

## LE TRANSIT DIGESTIF CHEZ LE LAPIN

### IV. — ESSAIS DE MODÉLISATION DES TRANSFERTS D'UN MARQUEUR RADIOACTIF ENTRE LES DIFFÉRENTS COMPARTIMENTS DIGESTIFS

E. JOLIVET, J. P. LAPLACE\*, et F. LEBAS\*\*

avec la collaboration technique de C. GERMAIN

*Laboratoire de Biométrie,*

*\* Laboratoire de Physiologie de la Nutrition,*

*\*\* Station de Recherches sur l'Élevage des Porcs,*

*Centre national de Recherches zootechniques, I. N. R. A.,  
78350 Jouy en Josas*

### RÉSUMÉ

Deux expérimentations, antérieurement réalisées, ont permis de décrire les déplacements d'un marqueur radioactif ( $^{141}\text{Ce}$ ) dans le tube digestif de lapins en croissance alimentés *ad libitum*. La description concerne les 4 heures qui suivent l'administration du  $^{141}\text{Ce}$ , soit en solution, soit après dépôt sur un granulé d'aliment. Les données recueillies ont été utilisées pour un essai de modélisation des transferts du marqueur entre les différents compartiments digestifs. Dans ce but a été utilisé un modèle de type déterministe dont les compartiments spatiaux correspondent aux segments digestifs suivants : estomac, intestin grêle, cæcum, côlon proximal, côlon distal. Le calcul mathématique conduit, compte tenu des conditions expérimentales, à décrire 2 modèles plausibles comportant des transferts de proche en proche dans le sens oral-aboral, un recyclage reflétant la cæcotrophie, un refoulement du côlon proximal vers le cæcum et éventuellement un transfert direct de l'intestin grêle vers le côlon proximal. Cette ambiguïté correspond à l'existence de divers critères pour le choix d'un meilleur modèle. Au plan strictement mathématique et plus particulièrement dans le cas d'administration du marqueur en solution, le transfert de l'intestin grêle au côlon proximal n'améliore pas le modèle. Au plan physiologique et surtout pour le cas d'administration du marqueur sur un granulé d'aliment, ce transfert conduit à un modèle plus satisfaisant en accord avec les connaissances de la physiologie du tube digestif du Lapin. L'application des coefficients de transfert aux quantités de radioactivité présentes dans les divers compartiments permet une estimation quantitative des mouvements de contenu par unité de temps. On constate ainsi que les digesta issus de l'intestin grêle se dirigent pour 95 à 97 p. 100 vers le cæcum et 3 à 5 p. 100 vers le côlon proximal ; de plus, on note que 16 à 18 p. 100 des contenus quittant le côlon proximal refluent vers le cæcum, alors que 82 à 84 p. 100 se dirigent vers le côlon distal. Ces exemples montrent l'apport irremplaçable de la modélisation dans la compréhension des mouvements complexes des digesta dans le carrefour ileo-cæco-colique.

## INTRODUCTION

Au cours de travaux antérieurs (LAPLACE, LEBAS, RIOPEREZ, 1974 et 1975) nous avons décrit la répartition quantitative de la radioactivité dans les divers segments digestifs à intervalles consécutifs de 30 mn durant les 4 h qui suivent l'administration de  $^{141}\text{Ce}$  (Cérium) à des lapins de 8 semaines alimentés *ad libitum*. Toutefois, cette méthodologie fournit une succession « d'images » sans apporter une véritable description des mouvements des contenus digestifs. Ce travail tente d'apporter cette description par l'exploitation des données précédemment recueillies, à l'aide d'une modélisation des transferts du  $^{141}\text{Ce}$ .

