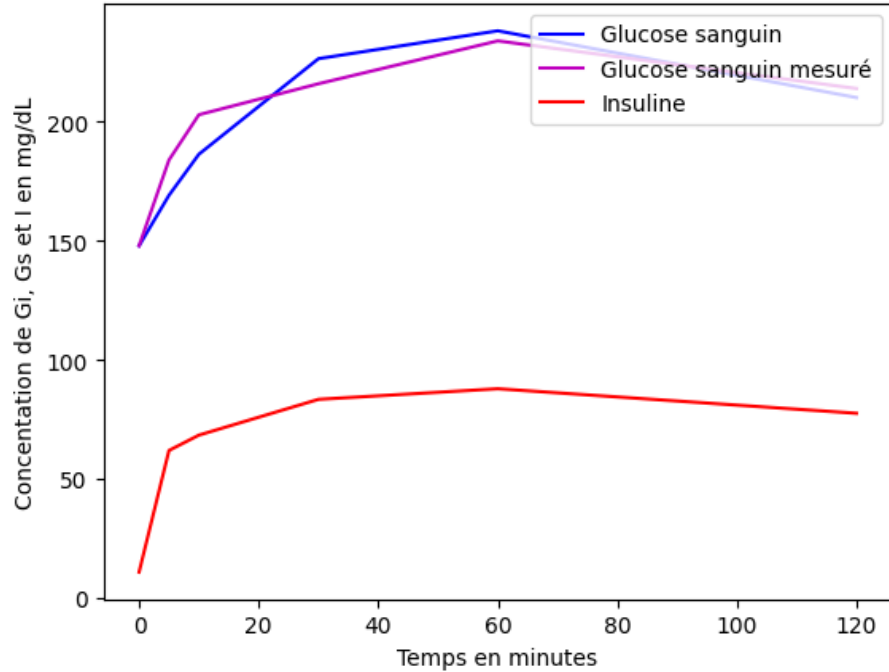
Paramètres : $U_0 = 6.4 \times 10^{-3}$, $k = 1.7 \times 10^{-2}$, $b = 6.1 \times 10^{-10}$, $c = 3 \times 10^{-2}$, $d = 0.73$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°10



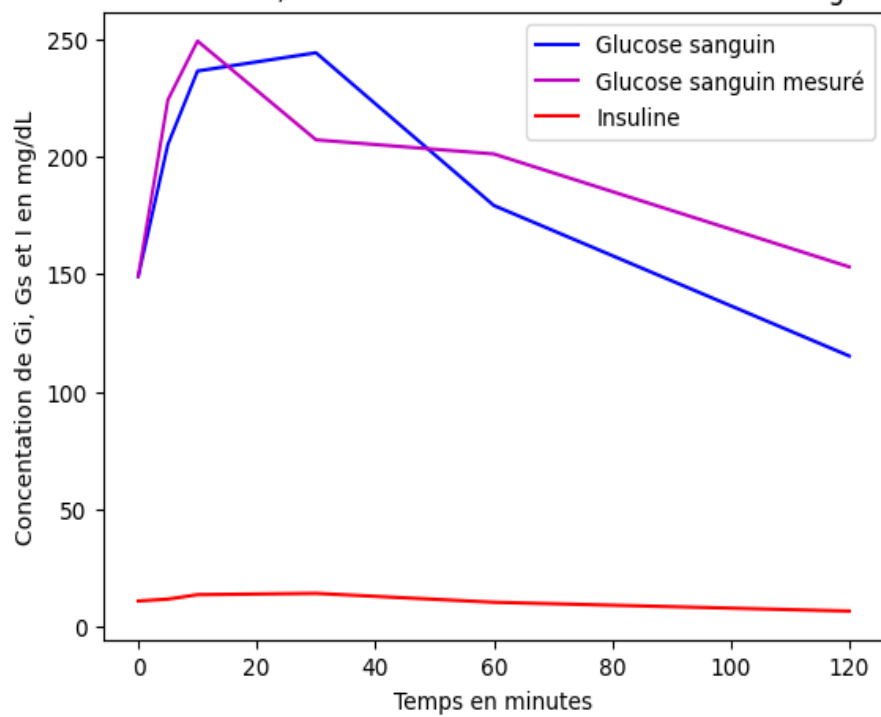
Paramètres : $U_0 = 1.2 \times 10^{-2}$, $k = 1.3 \times 10^{-1}$, $b = 4.2 \times 10^{-8}$, $c = 3 \times 10^{-2}$, $d = 1.0$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°11



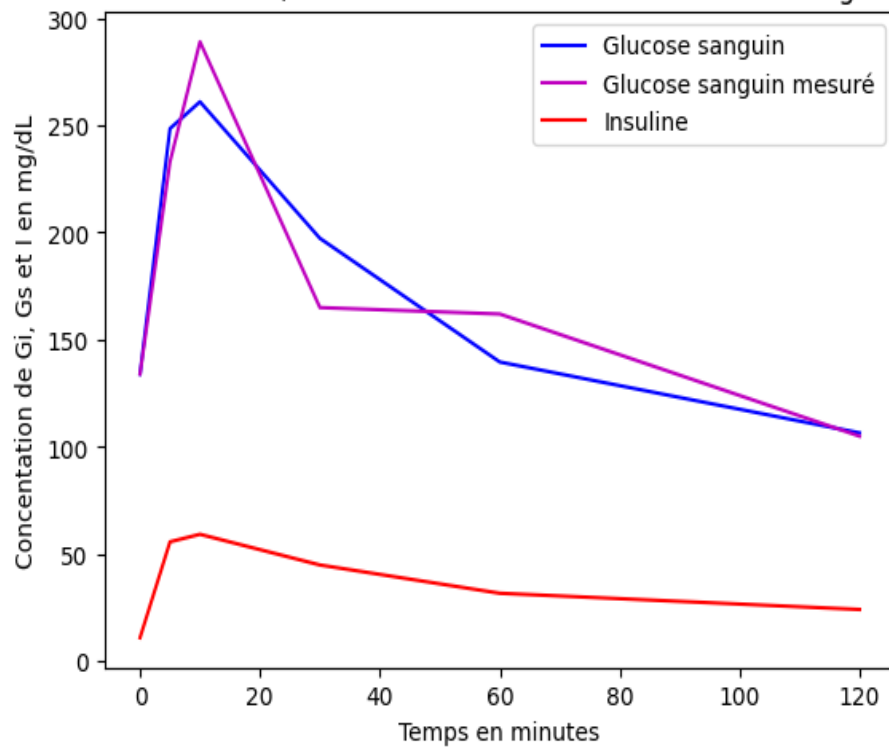
Paramètres : $U_0 = 2.5 \times 10^{-3}$, $k = 4.9 \times 10^{-3}$, $b = 8.1 \times 10^{-10}$, $c = 3 \times 10^{-2}$, $d = 1.3$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°12



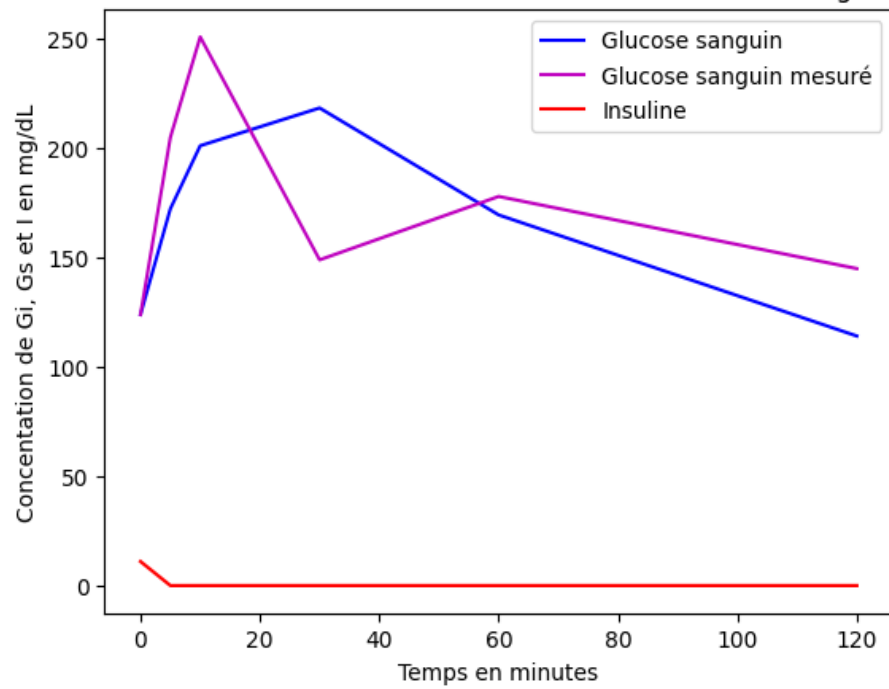
Paramètres : $U_0 = 6.4e-3$, $k = 5.8e-2$, $b = 1.1e-10$, $c = 3e-2$, $d = 0.20$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°13



