



PROJET PHYSIOLOGIE DES SYSTEMES

Kenza Kadri

M1 BIP



Dans ce projet nous étudierons la régulation de la glycémie chez des souris après une prise orale de glucose. La glycémie est le taux de glucose sanguin. Elle est caractérisée par la soustraction du glucose sortant de la circulation, c'est à dire vers les organes, avec le glucose entrant dans la circulation c'est à dire depuis l'alimentation directement ou indirectement via des stocks de glucose dans certains organes et cellules (Aronoff and al, 2004)

La glycémie est régulé chez l'humain par deux principales hormones, l'insuline et le glucagon. Lors d'une prise orale de glucose, la glycémie, c'est à dire le taux de glucose sanguin augmente. Aussi, un mécanisme de régulation est mis en place pour réduire cette glycémie, par le biais d'une hormone hypoglycémiant, l'insuline permettant notamment au sucre de pénétrer dans ses différentes cellules cibles (Maria Prelicpean, 2018).

Le projet comporte trois parties principales. Dans un premier temps nous tenterons de modéliser un système à partir d'un jeu de données sur 11 souris avec pour information la concentration d'insuline, la glycémie sanguine et la glycémie intestinale. Ce système aura pour but de modéliser la glycémie normale sur un grand nombre de points (49 temps). Ensuite nous tenterons de comparer deux groupes de souris, des souris contrôles, avec des souris avec une pathologie inconnue affectant leurs tolérances au glucose. Dû aux nombreuses expériences à réaliser, ces jeux de données seront faites sur un temps moins contrôlés (6 temps) donc beaucoup moins précisément. Enfin nous finirons par étudier des jeux de données humain avant et après chirurgie bariatrique utilisée chez les humains obèses pour leurs permettre de perdre du poids (Kissler and Settmacher, 2013) En effet cette dernière consiste à retirer une partie de l'intestin et ainsi permettre une moins bonne absorption de glucose et ainsi permettre la diminution de la prise alimentaire.

I. Présentation du modèle

Avant toute chose, on s'intéresse aux différents compartiments pour étudier la glycémie. Nous avons tout d'abord le compartiment sanguin ou l'on retrouve du glucose et de l'insuline entre autre. C'est dans ce compartiment que l'on mesure l'insuline (taux de glucose sanguin). Nous avons déjà modéliser le compartiment sanguin et les autres organes dans un modèle précédent, à cela on ajoute le compartiment intestinale. On retrouve dans ce compartiment le glucose intestinale (G_i) qui est absorbé par l'épithélium intestinal en période post-prandiale notamment par les transporteurs SGLT1 et GLUT2 (Chen and al, 2004) . (figure 1). Ce glucose passe ainsi de l'intestin au sang. Comme dit précédemment la glycémie est régulé par deux hormones principale, dans ce modèle on ne s'intéresse qu'à l'insuline car nous étudions la glycémie après l'ingestion d'un bolus. L'insuline est sécrétée par les cellules β pancréatique issus des îlots de Langerhans. C'est une hormone hypoglycémiant qui a pour effet de faciliter l'entrée du glucose dans ces cellules cibles et ainsi de diminuer le taux de glucose sanguin (Wilcox, 2005).

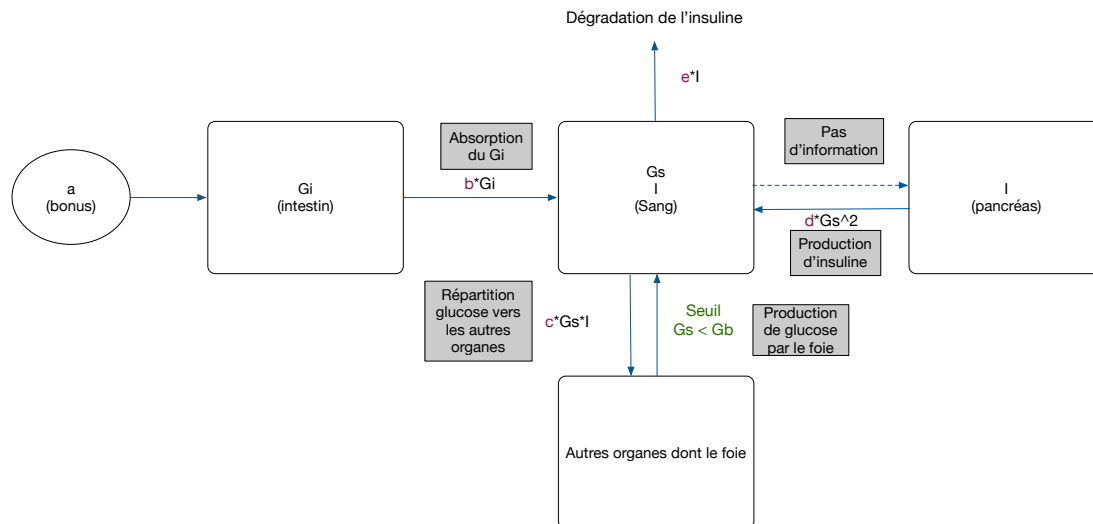


Figure 1 : Schéma de la régulation de la glycémie

Explication du modèle

On donne aux souris un bolus « a » qui se rend dans l'intestin. Le glucose se rend de l'intestin vers le sang à un paramètre « b ». L'absorption du glucose de l'intestin vers le sang est ainsi modélisé par « $b \cdot Gi$ ».

Le glucose sanguin « Gs » agit sur le pancréas. Ce dernier selon la glycémie relâche deux hormones principales dont l'insuline.

Ici on ne s'intéresse qu'à l'insuline I, car ici on est dans le cas d'une prise alimentaire. Le pancréas synthétise de l'insuline dans le cas d'une prise alimentaire à un paramètre de production « d » ainsi on a la production d'insuline « $d \cdot Gs^2$ ». Dans nos données nous n'avons pas de d'information supplémentaire quant à l'insuline

Le glucose dans le sang se répartie dans différents organes, par exemples les muscles, le cerveau, les reins ect. Ainsi, le glucose sort du compartiment sanguin avec un paramètre de dégradation « c » ainsi on a la sortie du glucose « $I \cdot Gs \cdot c$ ». En effet, le glucose sort du sang, et peut être utilisé, ou stocké selon sa concentration (et donc selon l'insuline). Si la glycémie est inférieure à la glycémie basale alors on aura une production de glucose du foie vers le sang. Si besoin, on aura ainsi un apport de glucose, par les autres organes, quand ce dernier est trop faible (donc pas dans le cas d'une prise alimentaire).

Enfin on a le paramètre de dégradation d'insuline « e » avec la dégradation de l'insuline « $e \cdot I$ »

On admet que l'apport de glucose à l'intestin est uniquement dû au bolus. Les variations du glucose intestinale par rapport au temps $\frac{dGi}{dt} = -b \cdot Gi$ avec Gi exprimé en mg/dl on en déduit que « b » est exprimé min^{-1} correspondant au paramètre d'absorption du glucose intestinale vers le compartiment sanguin.

Concernant le glucose dans le compartiment sanguin « Gs », on aura l'apport venant de l'intestin avec la même constante « b ». Le glucose sanguin est envoyé vers les autres organes ou dégradés, en fonction de l'insuline, avec un paramètre de dégradation « c ». Ainsi on obtient le glucose intestinale en fonction du temps $\frac{dGs}{dt} = b \cdot Gi - c \cdot I \cdot Gs$. Avec Gs et Gi exprimé en $\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ et I en $\text{mU} \cdot \text{ml}^{-1}$, « b » est toujours en min^{-1} . On en déduit par analyse dimensionnelle que « c » s'exprime en $\text{ml} \cdot \text{mU} \cdot \text{min}^{-1}$.

On sait que la production de glucose en provenance du foie n'est effective que si la glycémie est inférieure au glucose basale « Gb ». Or on sait que Gb est environs égale à 100 mg par 100ml (Toffolo and al, 1980) soit 100mg/dl.

Enfin, notre expérience la manipulation se fait sur quelques heures, ainsi les cellules β du pancréas ne vont pas varier énormément. On ne prend pas en compte le compartiment du pancréas.

Malgré le fait que nous n'ayons pas de donnée concernant l'insuline, nous devons la prendre en compte, ainsi on sait que l'insuline se dégrade selon un paramètre de dégradation « e ».

« e » correspond à la fraction qui disparaît à taux constant en min^{-1} soit $e = \frac{1}{\frac{1}{4} \cdot 180} = \frac{1}{45}$ (Toffolo and al, 1980). Enfin, la production d'insuline se fait selon une constante de production « d » qui dépend du glucose sanguin.

Ainsi $\frac{dI}{dt} = d * Gs - e * I$.

Cependant, selon le modèle glucose/insuline précédent, la production d'insuline ne peut être linéaire, aussi on rajoute un exposant 2. Ainsi $\frac{dI}{dt} = d * Gs^2 - e * I$. De ce fait, la dégradation exponentielle ne cache pas la production d'insuline. Par analyse dimensionnelle on déduit « d » en $\text{mU} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-2} \cdot \text{dl}^{-2}$

On a donc un modéliser nos 3 compartiments

$$\frac{dGi}{dt} = -b * Gi$$

$$\frac{dGs}{dt} = b * Gi - c * I * Gs.$$

$$\frac{dI}{dt} = d * Gs^2 - e * I$$

Avec pour paramètres :

Paramètres	b	c	d	e
Unités	min^{-1}	$\text{ml} \cdot \text{mU}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	$\text{mU} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-2} \cdot \text{dl}^{-2}$	min^{-1}

II. Calibration du modèle

Modèle 1 : calibration

Avant de commencer le travail, on visualise les données. Pour cela on [load](#) le fichier calibration qui correspond à des données de glycémies (mg/dl) par souris en fonction du temps (en min) après administration du bolus « a » à $t=0\text{min}$. Dans ce jeu de données on a 49 mesures par souris.

La matrice se compose d'une première colonne de temps, puis de la glycémie Gs, et enfin la douzième colonne correspond à la souris moyenne.

On visualise la glycémie de toutes les souris et la moyenne des souris en fonction du temps (figure 2)

(A)

(B)

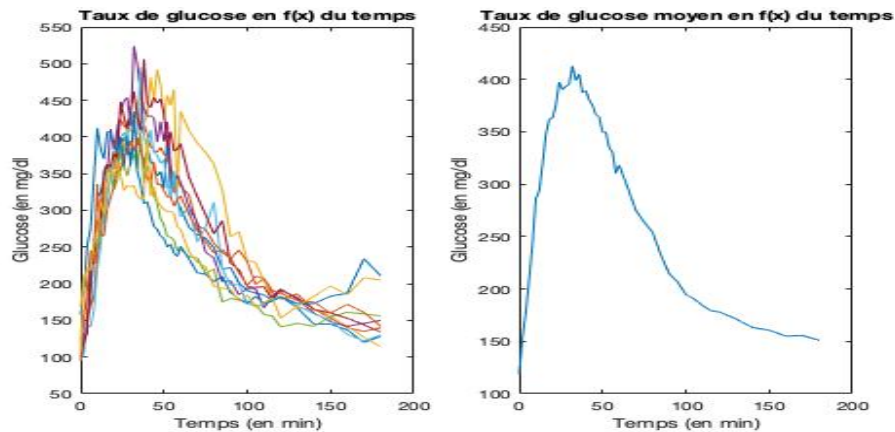


Figure 2 : Glycémie en fonction du temps pour toutes les souris (A) et pour la moyenne des souris (B)

On voit la glycémie (mg/dl) en fonction du temps (min).

Détermination de la concentration de l'apport de glucose oral

On sait qu'une souris a une masse d'environ 20g et que sa volémie est de 80 ml/kg (source).

Les souris n'ont pas la même masse, on utilise donc préférentiellement la volémie

Or, on fait ingérer 3,6g (donc $3,6 \cdot 1000\text{mg}$) de glucose pour chaque souris.

$$\text{bolus} = \frac{3,6 \cdot 1000}{80 \cdot 0,1} = 4500 \text{ mg/dl}$$

Ainsi le bolus « a » donnée à la souris est de 4500 mg/dl

On remarque qu'après la prise alimentaire on aura un pic de la glycémie vers 30min avec en moyenne un maximale de 412,8mg/dl.

On remarque tout d'abord que la glycémie (400gm/dl) est inférieure à l'apport de 4500mg/dl.