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. — *Les données expérimentales*

Deux groupes de 40 lapins ont reçu le  $^{141}\text{Ce}$  soit en solution (LAPLACE, LEBAS, RIOPEREZ, 1974) soit sous la forme d'un granulé contaminé (LAPLACE, LEBAS, RIOPEREZ, 1975). Ces 2 modes d'administration sont respectivement dénommés : liquide et solide. La radioactivité est exprimée en pourcentage de la radioactivité totale contenue dans l'ensemble des viscères au même instant, pour chacun des segments digestifs ci-après : estomac, intestin grêle, cæcum y compris appendice

TABLEAU I

*Radioactivité moyenne  
contenue dans chaque segment digestif à chaque stade d'abattage,  
exprimée en pourcentage de la radioactivité totale moyenne  
contenue dans l'ensemble des viscères au même instant*

	Temps (mn)	Estomac	Intestin grêle	Cæcum	Côlon proximal	Côlon distal
Mode d'administration solide	0	100	0	0	0	0
	30	79,34	20,25	0,30	0,05	0,05
	60	43,19	28,12	27,74	0,88	0,07
	90	26,89	21,07	48,24	3,59	0,20
	120	30,79	8,95	50,94	7,36	1,96
	150	24,42	12,58	51,35	7,36	4,28
	180	31,37	3,59	53,68	7,24	4,12
	210	15,82	2,05	59,36	12,37	10,40
	240	15,71	3,36	61,62	11,29	9,02
Mode d'administration liquide	0	100	0	0	0	0
	30	59,78	36,10	3,67	0,23	0,20
	60	45,74	15,89	35,79	2,24	0,31
	90	32,15	14,74	44,01	8,01	1,07
	120	38,48	8,82	44,36	7,16	1,16
	150	52,06	12,06	29,46	3,92	2,48
	180	24,60	3,98	55,98	9,35	6,06
	210	33,05	7,53	44,09	9,78	5,53
	240	19,95	6,71	50,02	11,75	11,55

vermiforme, côlon proximal, côlon distal. Ces valeurs sont obtenues par abattage de 5 lapins à chaque stade et dans tous les cas par la technique dite de comptage par compartiment. Ce sont donc 5 mesures de radioactivité (5 segments) pour chacun des 5 lapins abattus à chacun des 8 stades et ce pour chacun des 2 modes d'administration qui ont été utilisées pour les essais de modélisation. Ces données sont résumées par leurs moyennes pour 5 lapins à chaque stade dans le tableau 1. Une neuvième mesure a été ajoutée à chacune des séries de données compte tenu du fait qu'à l'instant 0, toute la radioactivité est contenue dans l'estomac.

## 2. — Les hypothèses de travail

Le tube digestif peut être représenté par un système à compartiments, ces derniers étant superposables aux divers segments digestifs, dans leur définition anatomique classique. Les mouvements des contenus digestifs peuvent alors être assimilés aux transferts entre compartiments dans un système fonctionnel supposé reproduire (modélisation) le tube digestif en activité. Le modèle à compartiments recherché est donc du type déterministe à compartiments spatiaux.

La recherche d'un tel modèle répondant aux données expérimentales implique l'adoption d'un certain nombre de contraintes et d'hypothèses.

— Dans les limites horaires de réalisation des expériences, nous avons constaté une excrétion fécale pratiquement négligeable chez quelques lapins et nulle chez le plus grand nombre d'entre eux, en accord avec le rythme nycthéméral précédemment décrit (LEBAS, LAPLACE, 1974). Par contre l'intervention en cours d'expérience de la ccotrophie est très probable, ce qui conduit à prévoir un recyclage de la radioactivité. En conséquence, nous avons adopté le principe d'un modèle clos (non excrétion) et comportant un retour de la radioactivité du côlon distal à l'estomac (ccotrophie). Le choix d'un modèle clos autorise l'adoption comme unité du pourcentage de la radioactivité totale, celle-ci ne variant pas dans les limites de temps adoptées.

— L'homogénéité de répartition de la radioactivité au sein de chacun des compartiments est uniformément admise y compris pour l'estomac à l'instant  $t_0$  de l'administration du  $^{141}\text{Ce}$ .