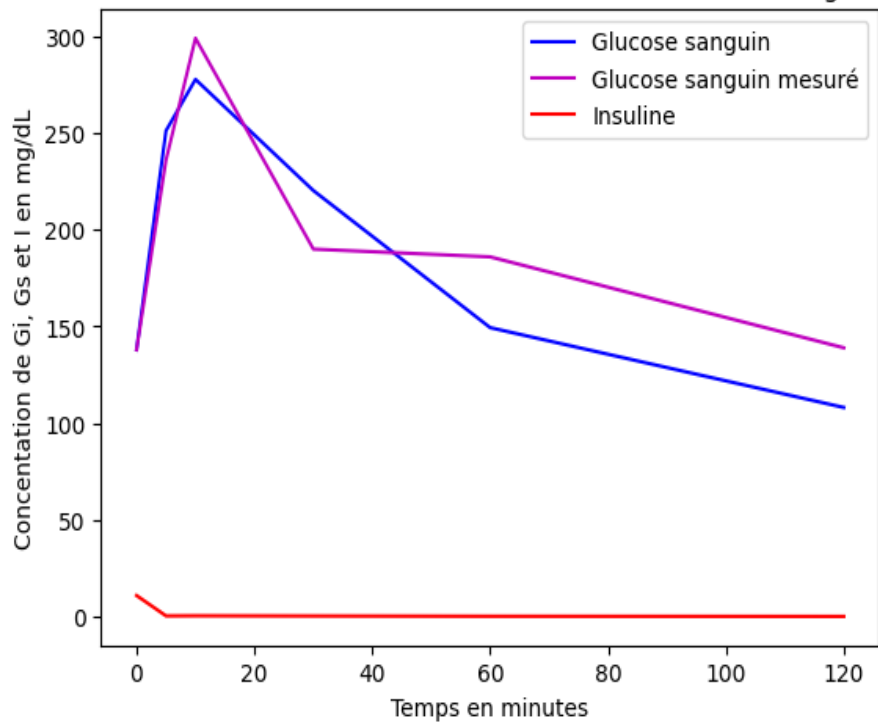
Paramètres : $U_0 = 1.9e-2$, $k = 2.5e-1$, $b = 1.2e-8$, $c = 3e-2$, $d = 0.79$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°14



Paramètres : $U_0 = 5.1e-3$, $k = 5.3e-2$, $b = 2.7e-12$, $c = 3e-2$, $d = 7.5e-8$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°15



Paramètres : $U_0 = 1.6e-2$, $k = 1.8e-1$, $b = 2.0e-9$, $c = 3e-2$, $d = 6.7e-3$ et $e = 3.5$

Voici un tableau résumant les différents paramètres obtenus :

Souris	U_0	k	b	c	d	e
1	3.5e-3	3.2e-2	4.6e-10	3e-2	0.59	3.5
2	2.3e-3	2.3e-2	8.6e-10	3e-2	0.77	3.5
3	1.3e-2	2.3e-1	1.4e-10	3e-2	4.7	3.5
4	7.6e-3	2.3e-2	7.4e-10	3e-2	0.69	3.5
5	8.4e-3	1.8e-2	2.1e-10	3e-2	0.64	3.5
6	6.9e-3	2.8e-2	3.6e-10	3e-2	0.41	3.5
7	3.6e-3	2.7e-2	5.2e-10	3e-2	0.82	3.5
8	5.5e-3	3.3e-2	4.7e-10	3e-2	0.55	3.5
9	6.4e-3	1.7e-2	6.1e-10	3e-2	0.73	3.5
10	1.2e-2	1.3e-1	4.2e-8	3e-2	1.0	3.5
11	2.5e-3	4.9e-3	8.1e-10	3e-2	1.3	3.5
12	6.4e-3	5.8e-2	1.1e-10	3e-2	0.20	3.5
13	1.9e-2	2.5e-1	1.2e-8	3e-2	0.79	3.5
14	5.1e-3	5.3e-2	2.7e-12	3e-2	7.5e-8	3.5
15	1.6e-2	1.8e-1	2.0e-9	3e-2	6.7e-3	3.5

2/ Dans l'ensemble on constate que les paramètres sont plutôt similaires hormis le paramètre k dont presque la moitié sont considérés par Python comme aberrants. Les paramètres qui diffèrent trop, c'est-à-dire ceux considérés par Python et le boxplot comme aberrants ne seront pas pris en compte. Ces paramètres sont en rouge. On prend alors le parti de ne pas considérer ces paramètres dans les tests statistiques ultérieurs. Par ailleurs il est important de préciser que ces paramètres ne sont pas forcément pertinents étant donné le faible nombre de points dont nous disposons (seulement 6!).

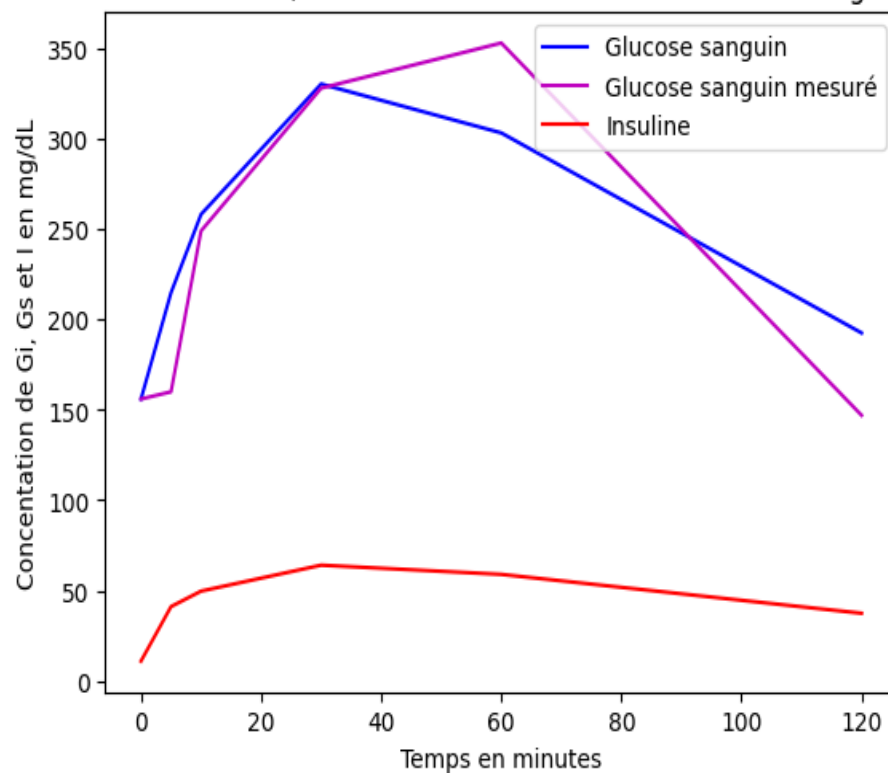
On observe sur les graphiques que la plupart fit bien voir extrêmement bien, ce qui est normal car il n'y a que 6 points pour décrire la courbe de données. Le G_s est cohérent ainsi que l'insuline. En revanche pour certaines souris (3, 12, 14 et 15) même si le fit pour G_s fonctionne convenablement ce n'est pas le cas de leur courbe d'insuline qui est soit bien trop élevée (souris 3), soit beaucoup trop faible ou décroissante (souris 12 et souris 14/15). Pour la souris 3 cela s'explique par sa production d'insuline (paramètre d) bien trop élevée. Pour la souris 12, il

n'y a pas vraiment d'explication par rapport à ses paramètres. Tandis que pour les souris 14 et 15 cela s'explique par leur paramètre d bien trop faible.

On choisit volontairement de ne pas partir d'un autre jeu de données initiales pour ces souris car on se doit de partir du même jeu de données pour toutes les souris quelles soient KO ou contrôle afin de s'assurer que la différence obtenue est uniquement due aux données et non à l'initialisation. f_{min} trouvant seulement des minimum locaux, on ne peut donc pas se permettre de partir de point de départ différents. En revanche si l'on disposait d'une fonction trouvant à coup sûr le minimum global cela ne poserait pas problème.