On tente de modéliser cette prise alimentaire en fonction du modèle que l'on a émis théoriquement. On remarque que toutes les souris semblent suivre un même modèle, mais ont des variations interindividuelles. On tente ainsi de trouver un modèle applicable à toutes les souris.

Les souris ont une glycémie normale appelée G_b , or quand la glycémie après ingestion G_s être inférieur à G_b on aura une production de glucose par le foie. Ainsi on rajoute à notre modèle une condition, quand $G_s < G_b$, on ajoute à dG_s 1. On admet G_b à environ 100 mg.dl⁻¹.

On a donc un modèle à 3 dimension, avec le glucose intestinale débutant à 4500, le glucose sanguin commençant à la première valeur des données $G_s(1)$ et enfin l'insuline, dont nous n'avons pas les données débute à 0 à $t=0$.

Ajustement de la courbe par tâtonnement

Pour des paramètres tel que :

b	c	d	e	G_b	z
1	1	1	1/45	100	1

On affichera par la suite les points issus de nos données et de notre modèle. Nous aurons ainsi des courbes issus de nos équations différentielles.

On lance ainsi notre modèle avec les paramètres si dessus et on obtient la figure qui suit (figure 3)

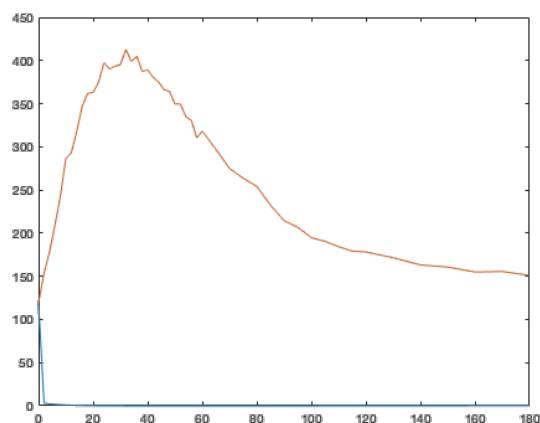


Figure 3 : *Modèle I à 6 paramètres avec $b = 1$; $c = 1$; $d = 1$; $e = 1/45$; $Gb = 100$; $z = 1$*

On voit sur la figure le Gs de la moyenne des souris appelée Gsdata en orange, et la glycémie Gs de notre modèle. On remarque que les courbes ne sont pas du tout ressemblante après avoir fitter les données avec des paramètres arbitraires

On recommence le fitting avec des plus petits paramètres issu du modèle glucose/insuline précédent.

Pour des paramètres tel que :

b	c	d	e	Gb	z
10^{-2}	10^{-6}	10^{-3}	$1/45$	100	1

On obtient la courbe si jointe (figure 4). On remarque que l'on retrouve une même forme générale de courbe, en forme de cloche.

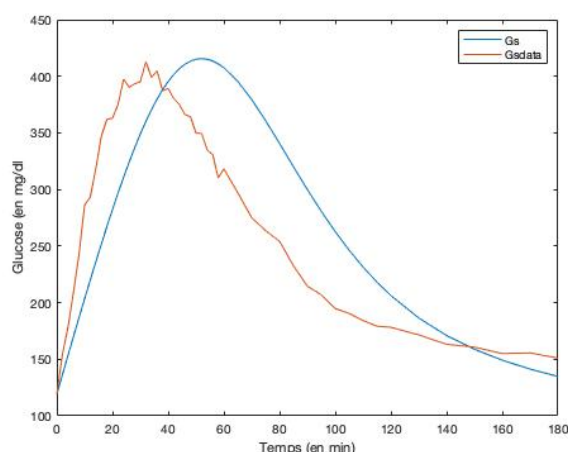


Figure 4 : *Modèle I à 6 paramètres avec $b = 10^{-2}$; $c = 10^{-6}$; $d = 10^{-3}$; $e = 1/45$; $Gb = 100$; $z = 1$*

On avait fixé $z = 1$ dans le précédent modèle glucose/insuline en effet, ce dernier correspond à une pénalité donné pour un Gs inférieur à Gb.

On obtient le graphique suivant (figure 5) on remarque que le modèle fit très bien avec nos données d'un point de vue visuel.

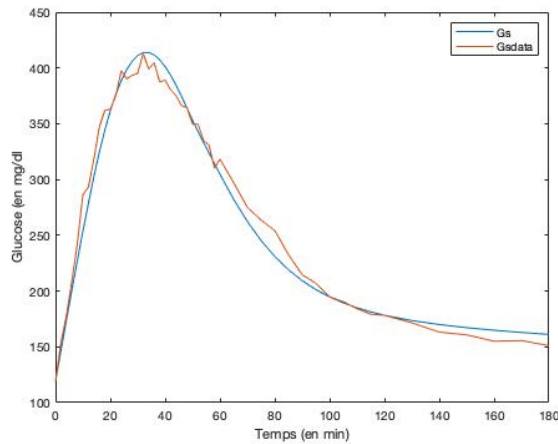


Figure 5 : Modèle I à 5 paramètres avec $b = 10^{-2}$; $c = 10^{-6}$; $d = 10^{-3}$; $e = 1/45$; $G_b = 100$

Fitting des données

Pour ajuster notre modèle nous utiliserons la technique du fitting correspondant à la recherche des paramètres optimaux pour être au plus près de notre courbe expérimentale. Le fitting se base sur les xhi2. Pour se faire on vérifie que nos deux colonnes que l'on soustrait ont la même taille avec la commande : `if size(y,1)==size(Gs,1)`

Si c'est le cas on calcule le xhi2

$$\text{xhi2} = \text{sum}((y(:,2)-Gs).^2) + \text{sum}(p < 0) * 1e7;$$

On doit y introduire des pénalités, en général 10^7 , en effet, le xhi2 est la somme de la différence de Gs par rapport aux données au carré, ainsi, la pénalité, exclu les valeur négative en multipliant le nombre de valeur négative par un très grand nombre, qui ne sera ainsi pas pris en compte dans le calcul.

On obtient grâce à la fonction `fminsearch` les valeurs des paramètres optimaux :

Popt b	Popt c	Popt d	Popt e	Popt Gb
0.0030266	1.6556e-06	0.0056757	0.0076895	20.294

On remarque que malgré le fait que le graphique semble correspondre, des paramètres semblent absurde, comme par exemple un glucose basale aux alentours de 20 (au lieu de 100) ou encore un « e » de l'ordre de $7 \cdot 10^{-3}$ au lieu de $1/45$.

On peut donc supposer que des paramètres sont sur-déterminé, c'est à dire que des paramètres ne fit pas bien, mais se compense entre eux. Il y aurait donc trop de paramètres.

On a notre modèle à 5 paramètres :

$$\begin{aligned} \frac{dGi}{dt} &= -b * Gi \\ \frac{dGs}{dt} &= b * Gi - c * I * Gs. \\ \frac{dI}{dt} &= d * Gs - e * I \end{aligned}$$

On remarque que si par exemple « e » diminue, cela entraîne une augmentation de dI/dt . Or si I augmente cela entrainera une augmentation de la dégradation du glucose « $c \cdot I \cdot Gs$ », car ce dernier est dépendant de l'insuline. Aussi une augmentation du paramètre « b » par exemple pourrait compenser l'augmentation de dGs/dt de même si « c » augmentais.

On va donc fixer des paramètres, on peut commencer par fixer le glucose basale « Gb » à 100 en (mg/dl) et « e » à $\frac{1}{45}$

On obtient avant le fit la figure suivante (figure 6)

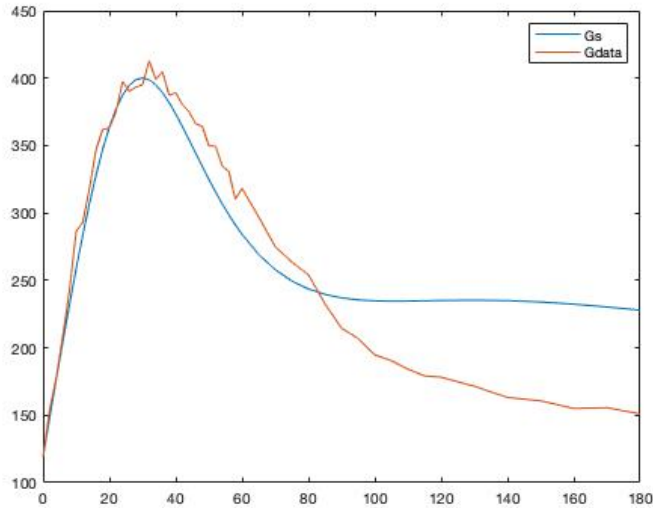


Figure 6 : Modèle I à 3 paramètres avec $b = \text{popt } b$; $c = \text{popt } c$; $d = \text{popt } d$;

On obtient les paramètres optimaux suivants :

Popt b	Popt c	Popt d
0.0032512	4.8141e-06	0.0029958

On remarque que le glucose de notre modèle ne baisse pas assez après 70min et tend vers 200mg/dl, et ceci même avec les valeurs des paramètres optimaux. Il faudrait ainsi que l'on augmente la concentration de l'hormone hypoglycémisante, c'est à dire l'insuline. Le plus simple ici diminue sa dégradation à 200min, pour excéder le temps de l'expérience, donc $e = \frac{1}{200}$

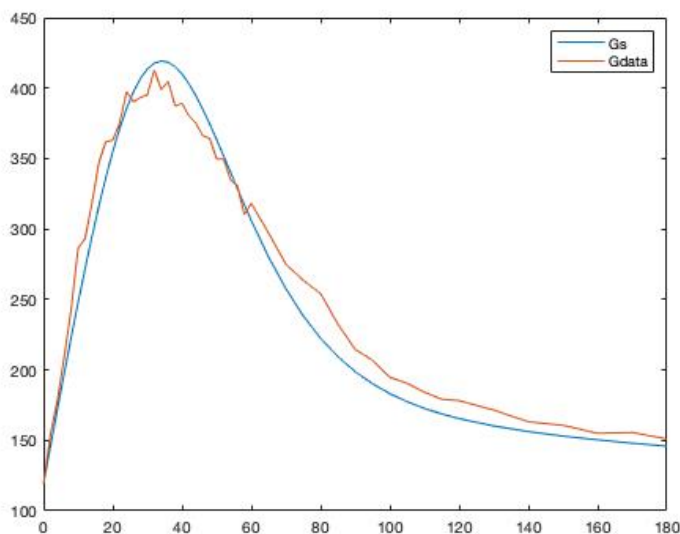


Figure 7 : *Modèle I à 3 paramètres avec $b = \text{popt } b$; $c = \text{popt } c$; $d = \text{popt } d$;*

Avec les valeurs des paramètres optimaux obtenues:

Popt b	Popt c	Popt d
0.002957	2.8704e-06	0.0029901

On obtient le graphique ci dessus (figure 7). Dans ce cas on a en quelque sorte tricher, en diminuant la dégradation d'insuline, on augmente le taux d'insuline dans le sang, et ainsi on force le glucose à diminuer.

Le modèle peut donc être améliorer

On va tout de même tester le modèle sur l'ensemble des souris. On fit d'abord sur la moyenne des souris (figure 8) avant de généraliser le modèle (figure 9) . Pour se faire on affiche nos paramètres optimaux dans une matrice. La colonne 4 correspond aux valeurs de xhi2 pour voir si notre modèle est réaliste en effet le xhi2 permet de voir distance entre les données expérimentales et les résultats du modèle.