— Au cours du temps, la vitesse à laquelle un des compartiments (= viscère) se vide est proportionnelle au contenu de ce compartiment, le coefficient de proportionalité ne variant pas au cours du temps. Autrement dit, la variation du pourcentage de radioactivité due à l'expulsion hors d'un compartiment est proportionnelle au pourcentage de radioactivité contenu au même instant dans ce compartiment (hypothèse de linéarité). On peut donc si,  $q_i(t)$  représente le pourcentage de radioactivité contenu dans le compartiment  $i$  à l'instant  $t$ , l'écrire de la façon suivante :

$$\left(\frac{dq_i(t)}{dt}\right)_e$$

La vitesse d'expulsion de  $q_i$  hors du compartiment devient :

$$\left(\frac{dq_i(t)}{dt}\right)_e = -K_i \times q_i(t)$$

où  $K_i$  est une constante (hypothèse de stationnarité).

Cette hypothèse implique des transferts continus entre compartiments, processus qui s'écarte de l'accomplissement physiologique du transit digestif sous forme de flux successifs. Toutefois, il est possible de passer outre à cette différence, compte tenu de l'intervalle entre stades d'abattage. Cette tolérance revient à lisser ces flux successifs pour un flux continu moyen, ou plus rigoureusement à plonger un processus à temps discret dans un processus à temps continu. Il n'y a aucun moyen

pour vérifier le bien fondé de l'hypothèse de linéarité  $\frac{dq_i}{dt}$  est linéaire en  $q_i$ ) et de stationnarité ( $K_i$  est indépendant du temps). Ceci revient à raisonner un peu comme lorsque en régression multiple, on choisit le modèle linéaire pour « expliquer » une variable par une combinaison linéaire d'autres variables alors même que l'on ne peut rien dire pour justifier l'hypothèse de linéarité. Il ne faudrait pourtant pas exagérer la parenté entre ces deux problèmes (BEALE, 1960 ; BOX, 1971 ; GUTTMAN, PEREYRA, SCOLNIK, 1973).

— Les échanges réciproques entre compartiments ne peuvent *a priori* être exclus du modèle, ce qui implique du fait de l'hypothèse précédente (linéarité) une simultanéité de transferts en sens inverse entre 2 compartiments. Cette dernière hypothèse s'écarte encore de la physiologie dans la mesure où un même territoire digestif ne peut assurer dans le même instant une activité péristaltique et une activité anti-péristaltique. Toutefois, dans le cas particulier de nos données expérimentales obtenues toutes les 30 mn, les 2 types de propulsion peuvent être intervenus et l'image instantanée à l'abattage correspond de toute façon à leur résultante.

Il ne reste plus alors qu'à choisir le modèle et à ajuster ses coefficients pour minimiser l'écart

entre les courbes théoriques de variation de la radioactivité dans chaque compartiment, obtenues à partir du modèle, et les courbes expérimentales correspondantes. Cet écart a été mesuré par la somme des carrés des distances euclidiennes dans le plan entre points expérimentaux et points « théoriques » correspondants.

Ce problème serait relativement simple à résoudre si l'on savait exactement quel modèle choisir, c'est-à-dire précisément quels sont les transferts qui existent et quels sont ceux qui n'existent pas d'un viscère à l'autre. Mais c'est justement à cette question, connue généralement sous le nom de « *problème d'identification* », que l'on essaie de répondre par l'intermédiaire de la modélisation. Or, on ne sait pas identifier un système ; il n'existe pas de critère absolu permettant de décider de l'existence ou de l'absence d'un transfert. Nous nous efforcerons pourtant de dégager le modèle le plus plausible.

AJUSTEMENT DE DIVERS MODÈLES AUX DONNÉES

La nature physique du système qui nous occupe a guidé le choix de l'ensemble des modèles testés. En particulier ne peuvent être envisagés des modèles comportant un transfert direct de l'estomac vers le côlon distal, ou encore du côlon proximal vers l'estomac. Les divers modèles envisagés sont rassemblés dans la figure 1.