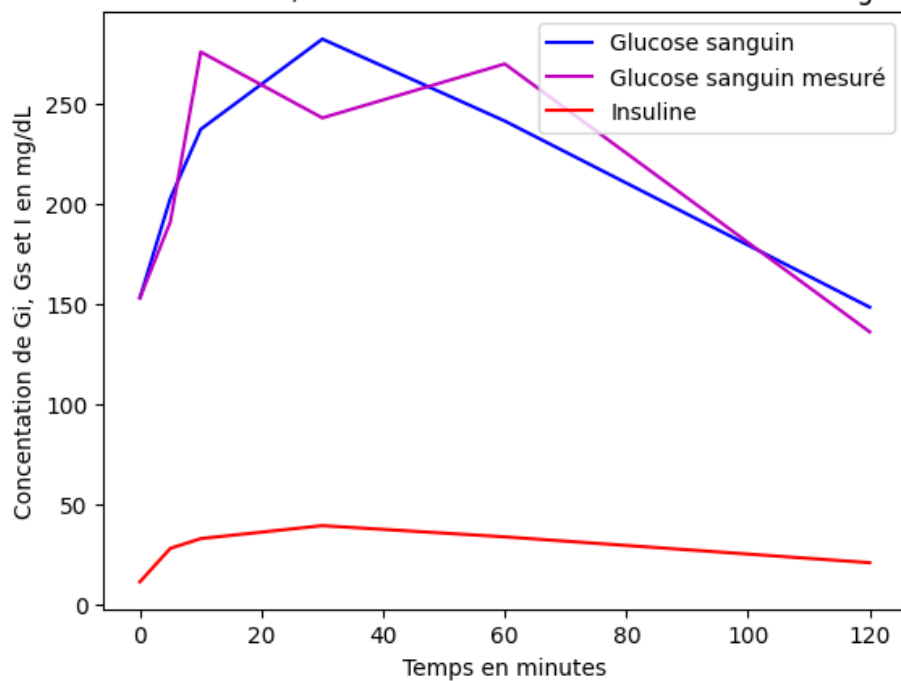
Souris KO :

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°1



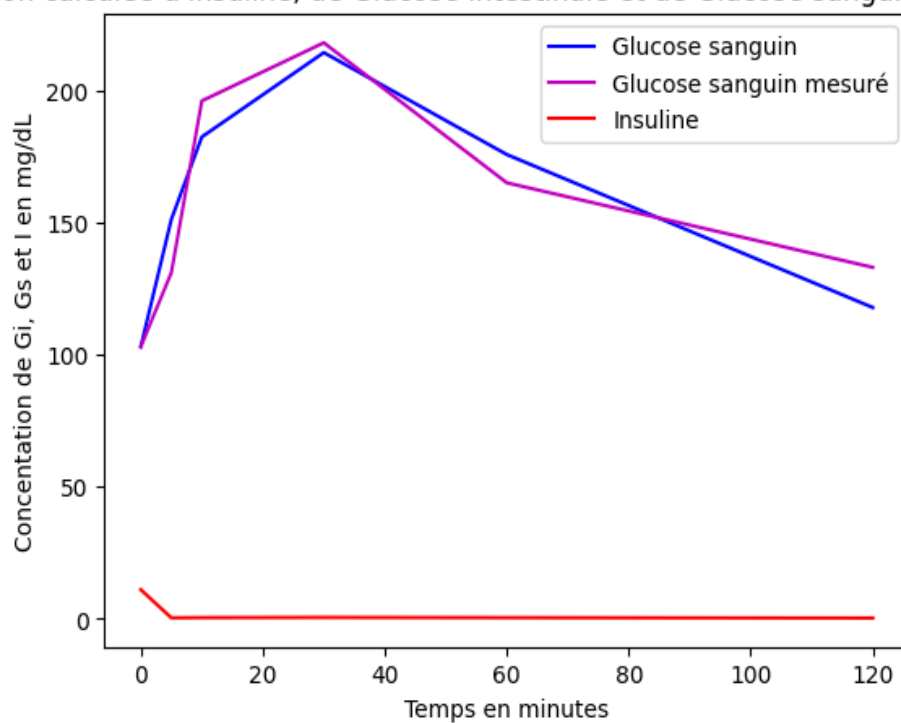
Paramètres : $U_0 = 6.1e-3$, $k = 1.8e-2$, $b = 6.9e-9$, $c = 3e-2$, $d = 6.8e-1$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°2



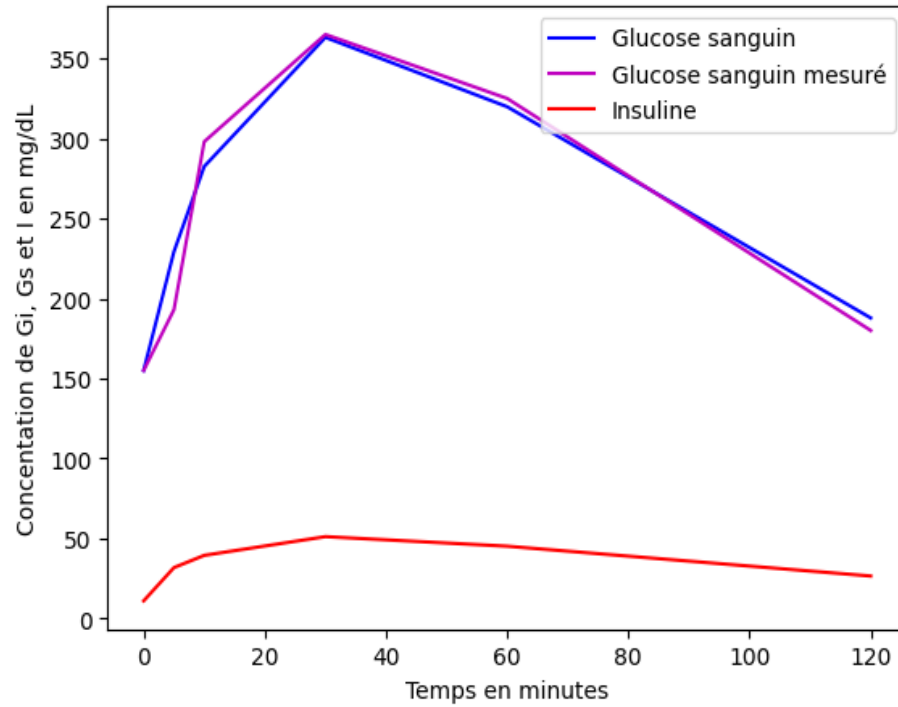
Paramètres : $U_0 = 5.3e-3$, $k = 2.7e-2$, $b = 7.8e-10$, $c = 3e-2$, $d = 4.8e-1$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°3



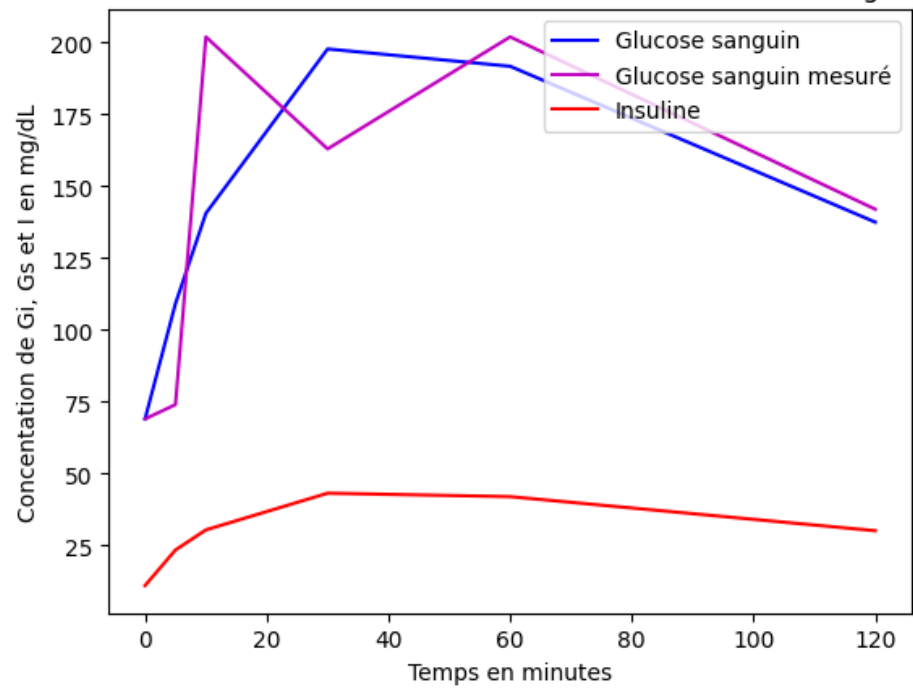
Paramètres : $U_0 = 4.7e-3$, $k = 4.4e-2$, $b = 7.2e-10$, $c = 3e-2$, $d = 8.5e-3$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°4