B	C	D	Xhi2
0. 0030569	2. 8543e-06	0. 003283	37748

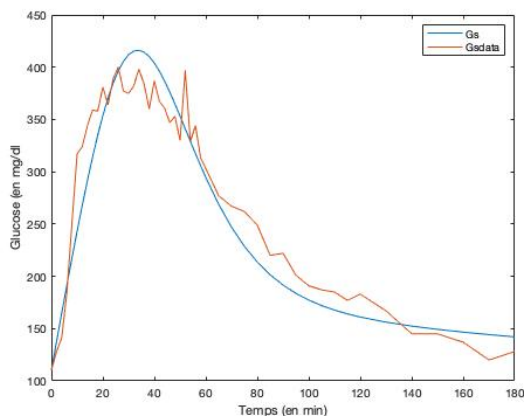


Figure 8 : *Modèle 1 à 3 paramètre sur la souris 1*

On met en place une boucle pour généraliser à toutes les souris et on visualise les courbes fittés sur le graphique ci-dessous (figure 9)

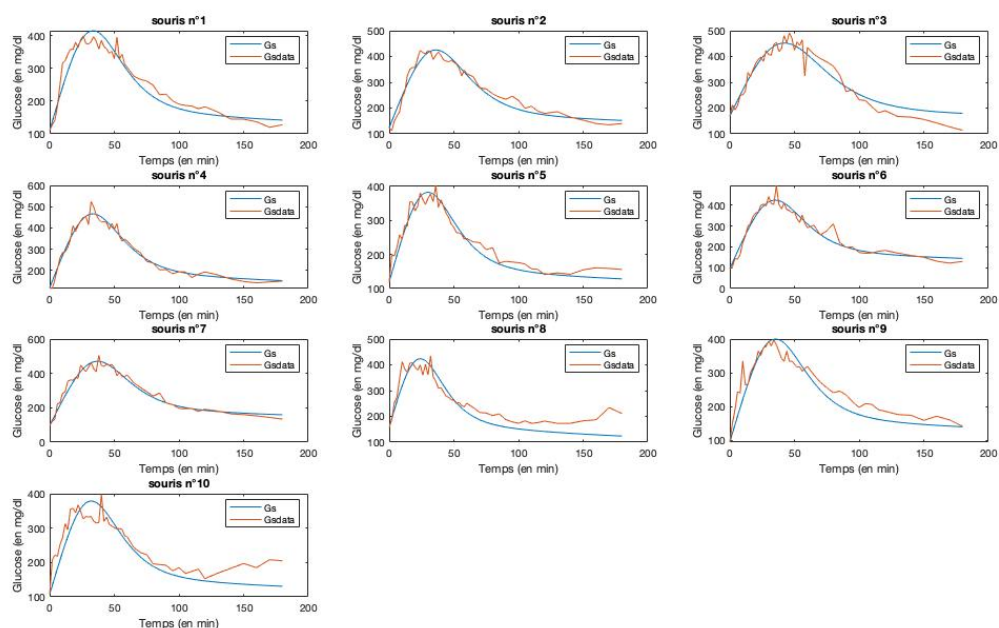


Figure 9 : Modèle 1 à 3 paramètre sur l'ensemble des souris

On note également les paramètres optimaux ci-dessous (figure 10) et les boxplots associés (figure 11) modélisant la dispersion de nos données

	popt b	popt c	popt d	Xhi2
Souris 1	0,0030575	2,40E-06	0,0039092	37733
Souris 2	0,0028318	3,04E-06	0,0024486	22140
Souris 3	0,0023491	1,97E-06	0,0021253	44211
Souris 4	0,0034993	2,97E-06	0,0025639	17336
Souris 5	0,0029866	3,32E-06	0,0038646	21763
Souris 6	0,0031154	1,62E-06	0,0054834	28001
Souris 7	0,0033493	3,87E-06	0,0017104	25954
Souris 8	0,0038341	5,36E-06	0,0026574	74138
Souris 9	0,002881	3,58E-06	0,0026705	51269
Souris 10	0,0028419	2,56E-06	0,0046886	70229
Souris moyenne	2,96E-03	2,89E-06	2,97E-03	13515
Moyenne souris	0,0030746	3,06937E-06	0,00321219	39277,4
Ecart type	0,00041087	1,0677E-06	0,00121522	20358,8008

Figure 10 : Matrice exprimant les popt pour toutes les souris

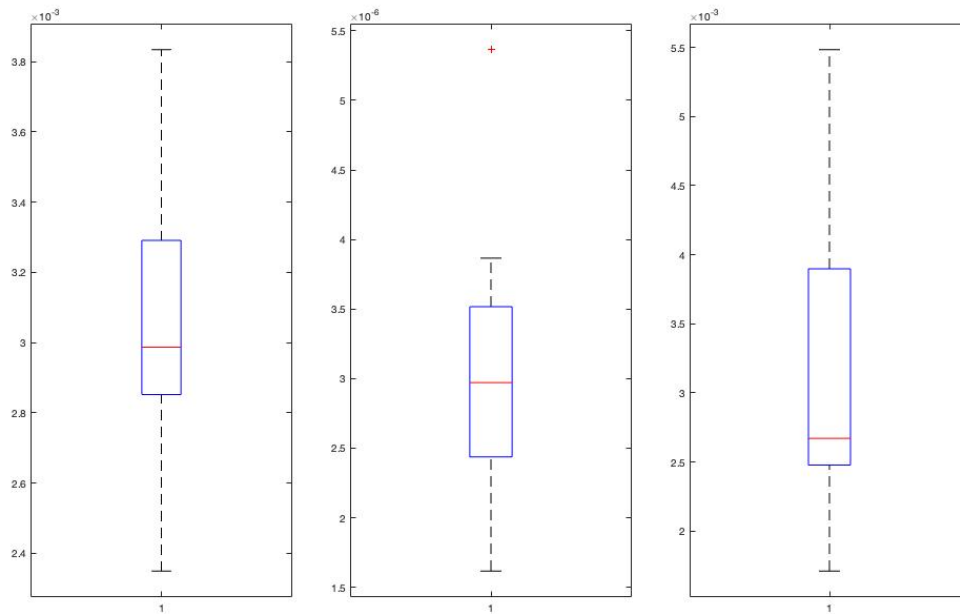


Figure 11 : boxplot des données de toutes les souris

On remarque que bien que les résultats fit bien au début, c'est moins le cas pour les dernières souris (à partir de la souris n°8). De plus on a des xhi2 assez important.

Donc en plus de l'insuline fixé arbitrairement à $e = 1/200$, le modèle ne correspond pas pour toutes les souris et ne semble pas proche de la réalité

On va tenter de corriger ce modèle

Modèle 2 = Gluc1

On tente de faire un second modèle, cette fois on va normaliser l'insuline

On a :

$$\frac{dGi}{dt} = -b * Gi$$

$$\frac{dGs}{dt} = b * Gi - c * I * Gs.$$

$$\frac{dI}{dt} = d * Gs - e * I$$

$$dI = \left(\frac{d}{dt}\right) * Gs - \frac{e * I}{d}$$

$$\text{on pose } \bar{I} = \frac{I}{d}$$

$$d \frac{\bar{I}}{dt} = Gs - e \bar{I}$$

$$\text{Et } \frac{dGs}{dt} = b * GI - c * Gs * \bar{I}$$

On fixe e à $1/45$, notre second modèle a donc comme équation,

$$\frac{dGI}{dt} = -b * GI$$

$$\frac{dGS}{dt} = b * GI - c * GS + \max(0, Gb - GS)$$

$$\frac{dI}{dt} = GS^2 - \frac{1}{45} * I$$

$e = 1/45/R$ avec $R = 1$

Cependant, lors du déplacement du bolus - la quantité de transporteur du glucose SGLT1 diminue du proximal au distal (Moran and al, 2010), c'est à dire que la glycémie ne décroît pas de façon constante en effet les récepteurs au glucose ne sont pas situés à des intervalles constants le long de l'intestin. En effet dans l'intestin, l'absorption du glucose se fait par les transporteurs liés à SGLT1, si le bolus se déplace à vitesse constante, le temps d'absorption décroît aussi au cours du temps.

Les co-transporteurs SGLT1 sont localisés sur les bordures en brosse des entérocytes matures du petit intestin (Hwang and al, 1991) et permettent au glucose de traverser l'épithélium intestinale par un gradient électrochimique par le biais d'un symport (Wright and al, 1994)

Si on a une décroissance exponentielle, on n'absorbera plus de glucose : donc on ajoute un terme de décroissance exponentielle dU . Ainsi U est le terme de terme de décroissance exponentielle du glucose intestine Gi .

$$\frac{dGi}{dt} = -U * Gi;$$

$$\frac{dGs}{dt} = U * Gi - c * I * Gs + \max(0, Gb - Gs);$$

$$\frac{dI}{dt} = Gs^2 - d * I;$$

$$\frac{dU}{dt} = -b * U$$

L'absorption est d'abord spatiale, mais étant donné que la constante de dégradation est constante, U devient un problème temporel. U est donc en fonction du temps, ce n'est plus un paramètre mais une variable.

Par analyse dimensionnelle on trouve U en min^{-1} .

On commence par fitter les résultats avec la moyenne comme précédemment avec toujours Gs pénalisé si inférieur à 100. On utilise les paramètres précédents $b = 10^{-2}$; $c = 10^{-6}$; $Gb = 100$; $d = 1/30$; $U_0 = 10^{-2}$. On obtient les courbes ci jointes (figure 12) avec notamment la mise en évidence que tout le glucose n'a pas été totalement absorbé (figure 12B)

(A)

(B)

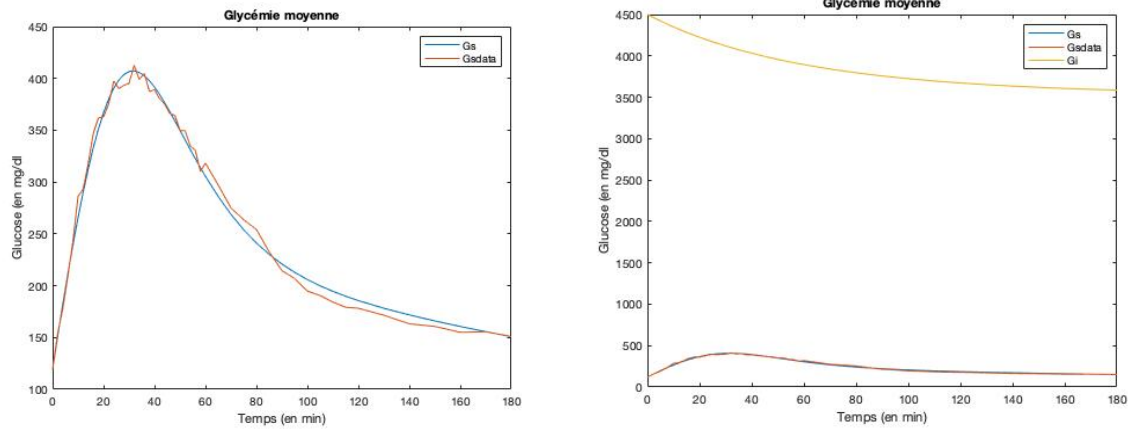


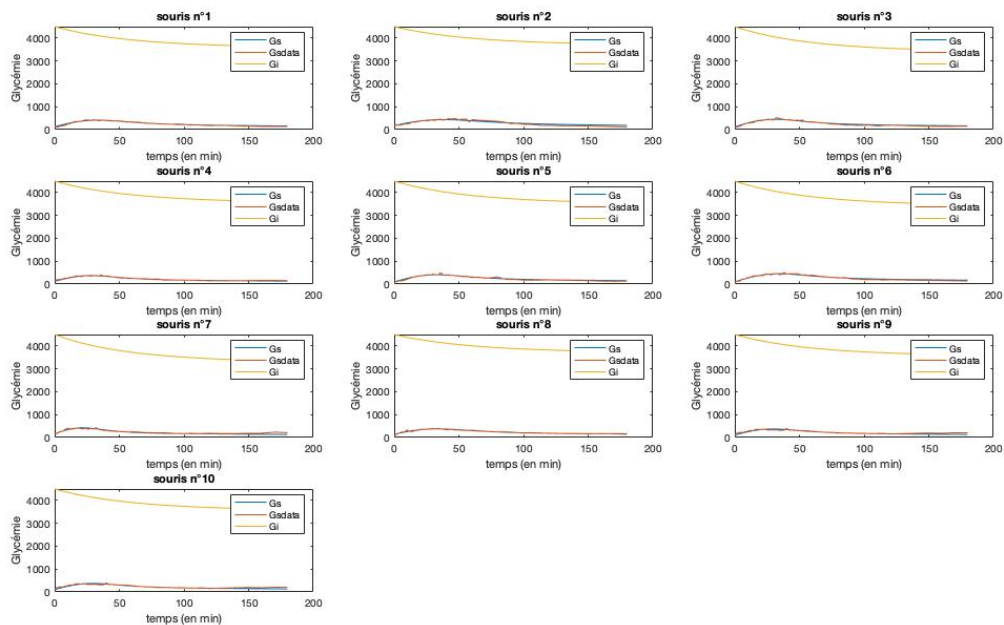
Figure 12 : fitting curves pour la souris 1 du modèle 2 sans GI (A) et avec GI (B)