Le modèle plausible (5 compartiments) le plus simple est le modèle (1). Même pour celui-ci, le nombre de coefficients de transfert à estimer est important et il y a

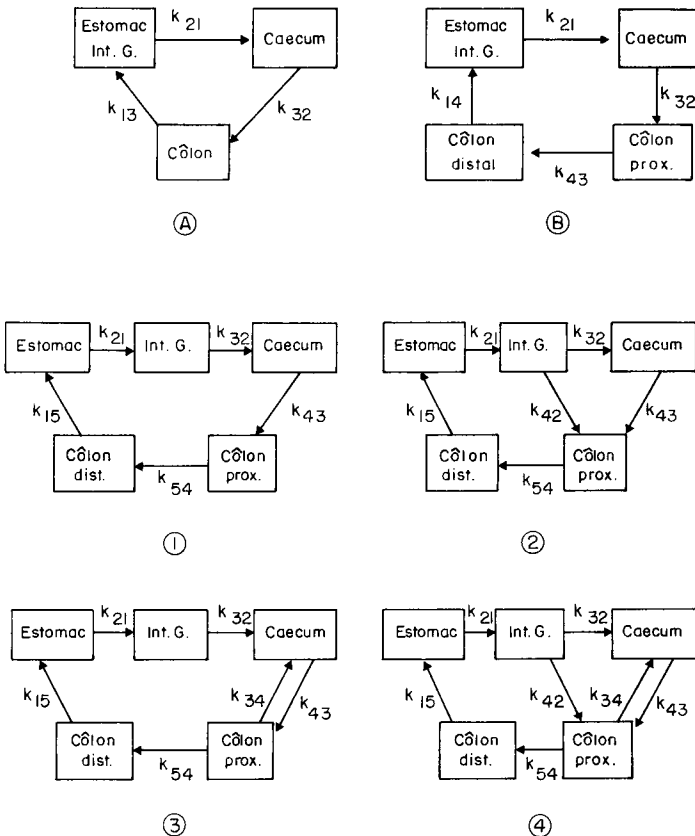


FIG. 1. — Représentation graphique des principaux modèles à compartiments testés

peu de chance de pouvoir les estimer tous les cinq ensemble. En effet, on sait que les méthodes de recherche de minimum d'une fonction non linéaire, (c'est le cas de notre somme de carrés des écarts) sont itératives, et qu'il est nécessaire de partir de paramètres « pas trop différents » de ceux pour lesquels cette somme de carrés est minimale si l'on veut avoir convergence des paramètres au cours des itérations vers ces dernières valeurs. On est donc amené pour des raisons de calcul à considérer d'abord le modèle A puis B et enfin le modèle à cinq compartiments le plus simple.

Pour effectuer ces ajustements successifs, on a utilisé le programme Comsys (BLEDSOE et VAN DYNE, 1969) particulièrement bien adapté à ce genre de problème puisqu'il détermine la matrice de transfert d'un système à compartiments fermé qui minimise la somme des carrés des écarts par la méthode de FLETCHER et POWELL (1963). On considère qu'il y a convergence dans le calcul lorsque, d'une itération à l'autre, la variation relative de la somme des carrés des écarts est inférieure ou égale à  $10^{-1}$ .

Ayant pris pour le modèle A, les premières estimations obtenues à partir de régressions exponentielles simples, et le coefficient  $k_{ij}$  étant la constante de transfert du compartiment  $j$  vers le compartiment  $i$ , pour des compartiments numérotés comme sur les schémas (fig. 1), nous avons obtenu les coefficients de transfert suivants pour le transit des lapins ayant ingéré un *granulé marqué* :

$$\begin{array}{l} \text{Modèle A} \\ \begin{array}{l} k_{21} \simeq 0,0074 \\ k_{32} \simeq 0,0027 \\ k_{13} \simeq 0,0046 \\ \text{SCE} \simeq 1040 \end{array} \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{SCE} = \text{Somme des carrés} \\ \text{des écarts.} \end{array}$$

Ce calcul ne permet pas d'atteindre la convergence dans le temps-machine arbitrairement consacré au calcul.