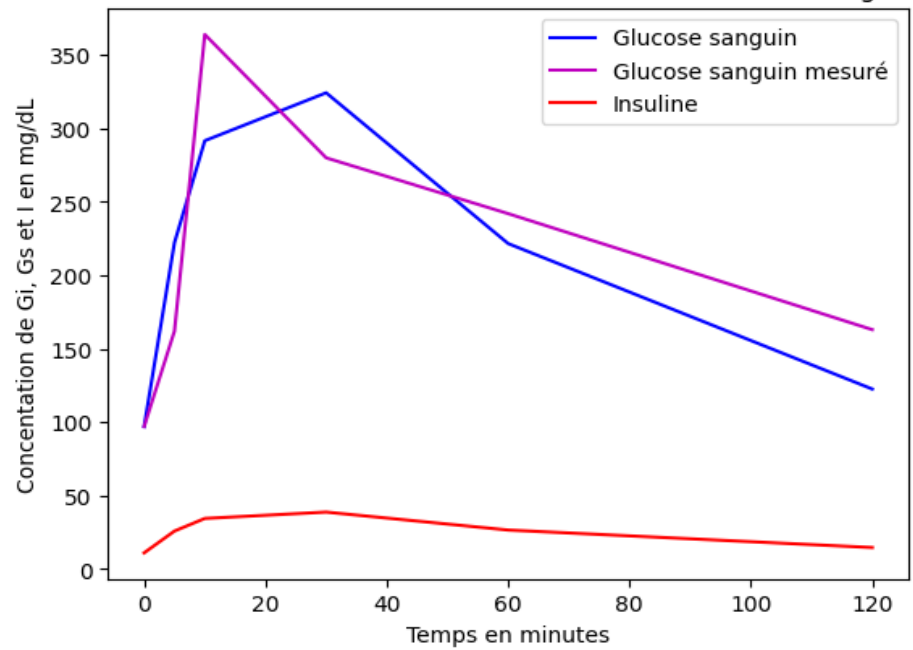
Paramètres : $U_0 = 7.6e-3$, $k = 2.1e-2$, $b = 7.5e-10$, $c = 3e-2$, $d = 4.9e-1$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°5



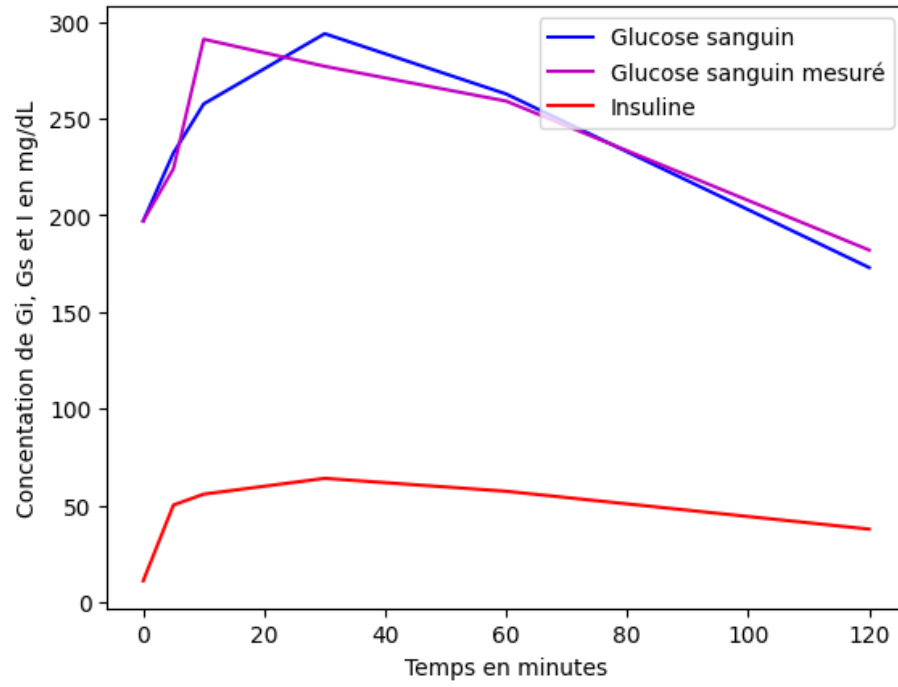
Paramètres : $U_0 = 3.4e-3$, $k = 2.4e-2$, $b = 7.5e-10$, $c = 3e-2$, $d = 7.6e-1$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°6



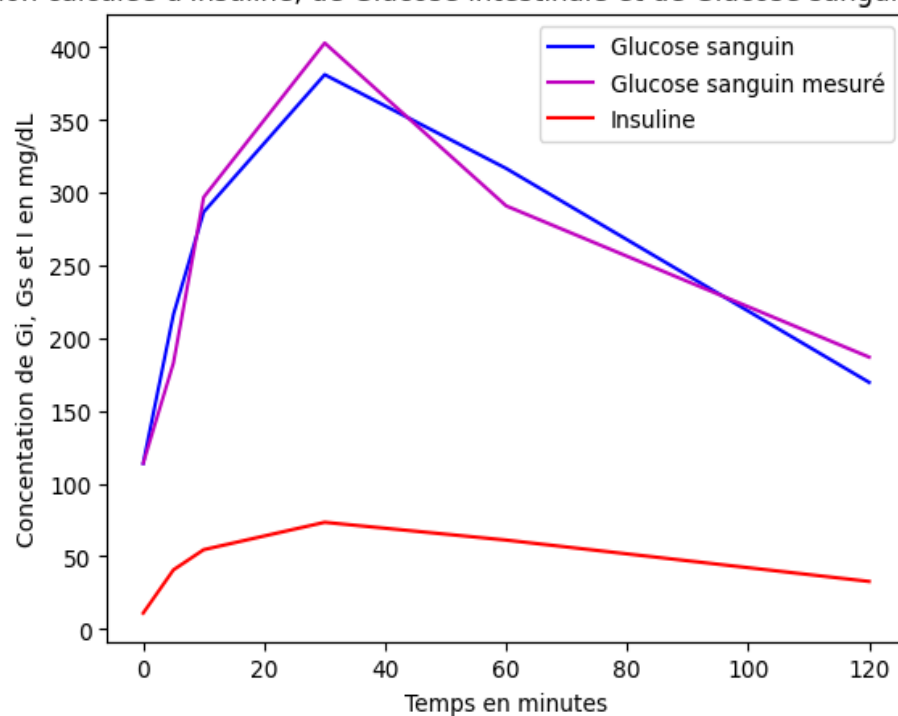
Paramètres : $U_0 = 1.3e-2$, $k = 6.4e-2$, $b = 4.6e-12$, $c = 3e-2$, $d = 4.2e-1$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°7



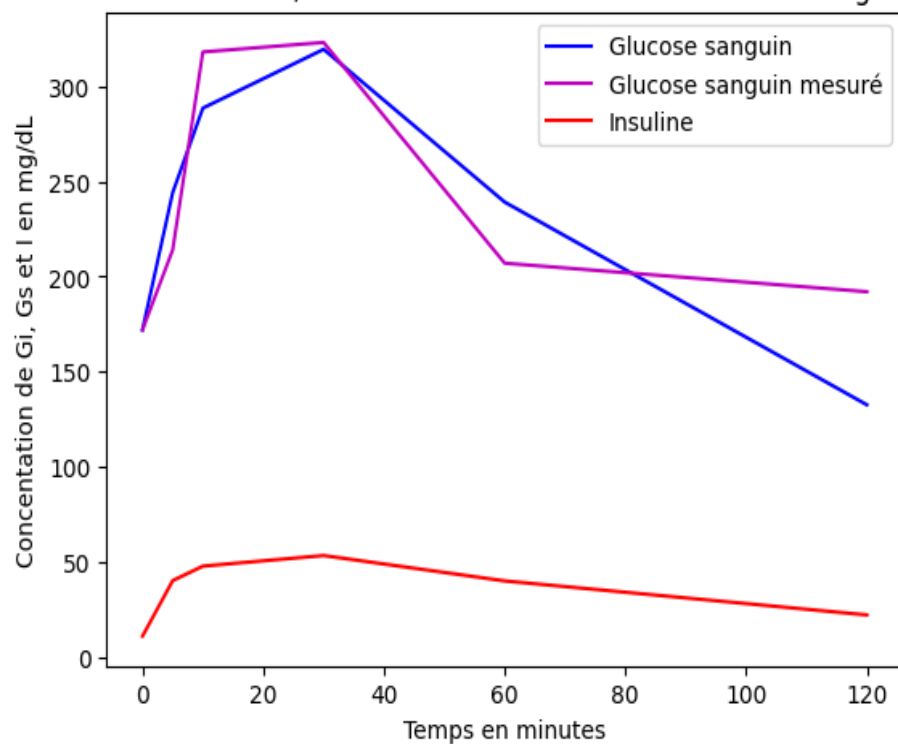
Paramètres : $U_0 = 4.4e-3$, $k = 1.8e-2$, $b = 7.7e-10$, $c = 3e-2$, $d = 7.6e-1$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°8