On obtient les paramètres optimaux suivants :

	B	C	Gb	D	U	Xhi2
Moyenne des souris	0.04583	1.002e-08	104.98	0.032865	0.036488	2948.7

Avec toutes les souris on obtient les figures suivantes (figure 13A et 13B)

(A)



(B)

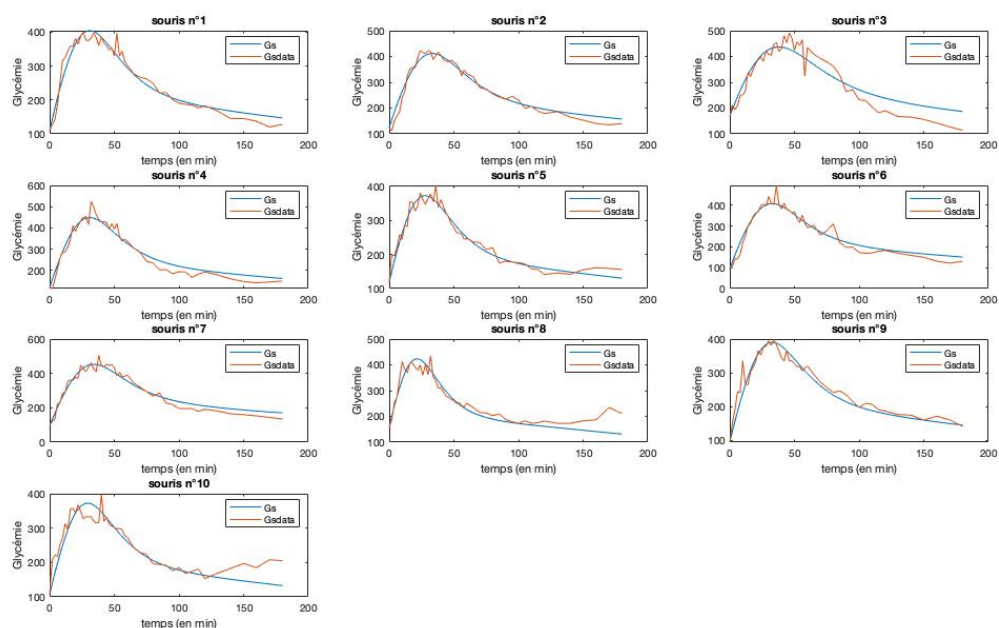


Figure 13 : fitting curves pour toutes les souris avec G_i (A) et sans G_i (B)

De plus comme dit précédemment le bolus « a » ingéré est de 4500 mg/dl, or tout n'est pas absorbé, on affiche désormais la colonne « absorption » correspondant à la différence de glucose à l'arrivée et à la sortie de l'intestin c'est à dire $4500 - \text{la valeur du glucose}$ (figure 14). On note aussi la dispersion des paramètres à l'aide de boxplot (figure 15)

	b	c	Gb	d	U	xhi2	Absorption	% Abs
Souris 1	0,044603	1,096E-08	104,55	0,032683	0,0037785	21683	365,39	8,11977778
Souris 2	0,046915	8,6724E-09	101,33	0,033776	0,0034942	17669	322,91	7,17577778
Souris 3	0,054221	5,1789E-09	118,47	0,036926	0,0030126	75291	243,19	5,40422222
Souris 4	0,043959	8,9324E-09	105,43	0,033677	0,0042432	34434	413,91	9,198
Souris 5	0,036768	1,4954E-08	107,6	0,028726	0,0036086	14506	420,12	9,336
Souris 6	0,046358	1,0135E-08	102	0,034278	0,0037835	32810	352,59	7,83533333
Souris 7	0,04181	7,7069E-09	117,07	0,034206	0,0041594	30459	425,91	9,46466667
Souris 8	0,020849	1,7504E-08	95,471	0,022512	0,0047977	42677	905,67	20,126
Souris 9	0,044821	1,0903E-08	103,93	0,03472	0,003569	23981	344,32	7,65155556
Souris 10	0,037713	1,4069E-08	99,661	0,037198	0,003559	46272	404,8	8,99555556
Souris Moyenne	0,04583	1,002E-08	104,98	0,032865	0,0036488	2948,7	344,29	7,65088889
Moyenne souris	0,0418017	1,0902E-08	105,5512	3,29E-02	3,80E-03	33978,2	419,881	9,33068889
Ecart type	0,00884329	3,6884E-09	7,25837101	0,00432487	0,00049254	17775,7132	179,542735	3,98983857

Figure 14 : Matrice exprimant les popt pour toutes les souris

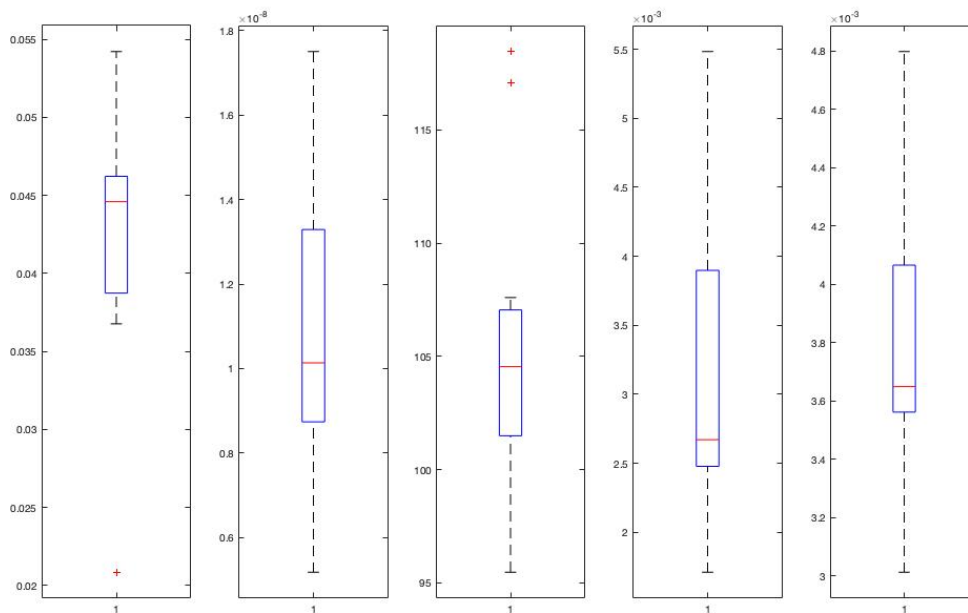


Figure 15 : boxplot des paramètres optimaux de toutes les souris

On remarque que l'absorption est très faible de l'ordre de 9,33% ($\pm 3,98$ points) ce qui semble absurde ce qui montre que « b » a été compensé par d'autres paramètres par exemple par un « c » trop grand ou une insuline « I » excessive.

Le glucose si joint est suit une distribution de type χ^2 . Cette dernière suit 3 paramètres. Ainsi on peut supposer que pour fitter nos données au mieux il faut 3 paramètres.

On va fixer le Gb à 100 et $e = 1/30$ (modèle nommé **gluc2**)

On note tout de même que les paramètres sont susceptibles de changer selon les souris (diamètres de l'intestin, glucose basale, absorption intestinale)

On test le nouveau « modèle » avec la moyenne des souris (figure 17)

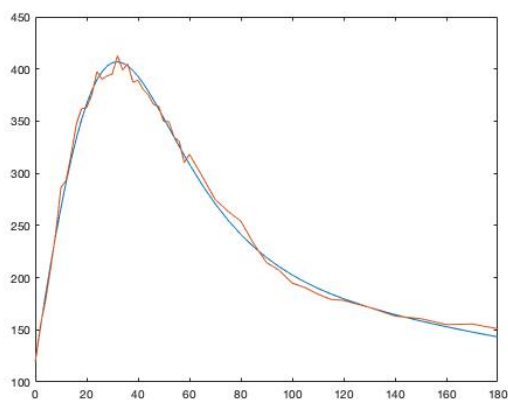


Figure 17 : Modèle gluc2 avec la souris moyenne

On obtient les popt suivants

	B	C	U0	Xhi2	abs
Popt	0.016125	9.0602e-09	0.006742	2248.7	2189.6

On relance le modèle pour les 12 souris (figure 18)

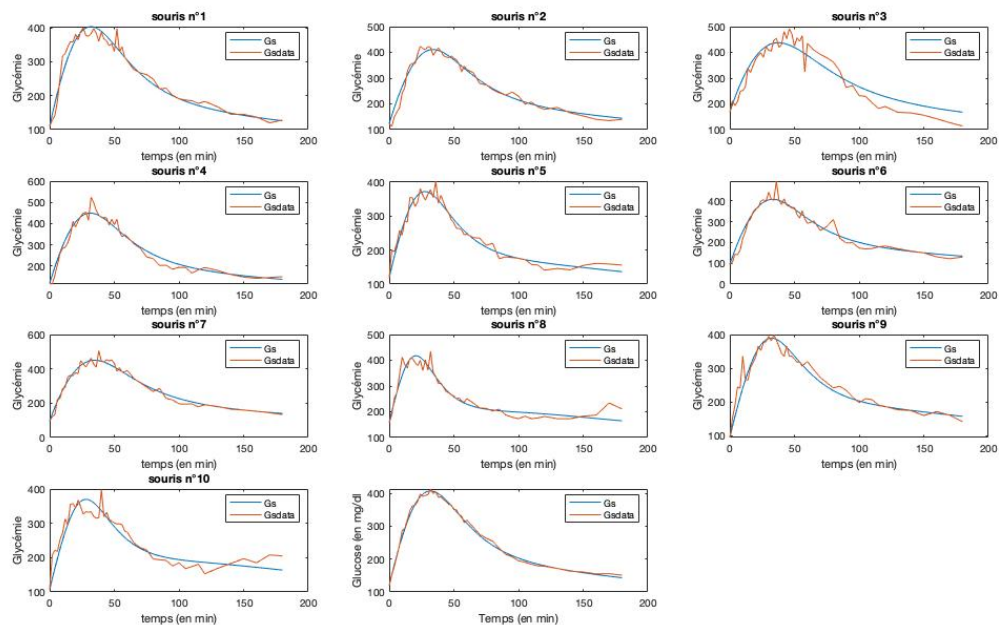


Figure 18 : *Modèle gluc2 avec toutes les souris*

On obtient les paramètres optimaux suivants (figure 19). On remarque une absorption moyenne de 35% avec un écart type de 11,63 points. Cela peut s'expliquer par la quantité du bolus, en effet les souris ont ingéré une trop grande quantité de glucose, ainsi tout ne peut pas être absorbé

	b	c	U0	Xhi2	Absorption	% d'absorption
Souris 1	0,020886	8,53E-09	0,0071503	18457	1279	28,42222222
Souris 2	0,01818	7,37E-09	0,0065456	16458	1317,5	29,27777778
Souris 3	0,023594	3,93E-09	0,0060852	64426	1010,1	22,44666667
Souris 4	0,021082	7,08E-09	0,0082432	27667	1429,4	31,76444444
Souris 5	0,012662	1,51E-08	0,006532	14075	1667,9	37,06444444
Souris 6	0,019028	8,43E-09	0,0071967	30292	1378,9	30,64222222
Souris 7	0,026039	5,33E-09	0,0085136	19621	1245,2	27,67111111
Souris 8	0,0055612	2,12E-08	0,0085194	26798	2792,3	62,05111111
Souris 9	0,011278	1,17E-08	0,0064443	22656	1760,7	39,12666667
Souris 10	0,007158	1,74E-08	0,0063376	36419	2130,2	47,33777778
Souris Moyenne	0,016125	9,06E-09	0,006742	2248,7	1468,9	32,64222222
Moyenne souris	0,01654682	1,0603E-08	0,00715679	27686,9	1601,12	35,58044444
Ecart type	0,00698944	5,6178E-09	0,00094107	14607,9122	523,642749	11,63650553

Figure 19 : matrice des paramètres optimaux pour toutes les souris

On visualise la dispersion des paramètres via un boxplot (figure 20). On remarque des données assez dispersé explicable par les variations interindividuels des souris.