Ces coefficients ont été à leur tour pris comme estimations initiales des coefficients du modèle B, en ajoutant un coefficient de 0,005 pour le transfert du côlon proximal vers le côlon distal. Là encore, il n'y a pas eu convergence (dans les mêmes limites de temps de calcul) mais simplement réduction de la somme des carrés des écarts. Ces coefficients sont les suivants :

$$\begin{array}{l} \text{Modèle B} \\ \begin{array}{l} k_{21} \simeq 0,0068 \\ k_{32} \simeq 0,0021 \\ k_{13} \simeq 0,0084 \\ k_{14} \simeq 0,0032 \\ \text{SCE} \simeq 930 \end{array} \end{array}$$

Ces valeurs ont été prises comme première estimation des coefficients du modèle (1), en ajoutant une première estimation du transfert de l'estomac vers l'intestin grêle. Les coefficients de transfert obtenus sont alors :

$$\begin{array}{l} \text{Modèle 1} \\ \text{(administration} \\ \text{solide)} \\ \begin{array}{l} k_{21} = 0,0107 \\ k_{32} = 0,0296 \\ k_{13} = 0,0030 \\ k_{34} = 0,0108 \\ k_{15} = 0,0052 \\ \text{SCE} = 985 \end{array} \end{array}$$

La recherche d'un modèle résumant mieux le transit étudié conduit, compte tenu de la conformation du carrefour iléo-cæco-colique, à envisager l'existence d'un transfert direct de l'intestin grêle vers le côlon proximal (modèle 2) ainsi que celle d'un transfert rétrograde du côlon proximal vers le cæcum (modèle 3) sur la base de l'antipéristaltisme décrit à ce niveau. L'existence de ces 2 transferts a été testée séparément puis simultanément, toujours dans le cas des lapins ayant ingéré un granulé marqué.

Ainsi pour le modèle (3), les coefficients de transfert sont les suivants :

$$\begin{array}{rcl}
 & & k_{21} = 0,011\ 4 \\
 & & k_{32} = 0,029\ 0 \\
 \text{Modèle 3} & & k_{43} = 0,004\ 2 \\
 (\text{administration} & & k_{34} = 0,005\ 0 \\
 \text{solide}) & & k_{54} = 0,003\ 6 \\
 & & k_{15} = 0,011\ 9 \\
 & & \text{SCE} = 895
 \end{array}$$

L'utilisation simultanée des transferts testés dans les modèles (2) et (3) conduit dans le cadre du modèle (4) à une amélioration sur la base des sommes de carrés des écarts. Les coefficients de transfert correspondants sont les suivants :

$$\begin{array}{rcl}
 & & k_{21} = 0,011\ 6 \\
 & & k_{32} = 0,030\ 0 \\
 \text{Modèle 4} & & k_{42} = 0,000\ 8 \\
 (\text{administration} & & k_{43} = 0,005\ 0 \\
 \text{solide}) & & k_{34} = 0,004\ 2 \\
 & & k_{54} = 0,021\ 8 \\
 & & k_{15} = 0,014\ 6 \\
 & & \text{SCE} = 857
 \end{array}$$

Par rapport à ce modèle, l'hypothèse de l'existence additionnelle de transferts rétrogrades du côlon proximal ou du cæcum vers l'intestin grêle [modèles (6) et (7)] doit être rejetée du fait de l'apparition de coefficients négatifs au terme du calcul. L'hypothèse d'un éventuel transfert rétrograde du côlon distal au côlon proximal n'améliore ni ne détériore le modèle. Nous l'excluons afin de ne pas compliquer inutilement le modèle.

L'ajustement du modèle (4) aux données obtenues lors d'administration liquide du marqueur aux lapins, a été ensuite étudié. Les coefficients de transfert obtenus dans ce cas diffèrent assez peu de ceux obtenus pour l'administration solide. Leurs valeurs sont les suivantes :

$$\begin{array}{rcl}
 & & k_{21} = 0,010\ 1 \\
 & & k_{32} = 0,029\ 9 \\
 \text{Modèle 4} & & k_{42} = 0,001\ 5 \\
 (\text{administration} & & k_{43} = 0,006\ 0 \\
 \text{liquide}) & & k_{34} = 0,004\ 8 \\
 & & k_{54} = 0,021\ 8 \\
 & & k_{15} = 0,014\ 6 \\
 & & \text{SCE} = 2\ 479
 \end{array}$$