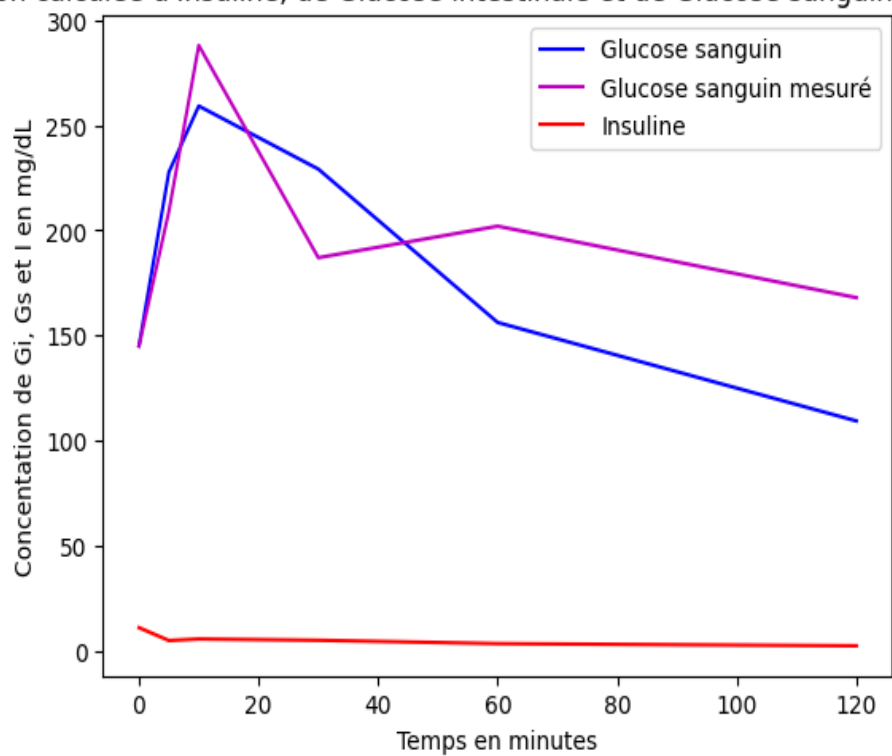
Paramètres : $U_0 = 9.9e-3$, $k = 2.8e-2$, $b = 5.0e-10$, $c = 3e-2$, $d = 6.7e-1$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°9



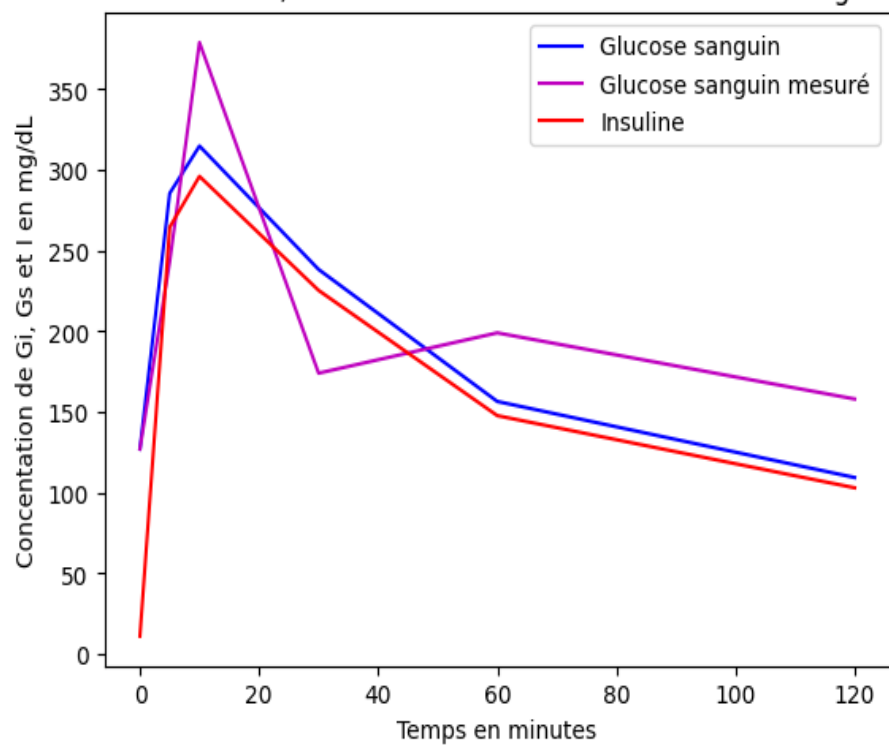
Paramètres : $U_0 = 8.0e-3$, $k = 4.2e-2$, $b = 2.5e-11$, $c = 3e-2$, $d = 5.8e-1$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°10



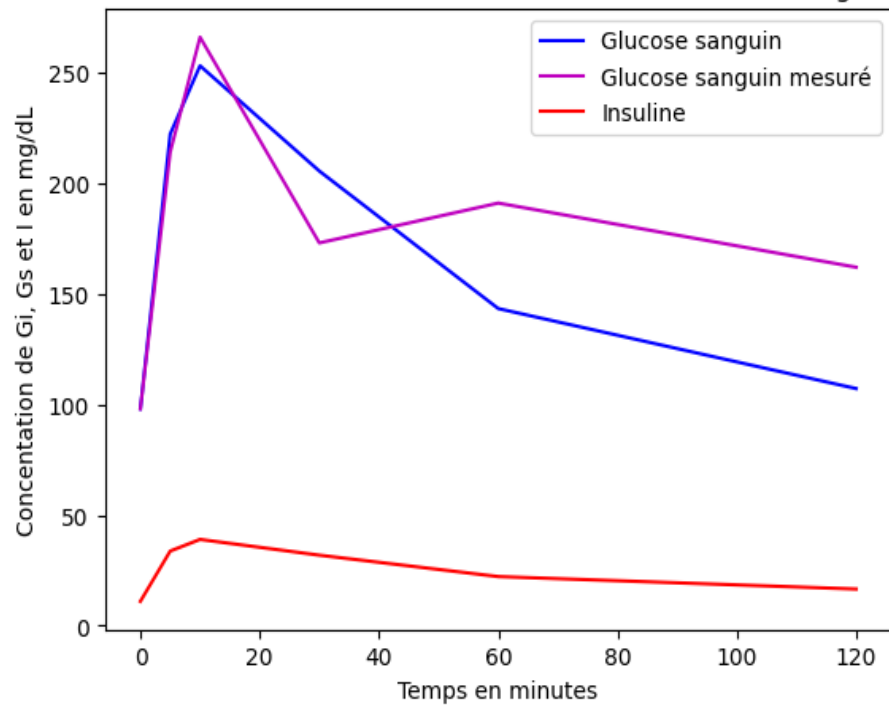
Paramètres : $U0 = 1.0e-2$, $k = 1.1e-1$, $b = 1.9e-8$, $c = 3e-2$, $d = 7.6e-2$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°11