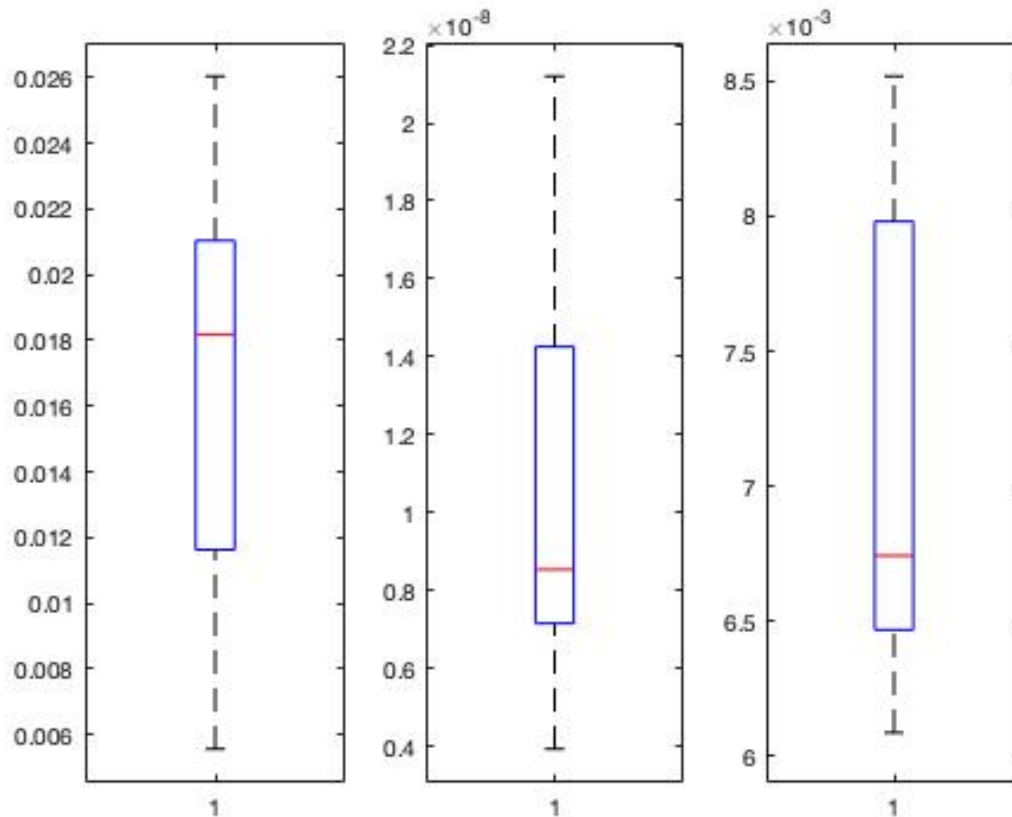


Figure 20 : boxplot des paramètres optimaux

Comparaisons des modèles

On a donc 3 modèles, il est intéressant de les comparer entre eux, pour se faire on utilise le critère d'information d'Aikake. En effet comme dit précédemment plus un modèle possède de paramètre et plus il peut bien fitter, cependant ces derniers peuvent se compenser. Ainsi un modèle avec moins de paramètre peut être plus vraisemblable mais moins bien fiter.

On utilise pour comparer les modèles la formule : $AIC = n \log \left(\frac{\text{modèle}}{n} \right) + 2p$

Ainsi, un modèle avec un petit xhi2 mais avec beaucoup de paramètre sera pénaliser car si $\log \left(\frac{\text{modèle}}{n} \right) < 2$ si on ajoute $2 * p$ (le nombre de paramètre), ce dernier augmente.

On obtient la formule : $AIC1 = 49 * \log(\text{nom_matrice}(:,4)/49) + 2*3$ (avec le xhi2 à la 4^{ème} colonne)

AIC1 = (modèle 1 à 3paramètres)

AIC2 (modèle2 à 3 paramètres)

AIC3 = (modèle 2 à 5 paramètres)

	AIC1	AIC2	AIC3	AIC2-AIC1	AIC1-AIC3	AIC3-AIC2
Souris 1	331.68	296.64	308.53	-35.039	23.146	11.892

Souris 2	305.55	291.02	298.5	-14.534	7.0548	7.4787
Souris 3	339.44	357.89	369.53	18.45	-30.087	11.636
Souris 4	293.57	316.47	331.19	22.906	-37.628	14.721
Souris 5	304.71	283.36	288.83	-21.357	15.878	5.4788
Souris 6	317.06	320.91	328.83	3.8536	-11.766	7.912
Souris 7	313.34	299.63	325.18	-13.707	-11.842	25.548
Souris 8	364.77	314.91	341.71	-49.862	23.061	26.801
Souris 9	346.7	306.68	313.47	-40.017	33.231	6.7856
Souris 10	362.12	329.94	345.67	-32.177	16.443	15.733

Figure 21 : récapitulatif des valeurs des AIC

L'AIC le plus petit est le plus fiable. Quand on soustrait l'AIC1 à l'AIC3 on remarque que pour 6 souris sur 10 AIC3 est inférieur à AIC1. Ainsi le modèle 2 à 5 paramètres est meilleur que le modèle 1 à 3 paramètres. Quand on soustrait AIC1 à AIC2 on remarque que pour 7 souris sur 10 AIC1 est supérieur à AIC2. Ainsi le modèle 2 à 3 paramètres est plus fiable que le modèle 1 à 3 paramètres. Enfin quand on soustrait l'AIC2 à l'AIC3 on remarque que l'AIC2 est toujours inférieur à l'AIC3. Ainsi le modèle 2 à 3 paramètres est plus fiable que le modèle 2 à 5 paramètres (ce qui peut s'expliquer par la réduction de la sur-détermination) (figure 21)

Plausibilité des paramètres du modèle final

On a donc un paramètre d'absorption du glucose intestinal vers le sang « b » de 0.016 (± 0.007) par minutes, soit 0.96 (± 0.42) sec^{-1} . Ainsi « b » représente aussi la production de glucose dans le sang, à partir de l'intestin.

On a « c », le paramètre de dégradation du glucose du sang vers les autres organes à $1,06 \cdot 10^{-8}$ ($\pm 0,51 \cdot 10^{-9}$) $\text{ml.mU}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Cette dégradation du glucose dépend en effet de la quantité d'insuline (l'insuline permettant de faire rentrer le glucose dans les cellules cibles). Aussi dans nos équation nous avons ajouté un exposant pour la constante de production de l'insuline avec $\frac{dl}{dt} = Gs^2 - d * I$; ce qui explique nos unités de de l'ordre de $10^{-8} \text{ ml.mU}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Enfin on a notre décroissance exponentielle « U » à $7 \cdot 10^{-3}$ ($\pm 0,9 \cdot 10^{-3}$) min^{-1} .

III. Modèle pathologique

On s'intéresse maintenant à des souris avec une pathologie inconnue qui impacte la tolérance au glucose. Pour se faire nous avons deux nouveaux jeux de données, un premier contenant 16 souris contrôles (CTRL) et un second avec 11 souris KO pour un gène (KO). Ces données nous donne comme information le taux de glucose sanguin (Gs), le taux de glucose intestinal (Gi) et enfin la concentration d'insuline (I).

Cette fois on donne 2g/kg aux souris, ainsi le bolus est de $a = \frac{2 \cdot 1000}{80 \cdot 0,1} = 2500 \text{ mg/dl}$

On remarque tout d'abord sur les jeux de données que nous avons beaucoup moins de mesure par souris, avec 6 mesures par animal en raison du grand nombre d'expérimentation à faire et du manque de temps.

On remarque aussi que le temps débute 30min avant l'ingestion de glucose, on fera donc bien attention à exclure les données avant l'ingestion et de commencer l'expérience à $t = 0 \text{ min}$

On commence par loader les données des souris contrôles et des souris Ko. On observe une fois encore des souris avec beaucoup de variations individuelles (figure 22) On remarque de plus qu'en moyenne la glycémie (Gs) des souris KO est inférieur à la glycémie des souris contrôles

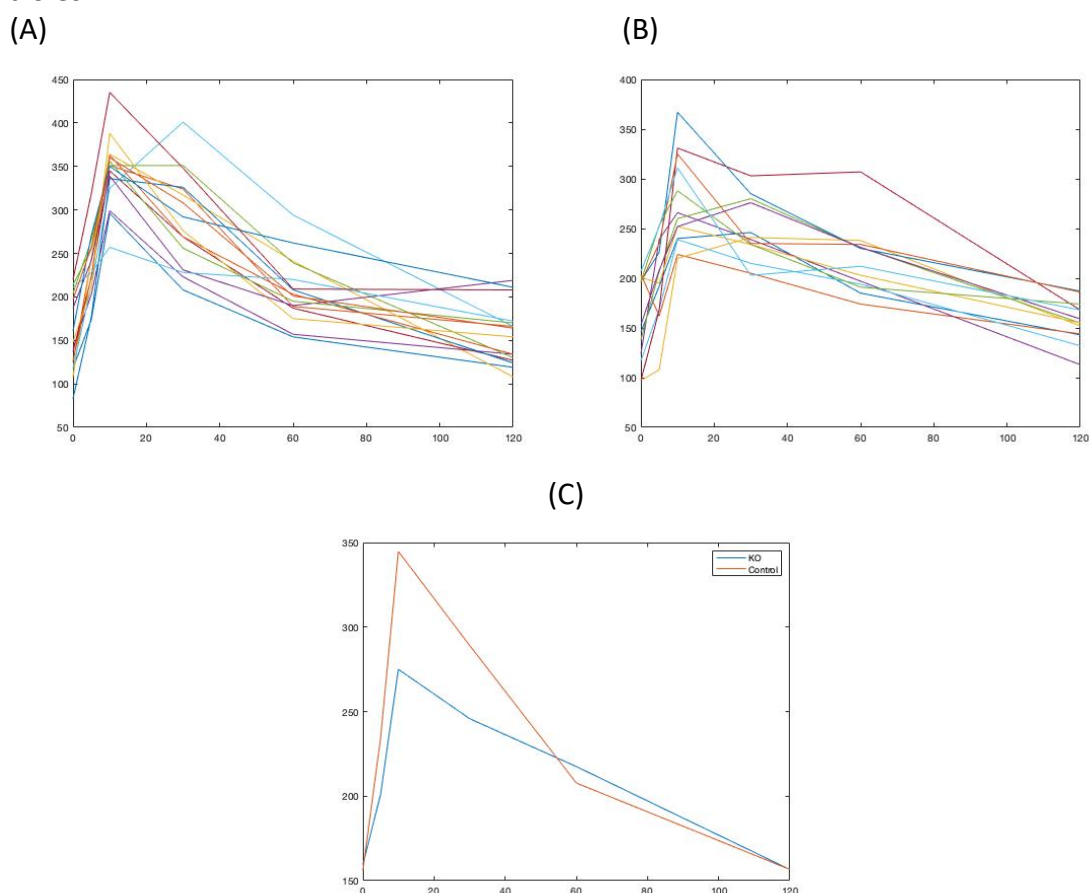


Figure 22 : Glycémie en fonction du temps pour les souris contrôle (A) et KO (B) et pour les moyennes des souris contrôles et KO (C)

Souris contrôles :

On reprend le modèle précédent (Gluc2) c'est à dire le plus réaliste selon l'AIC et on fit nos données en suivant la démarche habituelle.