Toutefois si l'on exclut la possibilité d'un transfert direct de l'intestin grêle vers le côlon proximal ( $k_{12} = 0$ ) pour revenir au modèle (3), on constate une réduction de la somme des carrés des écarts. Bien qu'aucun critère de convergence n'ait été atteint, aucune variation de la somme des carrés des écarts ou des divers  $k_{ij}$  n'a été obtenue après un long temps de calcul. Les coefficients de transfert sont les suivants :

	$k_{21} = 0,011\ 2$
	$k_{32} = 0,037\ 6$
Modèle 3	$k_{13} = 0,007\ 8$
(administration	$k_{34} = 0,004\ 9$
liquide)	$k_{54} = 0,025\ 4$
	$k_{15} = 0,027\ 4$
	SCE = 2 144

Compte tenu des observations antérieures (LAPLACE, LEBAS, RIOPEREZ, 1975 ; LAPLACE, LEBAS, 1975) et du fait que les données utilisées proviennent d'animaux sacrifiés en période de cæcotrophie, on peut envisager pour l'administration liquide (radioactivité portée par les fines particules) l'application du modèle le plus simple (1). Dans ce cas, l'ajustement aux données « liquide » conduit rapidement à une région très « plate » des sommes de carrés des écarts dans l'espace des paramètres, pour laquelle la somme des carrés prend une valeur (2 600) nettement supérieure à celles obtenues pour les modèles (3) et (4). Le modèle (1) ne peut donc être adopté même dans le cas de l'administration liquide.

## DISCUSSION

### 1. — *Les critères de choix du meilleur modèle*

Si l'on considère uniquement l'étude de l'expérience après administration solide, on est tenté de choisir, en se fondant sur le critère de somme des carrés des écarts minimum, le modèle (4) comme rendant le mieux compte de la réalité, ou du moins comme étant l'approche de la réalité la meilleure au moyen du type de modèles que nous avons choisi. Or si l'on considère l'étude de l'expérience après administration liquide c'est plutôt le modèle (3) que l'on est conduit à choisir, toujours d'après le même critère.

On est alors conduit à se poser la question suivante : pouvons-nous utiliser un critère un peu plus « raffiné » que celui de l'importance de la somme des carrés des écarts pour choisir entre (3) et (4) dans l'hypothèse d'un modèle unique du transit chez le Lapin. En fait, trouver la somme des carrés des écarts minimum revient à chercher un point dans l'espace des paramètres. Dans le cas du modèle qui nous occupe, c'est-à-dire un modèle fermé à cinq compartiments, il y a 25 paramètres (les 25 coefficients de transfert) liés par 5 relations (les contraintes dues au caractère fermé du modèle). L'espace dans lequel on recherche le point  $\theta_0$  qui rend la somme des carrés des écarts minimale est donc à 20 dimensions. De plus, chaque fois que l'on impose à l'un de ces coefficients d'être nul, on réduit de 1 la dimension de cet espace. En définitive, dans le modèle (1), on cherche  $\theta_0$  dans un espace à 5 dimensions,

dans les modèles (2) et (3) dans un espace à 6 dimensions et dans le modèle (4) dans un espace à 7 dimensions. On peut, par exemple, utiliser le test de Fisher-Snedecor employé en régression multiple pour justifier la régression de la variable à expliquer sur  $n$  ou  $n + 1$  variables explicatives.