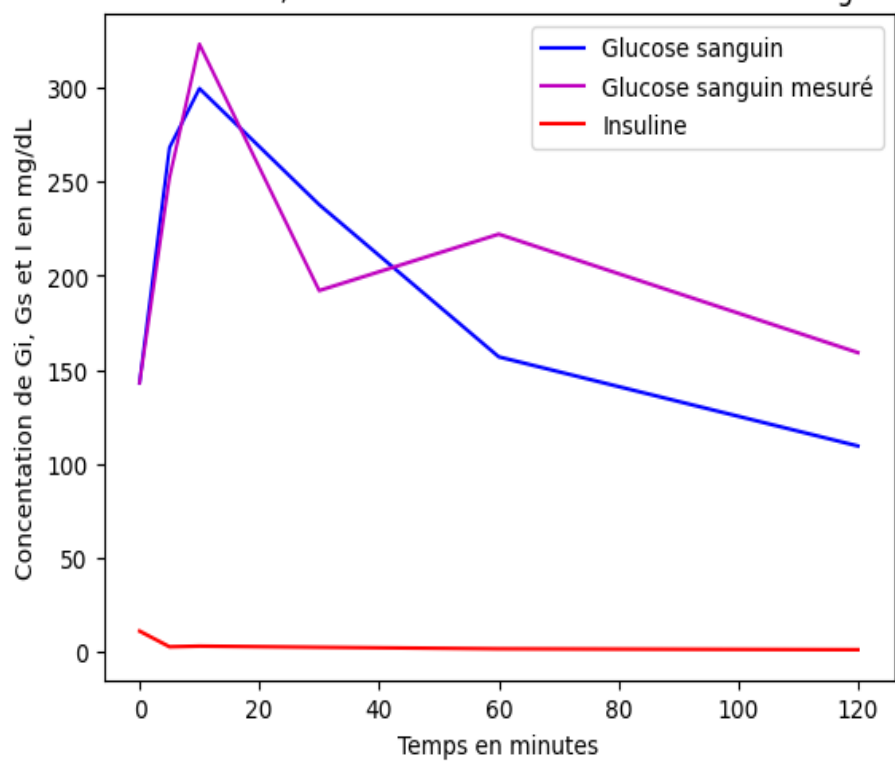
Paramètres : $U_0 = 2.4e-2$, $k = 2.1e-1$, $b = 1.2e-8$, $c = 3e-2$, $d = 3.3$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°12



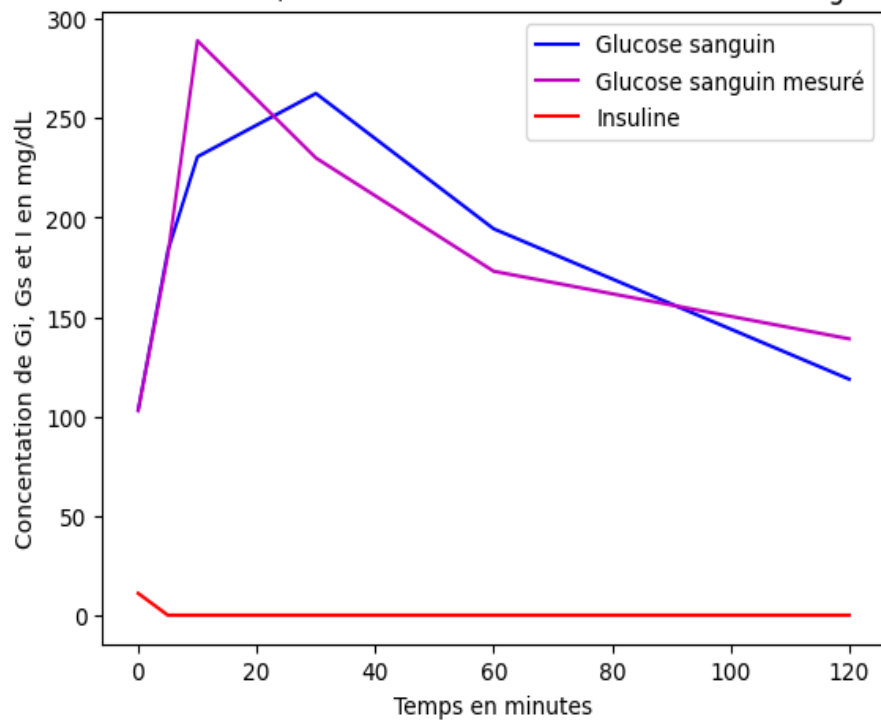
Paramètres : $U_0 = 1.7e-2$, $k = 1.8e-1$, $b = 9.9e-9$, $c = 3e-2$, $d = 5.4e-1$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°13



Paramètres : $U_0 = 1.7e-2$, $k = 1.7e-1$, $b = 3.0e-9$, $c = 3e-2$, $d = 3.5e-2$ et $e = 3.5$

Concentration calculée d'Insuline, de Glucose intestinale et de Glucose sanguin pour la Souris n°14



Paramètres : $U0 = 8.1e-3$, $k = 5.6e-2$, $b = 2.7e-18$, $c = 3e-2$, $d = 2.6e-7$ et $e = 3.5$

Voici un tableau résumant les différents paramètres obtenus :

Souris	U0	k	b	c	d	e
1	6.1e-3	1.8e-2	6.9e-9	3e-2	0.68	3.5
2	5.3e-3	2.7e-2	7.8e-10	3e-2	0.48	3.5
3	4.7e-3	4.4e-2	7.2e-10	3e-2	8.5e-3	3.5
4	7.6e-3	2.1e-2	7.5e-10	3e-2	0.49	3.5
5	3.4e-3	2.4e-2	7.5e-10	3e-2	0.76	3.5
6	1.3e-2	6.4e-2	4.6e-12	3e-2	0.42	3.5
7	4.4e-3	1.8e-2	7.7e-10	3e-2	0.76	3.5
8	9.9e-3	2.8e-2	5.0e-10	3e-2	0.67	3.5
9	8.0e-3	4.2e-2	2.5e-11	3e-2	0.58	3.5
10	1.0e-2	1.1e-1	1.9e-8	3e-2	7.6e-2	3.5
11	2.4e-2	2.1e-1	1.2e-8	3e-2	3.3	3.5
12	1.7e-2	1.8e-1	9.9e-9	3e-2	0.54	3.5
13	1.7e-2	1.7e-1	3.0e-9	3e-2	3.5e-2	3.5
14	8.1e-3	5.6e-2	2.7e-18	3e-2	2.6e-7	3.5

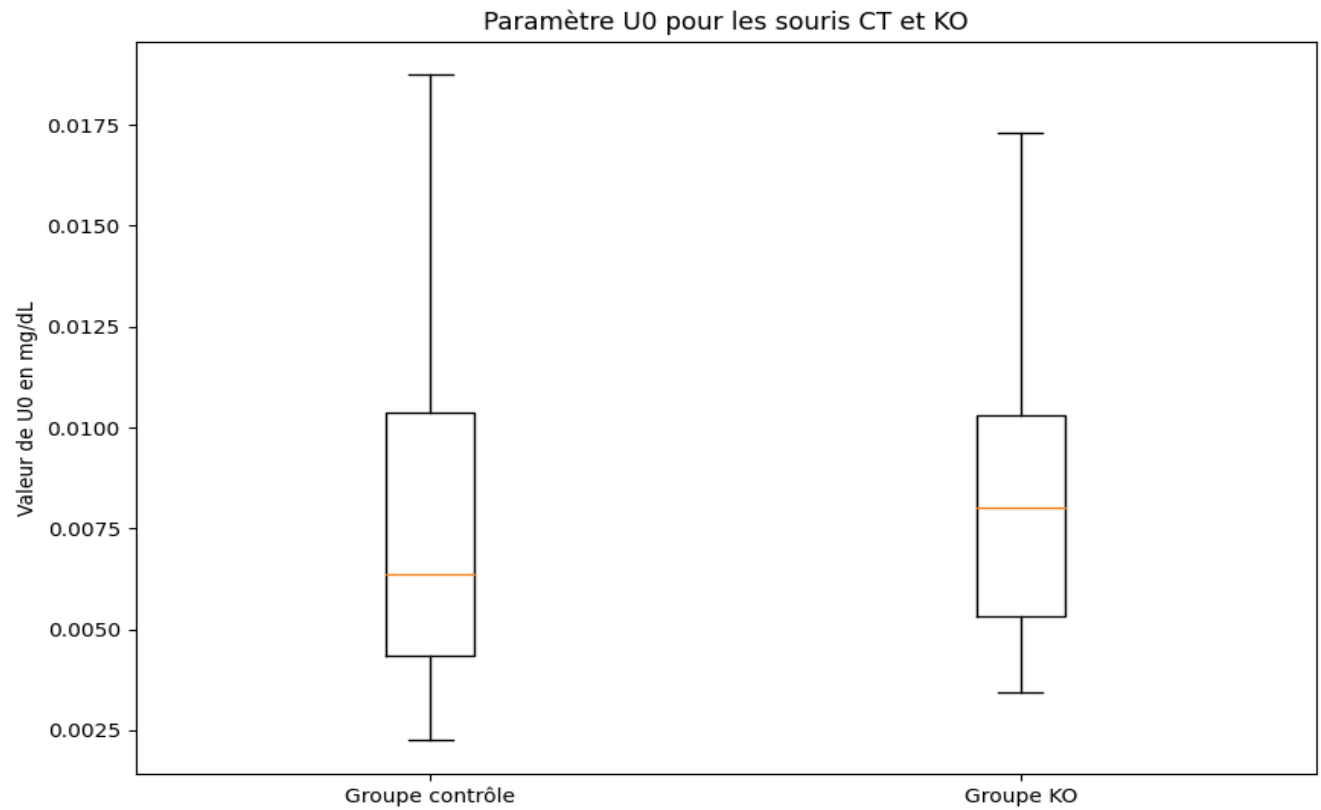
2/ Même observations qu'avant en remplaçant k par b.