On note les paramètres optimaux obtenues pour les souris CTRL à partir des données précédentes (figure 23) et les curves fitting associés (figure 24). On remarque tout d'abord que les données fit bien. On observe une dispersion des paramètres optimaux des extrêmes assez éloignés et des valeurs aberrantes. On pense donc à exclure des souris. D'après la matrice les souris 9, 11 et 15 pourrait être exclu

	b	c	U0	XHi2	Absorption	%Abs
Souris 1	0,0047155	7,56E-08	0,0078369	1905,6	1280,9	51,236
Souris 2	0,0062297	3,31E-08	0,010565	50,804	1476,3	59,052
Souris 3	0,01192	3,01E-08	0,012149	5240,2	1348,7	53,948
Souris 4	0,004151	6,34E-08	0,0073293	746,4	1249,5	49,98
Souris 5	0,020689	1,32E-08	0,0063336	905,46	611,61	24,4644

Souris 6	0,018278	1,06E-08	0,0082921	1687,4	829,31	33,1724
Souris 7	0,0081628	4,29E-08	0,0095565	1523,1	1296,6	51,864
Souris 8	0,012534	3,00E-08	0,01063	2832,8	1207,4	48,296
Souris 9	9,14E-10	5,15E-08	0,010803	2072,6	1816,1	72,644
Souris 10	0,0055557	4,20E-08	0,010214	4349,7	1478,1	59,124
Souris 11	1,35E-09	4,58E-08	0,0069196	3990,7	1410,3	56,412
Souris 12	0,00019239	4,19E-08	0,0067134	1689,2	1372,6	54,904
Souris 13	0,002156	1,33E-08	0,0013132	817,98	324,1	12,964
Souris 14	0,0028018	2,52E-08	0,010274	891,82	1622,5	64,9
Souris 15	2,05E-11	3,28E-08	0,0089225	3806	1643,1	65,724
Souris 16	0,0064982	2,84E-08	0,0074055	946,35	1151,2	46,048
Souris moyenne	0,0025554	3,87E-08	0,0085712	1137,6	1469	58,76
Moyenne souris	6,49E-03	3,62E-08	8,45E-03	2091,00713	1257,395	50,2958
Ecart type	0,00641534	1,78E-08	0,00258005	1517,58113	384,976487	15,3990595

Figure 23 : Paramètres optimaux pour les souris CTRL

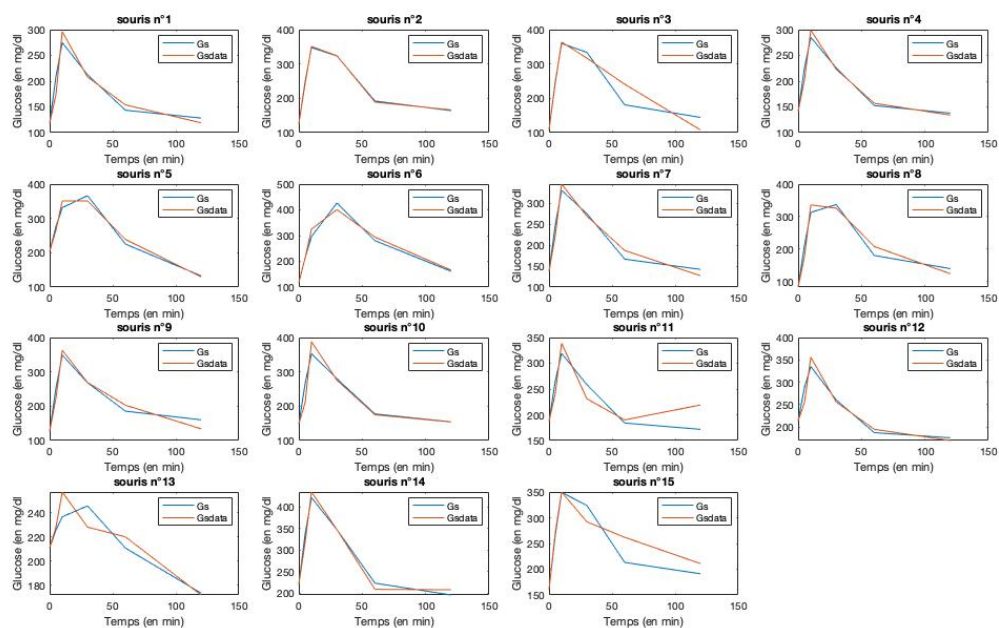


Figure 24 : Curves fitting de toutes les souris contrôles

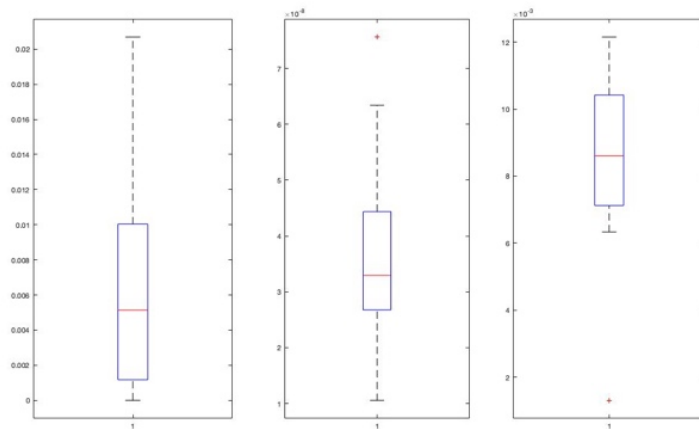


Figure 25 : Boxplot des paramètre optimaux

On va maintenant exclure les souris 9 11 et 15 pour cela on crée une nouvelle matrice appelée **data_control1**.

On obtient les figures suivantes, les fitting curves (figure 26), la nouvelle matrice de pop (figure 27) et enfin les boxplot (figure 28). On remarque une absorption de 46,9% ($\pm 14,8$ points)

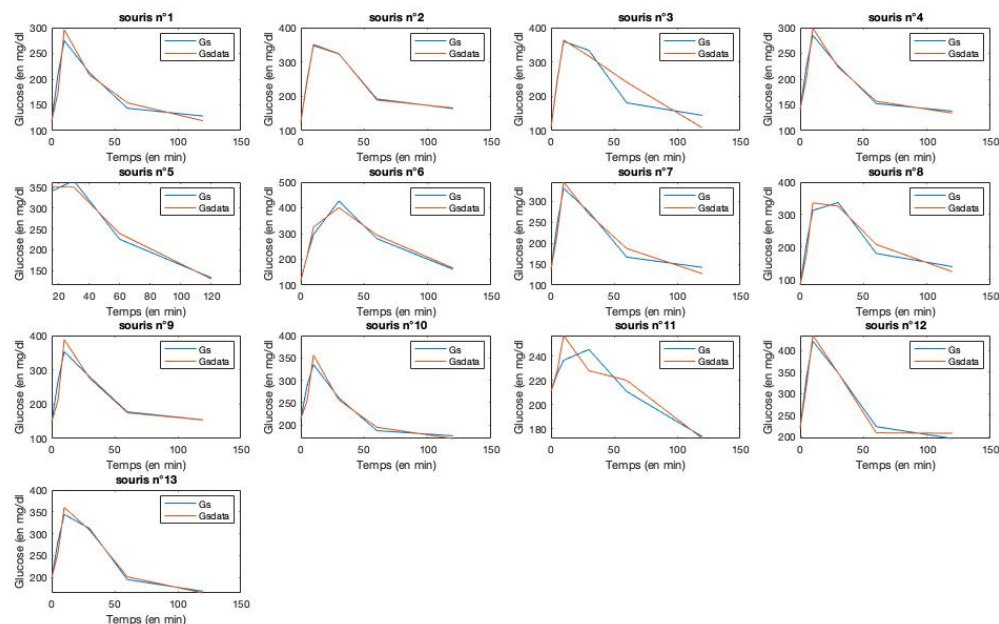


Figure 26 : Curves fitting de toutes les souris contrôles avec exclusions

	b	c	U0	XHi2	Absorption	%Abs
Souris 1	0,0047155	7,56E-08	0,0078369	1905,6	1280,9	51,236
Souris 2	0,0062297	3,31E-08	0,010565	50,804	1476,3	59,052
Souris 3	0,01192	3,01E-08	0,012149	5240,2	1348,7	53,948
Souris 4	0,004151	6,34E-08	0,0073293	746,4	1249,5	49,98
Souris 5	0,020689	1,32E-08	0,0063336	905,46	611,61	24,4644
Souris 6	0,018278	1,06E-08	0,0082921	1687,4	829,31	33,1724

Souris 7	0,0081628	4,29E-08	0,0095565	1523,1	1296,6	51,864
Souris 8	0,012534	3,00E-08	0,01063	2832,8	1207,4	48,296
Souris 9	0,0055557	4,20E-08	0,010214	4349,7	1478,1	59,124
Souris 10	0,00019239	4,19E-08	0,0067134	1689,2	1372,6	54,904
Souris 11	0,002156	1,33E-08	0,0013132	817,98	324,1	12,964
Souris 12	0,0028018	2,52E-08	0,010274	891,82	1622,5	64,9
Souris 13	0,0064982	2,84E-08	0,0074055	946,35	1151,2	46,048
Moyenne	0,00799108	3,4585E-08	0,00835481	1814,37031	1172,98615	46,9194462
Ecart type	0,0062028	1,9047E-08	0,0027633	1500,01532	370,380522	14,8152209

Figure 27 : Matrice des paramètres optimaux avec exclusions

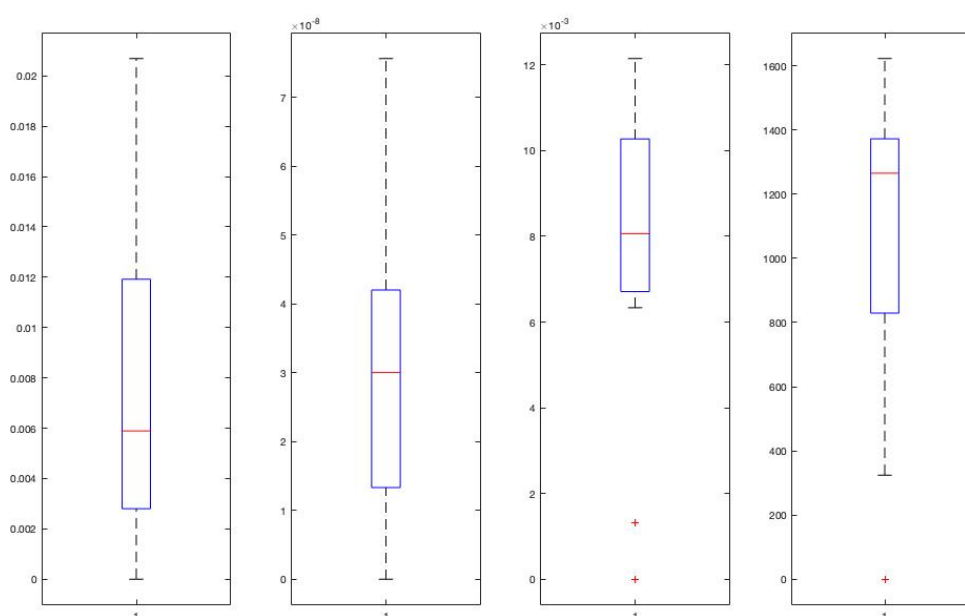


Figure 28 : Boxplot des paramètres optimaux des souris KO avec exclusions

On remarque tous les paramètres sont assez dispersés (figure 28) avec plusieurs valeurs extrême non intégrés ce qui peut s'expliquer par le faible nombre de mesure

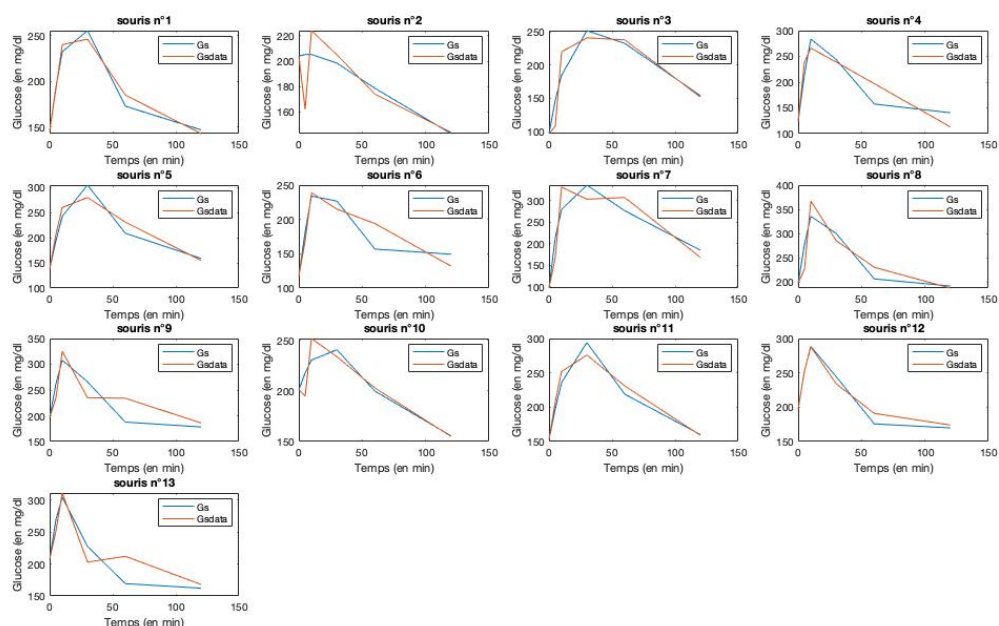
Modèle KO

On reprend toujours le même modèle et on fit nos données toujours avec les paramètres optimaux de notre 2^{ème} modèle à 3 paramètres.