Supposons par exemple que l'on veuille tester l'hypothèse  $k_{31} = 0$ , c'est-à-dire l'hypothèse de l'absence d'un transit rétrograde du côlon proximal vers le cæcum donc celle de la supériorité du modèle (1) sur le modèle (3) : Si l'on note  $\theta_{0i}$  le point où le minimum est atteint pour le modèle ( $i$ ) et  $S(\theta_{0i})$  la somme des carrés des écarts minimum pour le même modèle ( $i$ ), le test de l'hypothèse s'effectue en calculant :

$$\frac{S(\theta_{01}) - S(\theta_{03})}{S(\theta_{01})/(40 - 5)} = 3,2$$

et en comparant cette valeur avec celle d'une variable aléatoire de Fisher-Snedecor à 1 et 35 degrés de liberté. Par rapport aux valeurs fournies par les tables, on peut accepter l'hypothèse au seuil de 5 p. 100 ( $F = 4,1$ ) mais on doit la rejeter au seuil de 10 p. 100 ( $F = 2,8$ ).

Si l'on accepte de rejeter l'hypothèse qui précède, on peut alors tester l'absence de transfert direct de l'intestin grêle vers le côlon proximal, c'est-à-dire comparer les modèles (3) et (4). Dans ce cas :

$$\frac{S(\theta_{03}) - S(\theta_{04})}{S(\theta_{03})/(40 - 6)} = 1,45$$

Cette fois, en comparant cette valeur avec celles données par les tables, nous sommes conduits à accepter l'hypothèse.

TABLEAU 2

*Valeur moyenne des résidus dans le cas du modèle 3  
(différence entre les valeurs mesurées et les valeurs estimées par le modèle)*

	Stades (mn)	Estomac	Intestin grêle	Cæcum	Côlon proximal	Côlon distal
Mode d'administration solide	30	— 8,291	— 1,375	9,323	0,318	0,014
	60	7,365	— 6,796	— 2,025	0,879	0,567
	90	9,415	— 2,550	— 8,763	0,084	1,823
	120	— 4,074	5,775	— 1,933	— 1,878	2,411
	150	— 3,839	— 1,164	3,335	— 0,465	2,143
	180	— 14,434	5,378	3,827	0,612	4,616
	210	— 0,813	5,298	— 0,905	— 3,956	— 0,624
	240	— 1,517	3,023	— 3,311	— 2,606	4,411
Mode d'administration liquide	30	11,707	— 19,513	7,330	0,553	— 0,057
	60	5,766	1,373	— 9,176	1,181	0,885
	90	6,201	— 0,445	— 6,392	— 1,499	2,155
	120	— 7,956	2,525	— 0,784	1,827	4,408
	150	— 25,575	— 2,770	16,575	6,649	5,140
	180	0,231	4,136	— 9,435	2,046	3,051
	210	— 8,573	0,043	2,101	1,940	4,507
	240	4,750	0,694	— 4,418	0,021	— 1,026



Notons que ces tests ne sont rigoureusement exacts que dans le cas du modèle linéaire. Ici, en particulier, les régions critiques attachées à chaque test ne sont que des régions « approchées ». En suivant BEALE (1960) constatons pourtant que l'approximation est généralement bonne. Par conséquent, nous sommes tentés de choisir le modèle (3) comme la meilleure approche des transferts digestifs, d'une part parce que l'ajustement est « meilleur » au sens de la somme des écarts, dans le cas de l'expérience « liquide », d'autre part parce que des tests « approchés » conduisent à ce choix, dans le cas de l'expérience « solide ».

Si l'on adopte le modèle (3), toujours dans l'hypothèse d'un modèle unique du transit chez le Lapin, on peut contrôler la qualité de ce modèle, avec les paramètres obtenus par l'ajustement, par l'étude des résidus.

Le tracé de la valeur des résidus (tabl. 2) en fonction du temps ne permet pas de dégager de tendance dans le comportement de la dispersion de ces résidus.