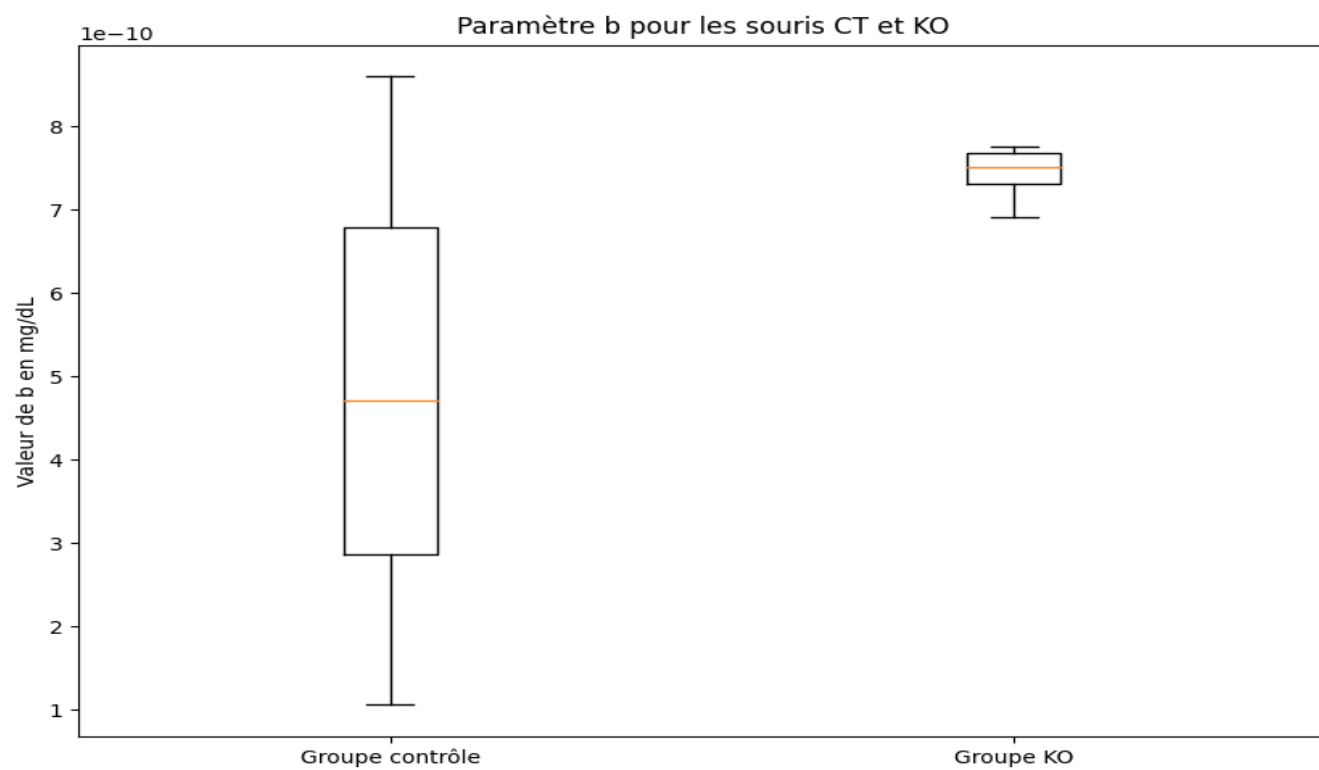
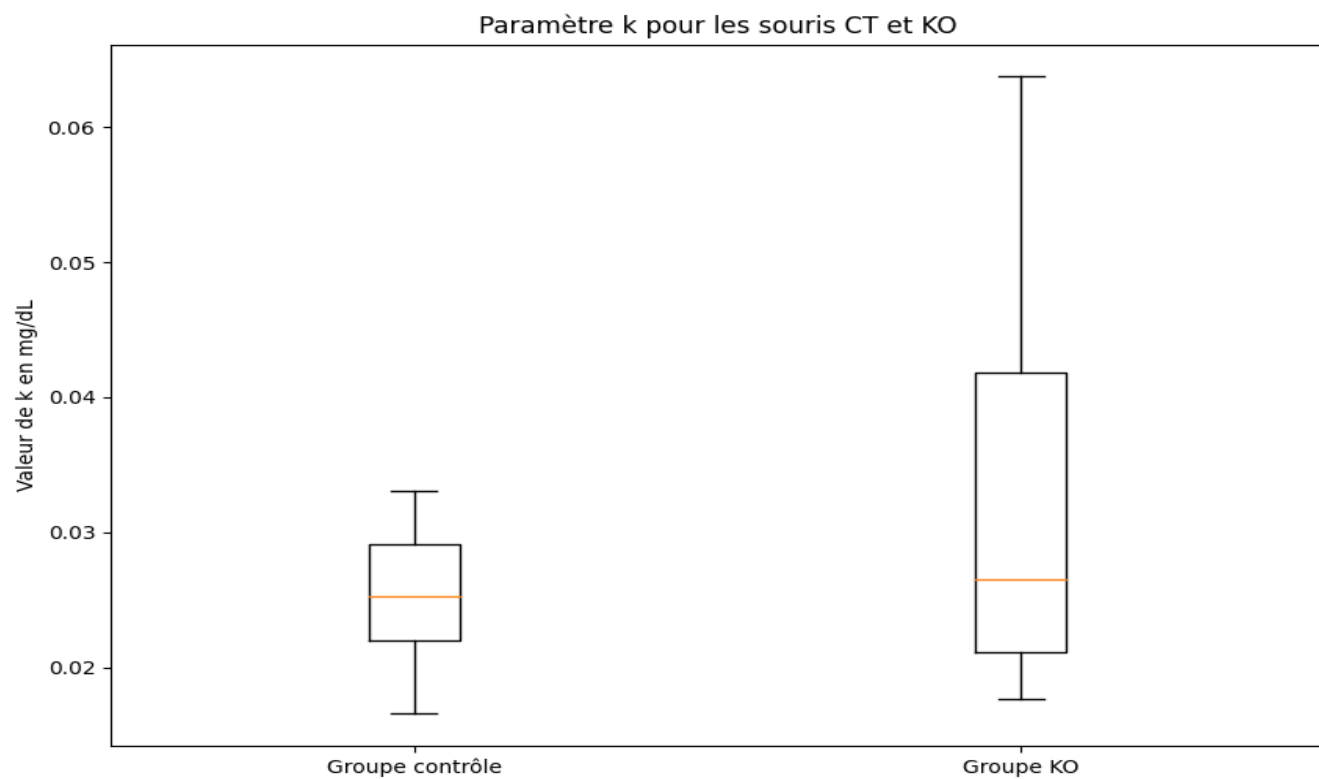
On observe sur les graphiques que la plupart fit bien voir extrêmement bien, ce qui est normal car il n'y a que 6 points pour décrire la courbe de données. Le Gs est cohérent ainsi que l'insuline. En revanche pour certaines souris (3, 10, 11, 13 et 14) même si le fit pour Gs fonctionne convenablement ce n'est pas le cas de leur courbe d'insuline qui est soit bien trop élevée (souris 11), soit décroissante (souris 3, 10, 13 et 14). Pour la souris 11 cela s'explique par son paramètre d estimé un peu trop élevé (même si cela n'est pas très significatif). Pour les souris 10, 13 et 14 cela s'explique par leur production d'insuline (paramètre d) beaucoup trop faible.