On obtient les figures suivantes, les fitting curves (figure 29), la nouvelle matrice de popt (figure 30) et enfin les boxplot (figure 31). On remarque tout d'abord que bien que fittant correctement (figure 29) l'absorption du glucose est extrêmement hétérogène avec une moyenne de 32,4 % \pm 19,16 points et des valeurs de 0,7% d'absorption à 56,5%. On remarque aussi des « b » très hétérogènes. Les souris KO semble moins absorber le glucose avec 47% d'absorption pour les contrôles contre 32,4%. Ici il semble difficile d'exclure des souris en effet 5 souris ont des « b » très différents soit presque la moitié des souris. Ces résultats peuvent

être expliquer par le faible nombre de points (6 mesures par souris). On peut voir la grande dispersion des absorptions via les boxplot (figure 31)

(A)



(B)

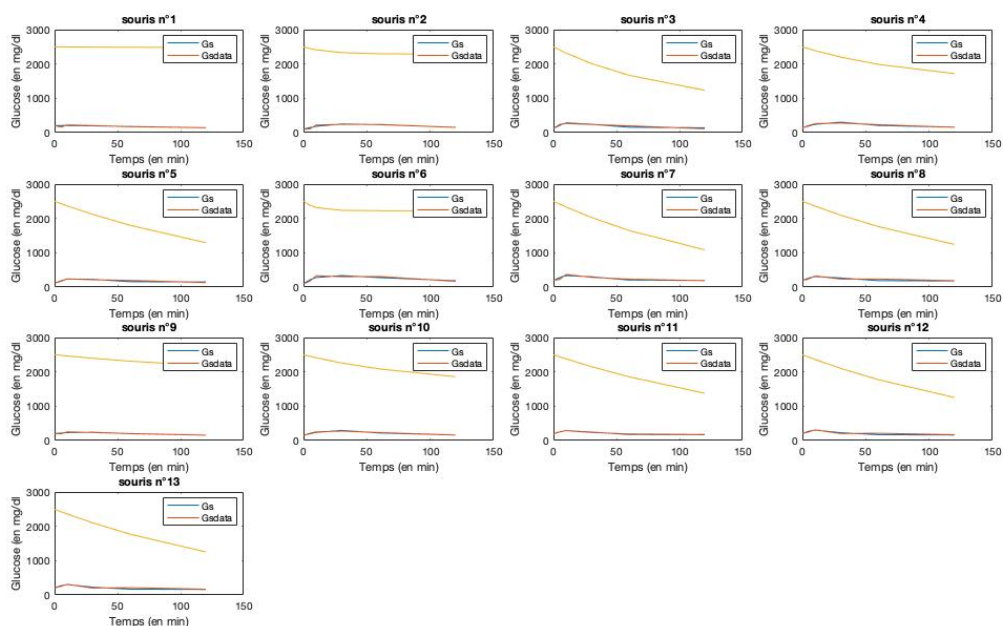


Figure 29 : Curves fitting de toutes les souris KO

	b	c	U0	Xhi2	Absorption	%Abs
Souris 1	0,0050246	3,61E-08	0,0040673	310,75	767,18	30,6872
Souris 2	0,014299	4,95E-09	0,00013656	2278	19,506	0,78024

Souris 3	0,051826	5,74E-09	0,0046099	2937,4	212,37	8,4948
Souris 4	0,0048381	5,70E-08	0,0077582	3241,6	1266,3	50,652
Souris 5	0,0075048	2,34E-08	0,0047437	1575,1	782,21	31,2884
Souris 6	8,39E-10	6,67E-08	0,0054854	2015,7	1205,6	48,224
Souris 7	0,10598	3,39E-09	0,012364	7083,3	275,29	11,0116
Souris 8	4,07E-10	3,33E-08	0,006937	4415	1412,5	56,5
Souris 9	1,69E-10	4,01E-08	0,0058335	4185,1	1258,6	50,344
Souris 10	0,0049164	1,54E-08	0,0015127	1037,9	320,35	12,814
Souris 11	0,0076963	1,95E-08	0,0037858	832,33	641,58	25,6632
Souris 12	1,15E-10	4,44E-08	0,0049674	360,39	1122,6	44,904
Souris 13	1,33E-09	5,29E-08	0,0057512	2797	1246,2	49,848
Moyenne	0,01554502	3,0993E-08	0,00522713	2543,81308	810,022	32,40088
Ecart type	0,03050836	2,0896E-08	0,00295507	1909,33772	479,203495	19,1681398

Figure 30 : Paramètres optimaux de toutes les souris KO

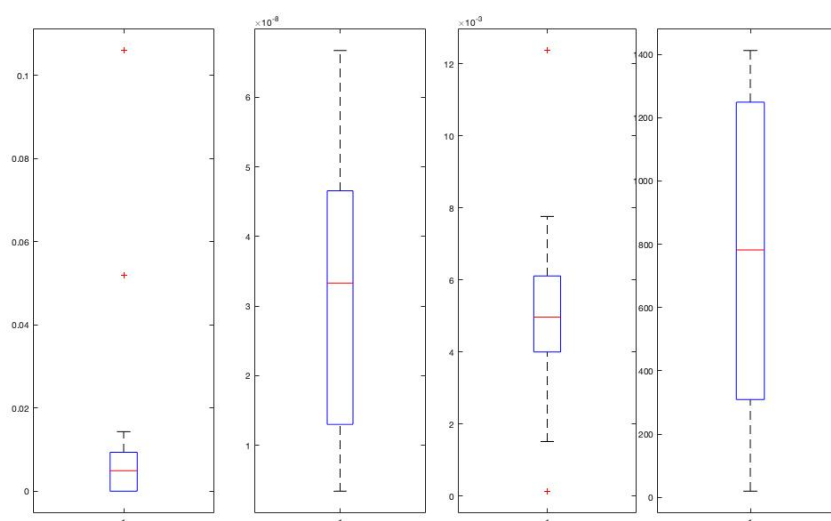


Figure 31 : Boxplot des paramètres optimaux des souris KO

On remarque que nos paramètres optimaux sont beaucoup plus dispersés que pour les souris contrôles (figure 28 et 31). Avec des absorbances semblant plus faible dans notre modèle KO, avec des valeurs allant à des valeurs allant d'environ 300 à 1250 contre des valeurs allant de environ 800 à 1400 pour le groupe contrôle (figure 28).

Comparaison des souris contrôles et des souris KO

Pour cela on utilise le logiciel R. On rentre nos paramètres optimaux avec bctrl le « b » optimal des souris ctrl et bko le « b » des souris KO ; cctrl le « c » optimal des souris contrôles et cko le « c » optimal des souris KO, Uctrl le « U » optimal des souris contrôles et Uko le « U » optimal des souris KO et enfin Absorptionctrl le pourcentage d'absorption des souris contrôles et Absorptionko le pourcentage d'absorption des souris ko.

On va émettre plusieurs hypothèses à partir de nos paramètres moyens pour les souris contrôles et pour nos souris ko.

On compare nos paramètres deux à deux entre les groupes KO et les groupes contrôles. Ainsi on choisit d'utiliser un test T de student pour groupes indépendants.

On commence par poser nos hypothèses nulles H_0 et nos hypothèses alternatives H_1 (en fonctions de nos moyennes de paramètres).

Pour résumer on a une moyenne b_{ctrl} de 0,008 ($\pm 0,006$) et une moyenne b_{ko} de 0,015 ($\pm 0,03$). On a une moyenne c_{ctrl} égale à $3,45 \cdot 10^{-8}$ ($\pm 1,9 \cdot 10^{-8}$) contre une moyenne c_{ko} de $3,09 \cdot 10^{-8}$ ($\pm 2,1 \cdot 10^{-8}$). On a une moyenne U_{ctrl} de 0,008 ($\pm 0,002$) et une moyenne de U_{ko} de 0,005 ($\pm 0,002$). Enfin on remarque une absorption moyenne pour les souris contrôles de 46,9% ($\pm 14,8$ points) contre 32,4% ($\pm 19,16$ points) pour les souris ko

On va donc proposer les hypothèses suivantes :

$H_{0b} = \bar{x}_{bctrl} = \bar{x}_{bko}$

$H_{1b} = \bar{x}_{bctrl} > \bar{x}_{bko}$

$H_{0c} = \bar{x}_{cctrl} = \bar{x}_{cko}$

$H_{1c} = \bar{x}_{cctrl} \neq \bar{x}_{cko}$

$H_{0U} = \bar{x}_{Uctrl} = \bar{x}_{Uko}$

$H_{1U} = \bar{x}_{Uctrl} \neq \bar{x}_{Uko}$

$H_{0a} = \bar{x}_{Absorptionctrl} = \bar{x}_{Absorptionko}$

$H_{1a} = \bar{x}_{Absorptionctrl} > \bar{x}_{Absorptionko}$

On commence par vérifier la normalité des données avec R (shapiro.test)

```
> shapiro.test(Absorptionctrl)
```

W = 0.86848, p-value = 0.04992 → rejet de H_0 : les données ne suivent pas une distribution normale

```
> shapiro.test(Absorptionko)
```

W = 0.89829, p-value = 0.1267

On tente de transformer les données des absorptions avec des logarithmes et des racines carrées : les données restent non normales. Ainsi on compare ces deux groupes avec un test non paramétriques

```
wilcox.test(Absorptionctrl,Absorptionko,paired=FALSE)
```

W = 129, p-value = 0.02215 → Rejet de H_0 : Les absorptions sont significativement différentes entre les modèles contrôles et les modèles KO

```
> shapiro.test(bctrl)
```

W = 0.90556, p-value = 0.1594

```
> shapiro.test(bko)
```

W = 0.56758, p-value = 3.485e-05 → rejet de H_0

La transformation des données ne fonctionne toujours, on fait un test non paramétrique

On fait le test Wilcoxon Mann-Whitney unilatéralement pour voir si l'absorption des souris contrôles est supérieur aux souris KO

```
> wilcox.test(Absorptionctrl,Absorptionko,paired=FALSE,alternative = 'greater')
```

W = 129, p-value = 0.01107 → On rejete H_0 : Les souris contrôles absorbe plus que les souris KO

```
> shapiro.test(cctrl)
```

W = 0.9186, p-value = 0.2402

```
> shapiro.test(cko)
```

W = 0.94936, p-value = 0.5886

Les données sont normales, on peut donc faire un test t. On obtient p-value = 0.65, donc nous n'avons pas pu faire la preuve d'une différence significative entre les deux groupes au seuil $\alpha = 0.05$

```
> shapiro.test(Uctrl)
```

W = 0.89742, p-value = 0.1233

```
> shapiro.test(Uko)
```

W = 0.92694, p-value = 0.3106

Les distributions des paramètres « U » sont normales ainsi on peut utiliser un test paramétrique, le t de student. On obtient pour un test bilatéral p-value = 0.01025. Ainsi on fait la preuve d'une différence significative au seuil 0.05 des « U » entre contrôle et KO.

On peut maintenant faire une nouvelle hypothèse :

$H_0U = \bar{x}_{Uctrl} = \bar{x}_{Uko}$

$H_1U = \bar{x}_{Uctrl} > \bar{x}_{Uko}$

Pour cela on utilise le même test mais cette fois unilatéralement. On obtient une p-value = 0.005125 → rejet de H_0 , on a donc fait la preuve au seuil 0.05 que Uctrl est supérieur à Uko

On remarque donc qu'il y a des différences entre nos souris contrôles et nos souris KO. En effet les souris KO ont un pourcentage d'absorption de l'intestin vers le sang plus faible que nos souris contrôles. On retrouve aussi une différence significative entre nos « U » ce qui signifie que les souris KO c'est à dire qu'ils ont moins de récepteurs SGLT1 au niveau de l'intestin

Or on sait que nos souris KO ont été mutées pour un gène impliquant l'absorption du glucose or on sait que SGLT1, le co-transporteur du glucose au niveau de l'intestin permet l'absorption du glucose dans l'épithélium intestinale vers le sang. Sachant qu'une mutation de SGLT1 entraîne une malabsorption chez l'humain (Turk and al, 1991) et chez les rongeurs (Gorboulev and al, 2012). Les protéines SGLT1 sont codées par le gène SLC5A1 chez l'humain (Turk and al, 1994)

IV. Modèle post-chirurgie bariatrique

Nous allons à présent tenter de modéliser un nouveau modèle, cette fois on comparera deux un groupe d'humain avant et après chirurgie bariatrique (les données sont donc appariées). Cette manipulation consiste à retirer une partie de l'intestin, ce qui aura pour effet de diminuer l'absorption du glucose et ainsi le glucose restera dans le compartiment intestinal jusqu'à être éliminé.