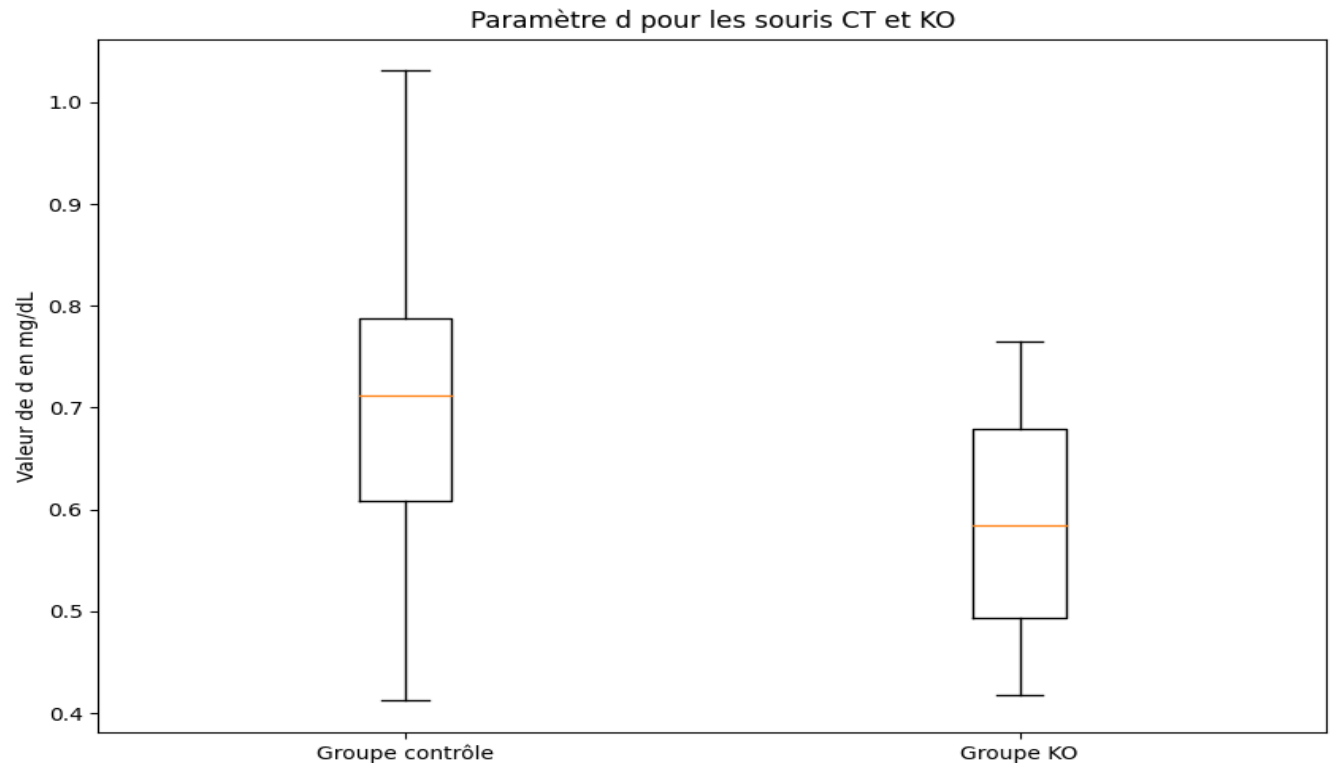
Pour les mêmes raisons qu'invoquées précédemment on ne va pas essayer de corriger ces paramètres en partant d'autres jeux de données. On va simplement considérer les paramètres en rouge comme aberrants et ne pas les prendre en compte pour la suite.

Cela vaut pour les souris contrôle et KO.

3/ Tout d'abord, on ne prend en compte que les paramètres qui ne sont pas aberrants et on les représentent tous sous forme d'un graphique en boîte à moustache :







Nous allons donc réaliser des tests de Student de comparaison de deux échantillons indépendants pour chaque paramètre U0, k, b et d.

Conditions d'applications :

- Normalité des échantillons (H0 : normalité H1: pas de normalité)
- Homoscédasticité (H0 : homoscédasticité H1: pas d'homoscédasticité)
- Indépendance (supposée vraie d'après l'énoncé)

H0 : les deux échantillons ont la même moyenne

H1 : les deux échantillons n'ont pas la même moyenne

Enfin, si la p_value du test est inférieur au risque $\alpha = 5\%$, on rejette H0, sinon on ne la rejette pas.

Pour U0,

Pour U0

```
ShapiroResult(statistic=0.8951118588447571, pvalue=0.08016785234212875)
ShapiroResult(statistic=0.8998304605484009, pvalue=0.13301385939121246)
```

On constate que dans les deux cas $p_value > 0.05$, on rejette donc H0 au risque $\alpha = 5\%$. Les données sont distribuées normalement. On vérifie désormais l'homoscédasticité:

```
0.3809741355137308
U0
```

On observe que $p_value > 0.05$, on ne rejette donc pas H_0 au risque $\alpha=5\%$. Il y a donc bien homoscédasticité. Les conditions d'applications du test de Student étant remplies, on peut donc le réaliser:

```
Ttest_indResult(statistic=-0.5555561300834464, pvalue=0.5832635890980868)
```

On constate que $p_value > 0.05$, on ne rejette donc pas H_0 au risque $\alpha=5\%$. On en conclue que le KO n'a pas d'impact sur la quantité initiale de transporteurs de glucose dans l'intestin.

Pour k,

```
Pour k
ShapiroResult(statistic=0.9378557801246643, pvalue=0.5901138782501221)
ShapiroResult(statistic=0.8833174705505371, pvalue=0.1424216777086258)
```

On constate que dans les deux cas $p_value > 0.05$, les données sont distribuées normalement. On vérifie désormais l'homoscédasticité :

```
0.5986947440601377
k
```

Ici encore $p_value > 0.05$, il y a donc bien homoscédasticité. Les conditions d'applications du test de Student étant remplies, on peut donc passer au test de Student :

```
Ttest_indResult(statistic=-1.4409881430955882, pvalue=0.16887209421386948)
```

On observe que $p_value > 0.05$, on ne rejette donc pas H_0 au risque $\alpha=5\%$. On en conclue donc que le KO n'a pas d'impact sur la diminution au cours du temps du nombre de transporteurs de glucose dans l'intestin.

Pour b,

```
Pour b
ShapiroResult(statistic=0.9473592638969421, pvalue=0.6104174852371216)
ShapiroResult(statistic=0.9083603620529175, pvalue=0.4256975054740906)
```

On constate que dans les deux cas $p_value > 0.05$, les données sont distribuées normalement. On vérifie désormais l'homoscédasticité :

```
0.8054485294555932
b
```

Ici encore $p_value > 0.05$, il y a donc bien homoscédasticité. Les conditions d'applications du test de Student étant remplies, on peut donc le réaliser :

```
Ttest_indResult(statistic=-2.4143459393733004, pvalue=0.02899966542299709)
```

On observe que $p_value < 0.05$, on rejette donc H_0 au risque $\alpha = 5\%$. On en conclue donc que le KO a effectivement un impact sur la sensibilité du glucose sanguin à l'insuline. En l'occurrence ici, d'après le boxplot et le test statistique on peut affirmer que le KO semble augmenter significativement la sensibilité du glucose sanguin à l'insuline. Cette conclusion nous conforte dans l'idée que s'il y avait une différence, cela porterait surtout sur b , raison pour laquelle nous ne le fixons pas.

Pour d ,

```
Pour d
ShapiroResult(statistic=0.4968969225883484, pvalue=3.344600372656714e-06)
ShapiroResult(statistic=0.47715044021606445, pvalue=3.4423476336087333e-06)
```

On constate que dans un des deux cas $p_value < 0.05$, on rejette donc H_0 au risque $\alpha = 5\%$. Les données ne sont pas distribuées normalement. On passe au test non paramétrique de Wilcoxon Mann Whitney.

```
MannwhitneyuResult(statistic=44.0, pvalue=0.967435545139537)
```

On observe que $p_value > 0.05$, on ne rejette donc pas H_0 au risque $\alpha = 5\%$. On en conclue donc que le KO n'a pas d'impact sur l'induction de la production d'insuline par le glucose.

Conclusion :

D'après nos résultats il serait aisé de vouloir conclure sur les différents effets ou non du KO sur nos paramètres. Or il est nécessaire de préciser que ces paramètres sont très peu pertinents compte tenu du faible nombre de données dont nous disposons et que de surcroît nous avons beaucoup de paramètres aberrants que nous retirons. C'est d'ailleurs probablement pour cette raison que nous trouvons une différence entre les deux groupes sur le paramètre b .

Pour résumé si l'on veut obtenir des résultats plus parlant dont les conclusions pourront cette fois-ci être prises au sérieux nous devons :

- Obtenir bien plus de mesures sur chaque souris
- S'assurer de bien trouver LE minimum global qui maximise le fitting pour chaque souris
- Repartir d'un modèle avec un exposant = 2.4 sur le G_s