Cette fois on modélise à la fois l'insuline et le glucose.

On a les données de deux individus avant et après chirurgie avec t allant de 0 à 320min

On va d'abord ploter nos données avant chirurgie (figure 32) et après chirurgie (figure 33)

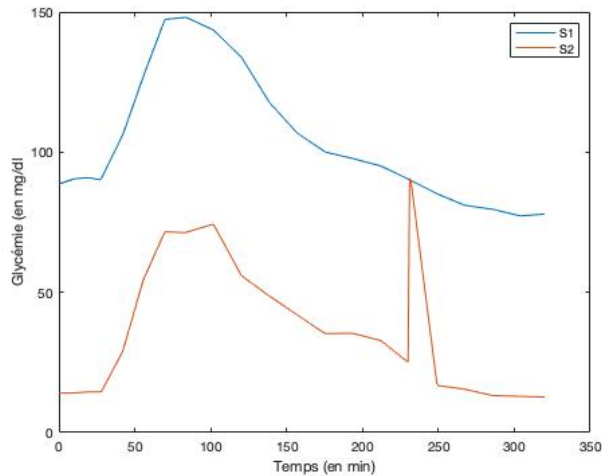


Figure 32 : Glycémie (en mg/dl) en fonction du temps (en min) pour deux patients avant chirurgie bariatrique

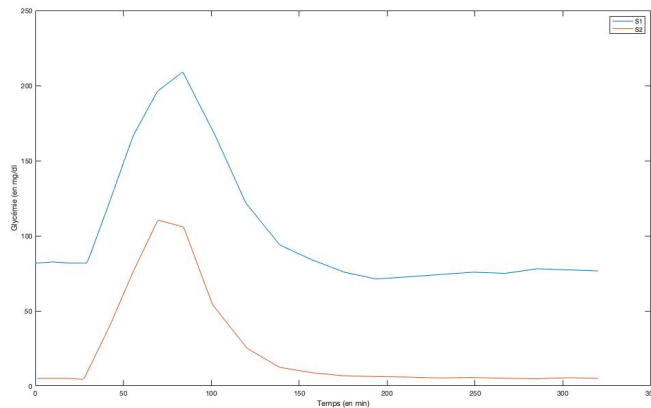


Figure 33 : Glycémie (en mg/dl) en fonction du temps (en min) pour deux patients après chirurgie bariatrique

A ces patients on a administrer un bolus de 75g de glucose. On calcule la concentration de glucose ingérée. On a une volémie moyenne chez l'humain de 80 ml/kg.

On calcule la concentration du bolus :

$$\text{bolus} = \frac{75 * 1000}{80 * 0,1} = 9\,375 \text{ mg/dl}$$

On remarque tout d'abord que notre bolus n'a pas eu lieu à $t=0$ mais plutôt à $t=26$ min (27^{ème} colonne) (figure 32 et figure 33).

Après la chirurgie :

On remarque tout d'abord que l'on ne dispose encore que de deux sujets, soit un nombre très faible. On reprend le modèle précédent (appelée cette fois gluc3) que l'on modifiera si nécessaire.

$$dGi = -U * Gi;$$

$$dGs = U * Gi - c * I * Gs + \max(0, 100 - Gs);$$

$$dI = Gs^2 - (1/80) * I;$$

$$dU = -b * U;$$

On fait bien attention à modifié la dégradation de l'insuline à 1/80 (1/4 * 321)

On commence par fitter les données avec celles obtenus pour la calibration du premier modèle.

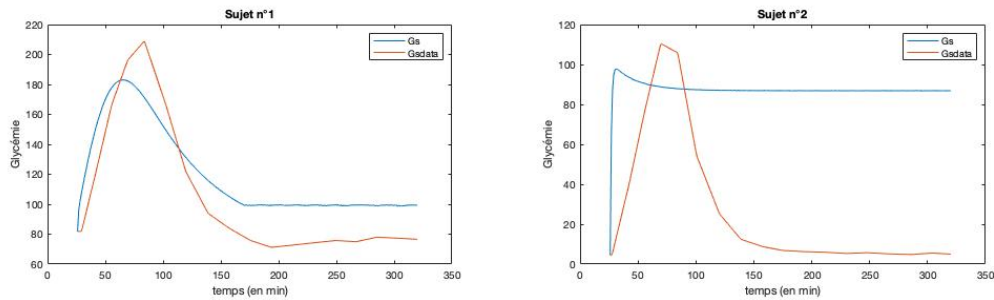


Figure 34 : Fitting curves des deux sujets après chirurgies

	b	c	U0	xhi2
Sujet 1	0,014679	2,27E-08	0,00047411	1,53E+05
Sujet 2	1,01E-12	6,69E-07	1,21E-13	1,42E+06
Moyenne	0,0073395	3,4578E-07	0,00023706	788510
Ecart type	0,01037962	4,5689E-07	0,00033525	899001,419

Figure 35 : Paramètres optimaux du modèle 3 des deux sujets après chirurgies

On remarque que nos deux sujets semble être ne pas avoir le même glucose basale (Figure 33). On remarque que nos données fit très mal On remarque que nos xhi2 sont très grand. Le modèle ne correspond pas du tout.

On va maintenant étudier la moyenne des sujets plutôt que les sujets indépendamment. Pour cela on crée une nouvelle table ogtt_aftermoy.

On obtient le fit suivant

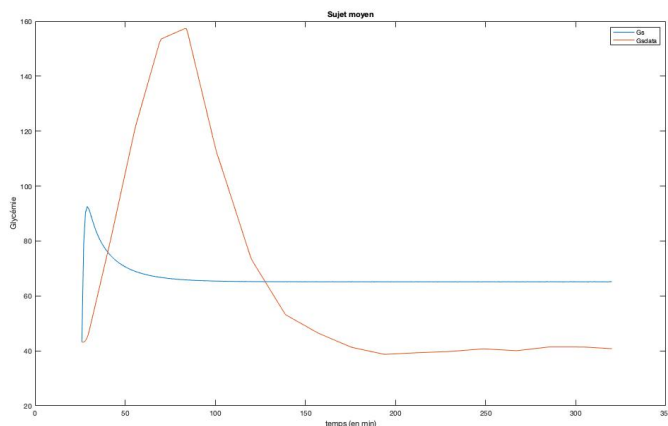


Figure 36 : Fit des données moyennes après chirurgie

On remarque que le glucose est beaucoup trop dégradé. On tente de rajouter un délai pour l'insuline (gluc3delai)

.....

Avant chirurgie

On remarque tout d'abord que des valeurs semblent absurdes autour de 250min pour le patient 2 (figure 37) .

On va tenter d'exclure ses données, puis par la suite de travailler sur des moyennes. Pour cela on va choisir de ne pas prendre en compte les valeurs de 232 à 247min en les notant NaN sur le jeu de données

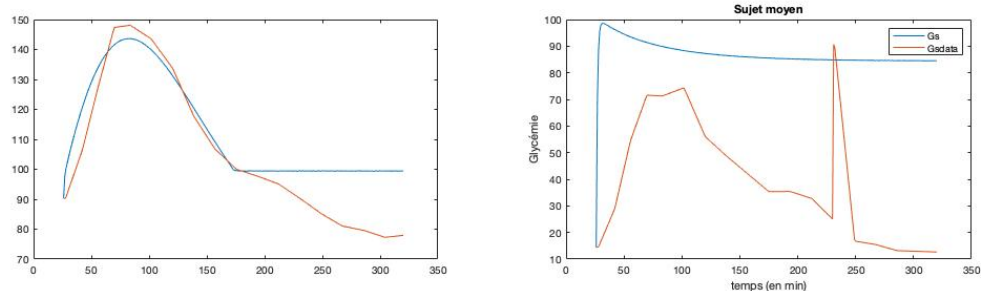
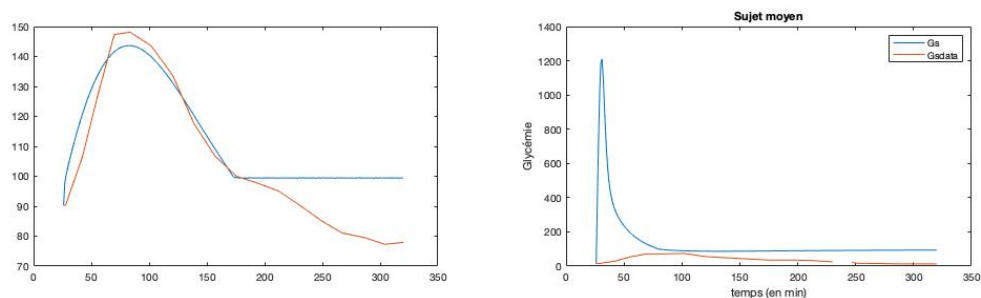


Figure 37 : Fitting curves des deux sujets après chirurgies



On sait que la chirurgie bariatrique consiste à couper une partie de l'intestin, et donc à supprimer une partie des transporteurs SGLT1. On peut donc tester un modèle où l'on diminue encore plus dU par exemple en ajoutant un exposant 2.

Nos sujets sont trop différent, il est intéressant de travailler sur la moyenne des sujets encore une fois

...

On peut néanmoins se demander si le fait que les paramètres soient liés peut en quelque sorte induire une compensation : ainsi les paramètres seraient liés les uns aux autres à cause de l'appariement des groupes.

Bibliographie

1.
Aronoff, S. L., Berkowitz, K., Shreiner, B. & Want, L. Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum* **17**, 183–190 (2004).
2.
Chen, L., Tuo, B. & Dong, H. Regulation of Intestinal Glucose Absorption by Ion Channels and Transporters. *Nutrients* **8**, (2016).
3.
Gorboulev, V. *et al.* Na⁺-d-glucose Cotransporter SGLT1 is Pivotal for Intestinal Glucose Absorption and Glucose-Dependent Incretin Secretion. *Diabetes* **61**, 187–196 (2012).
4.
Hwang, E. S., Hirayama, B. A. & Wright, E. M. Distribution of the SGLT1 Na⁺/glucose cotransporter and mRNA along the crypt-villus axis of rabbit small intestine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **181**, 1208–1217 (1991).
5.
Kissler, H. J. & Settmacher, U. Bariatric surgery to treat obesity. *Semin. Nephrol.* **33**, 75–89 (2013).
6.
Maria Prelipcean. Insulin: Function and types. *Medical News Today* Available at: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323760.php>. (Accessed: 19th January 2019)
7.
Moran, A. W. *et al.* Expression of Na⁺/glucose co-transporter 1 (SGLT1) in the intestine of piglets weaned to different concentrations of dietary carbohydrate. *Br. J. Nutr.* **104**, 647–655 (2010).
- 8.

Toffolo, G., Bergman, R. N., Finegood, D. T., Bowden, C. R. & Cobelli, C. Quantitative estimation of beta cell sensitivity to glucose in the intact organism: a minimal model of insulin kinetics in the dog. *Diabetes* **29**, 979–990 (1980).

9.

Turk, E., Martín, M. G. & Wright, E. M. Structure of the human Na⁺/glucose cotransporter gene SGLT1. *J. Biol. Chem.* **269**, 15204–15209 (1994).

10.

Turk, E., Zabel, B., Mundlos, S., Dyer, J. & Wright, E. M. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature* **350**, 354–356 (1991).

11.

Wilcox, G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev* **26**, 19–39 (2005).

12.

Wright, E. M. *et al.* ‘Active’ sugar transport in eukaryotes. *J. Exp. Biol.* **196**, 197–212 (1994).