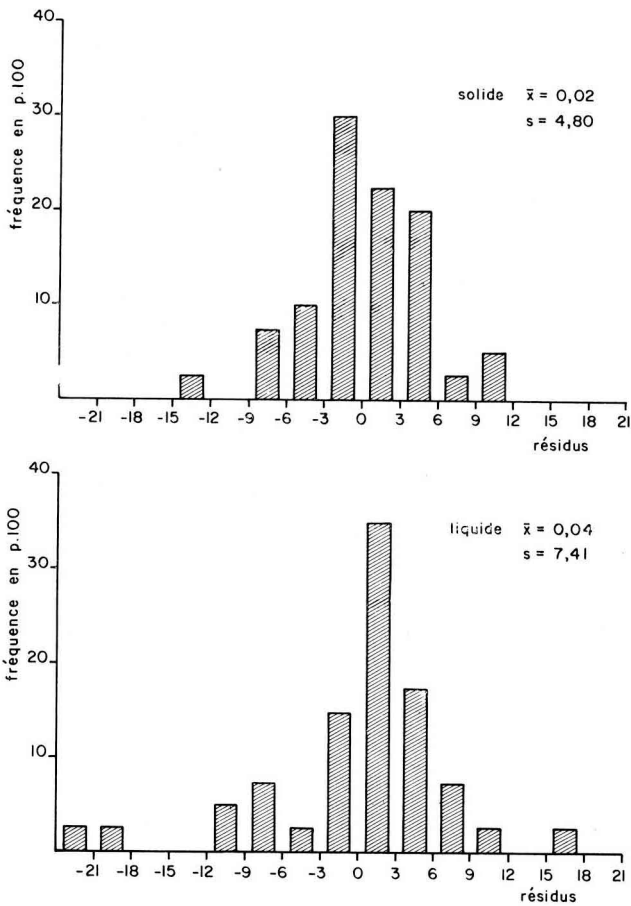


FIG. 2. — Histogrammes des résidus relatifs au modèle (3)

En A : cas de l'administration solide — moyenne de l'échantillon = 0,02 ; écart-type de l'échantillon = 4,8.

En B : cas de l'administration liquide — moyenne de l'échantillon = 0,003 ; écart-type de l'échantillon = 7,41.

On peut dire que le modèle a la même qualité d'adéquation aux données tout au long de l'expérience. On a de plus effectué le test de Kolmogorov-Smirnov (FELLER, 1948) pour vérifier l'hypothèse : les résidus suivent une loi normale de moyenne nulle et de variance  $\sigma^2$ . Ne connaissant par  $\sigma^2$ , mais l'ayant évalué à partir de l'échantillon (fig. 2), l'emploi strict du test n'est pas possible. On peut cependant se reporter aux tables obtenues par la méthode de Monte-Carlo (HAMMERSLEY et HANDSCOMB, 1964) et qui fournissent des seuils de rejet de l'hypothèse pour des populations où moyenne et variance ont été estimées sur l'échantillon. Pour les données « solide », on a testé l'hypothèse : les résidus suivent une loi normale  $(0, s^2)$  avec  $s = 4,8$ . Le seuil de rejet en supposant que  $s$  est l'écart-type réel (et non son estimation) est 0,84. En utilisant la table de LILLIEFORS (1967), on constate que ce seuil,  $s$  ayant été calculé sur l'échantillon, est supérieur à 0,2. On ne peut donc pas rejeter l'hypothèse de normalité. Pour les données « liquide », l'hypothèse est : les résidus suivent une loi normale  $(0, s^2)$  avec  $s = 7,41$ . Le seuil de rejet de l'hypothèse par le test de Kolmogorov-Smirnov est alors de 0,09. En utilisant la table de Lilliefors, ce seuil est inférieur à 0,01. On pourrait alors rejeter l'hypothèse de normalité.

Enfin, un dernier traitement a été appliqué aux données « solide » : à partir des paramètres estimés du modèle (3), on a calculé les dérivées des quantités contenues dans les compartiments en fonction du temps, aux temps 30, 60, ..., 240 minutes à l'aide de la méthode de Runge-Kutta (RALSTON et WILF, 1960) à pas variable. On a ensuite effectué une régression linéaire de ces dérivées sur les quantités contenues dont elles dépendent linéairement selon le modèle. Par exemple, on a fait la régression du vecteur

$$\left[ \frac{dQ_{\text{est}}}{dt} (30), \frac{dQ_{\text{est}}}{dt} (60), \dots, \frac{dQ_{\text{est}}}{dt} (240) \right]$$

sur les vecteurs

$$\begin{aligned} & [Q_{\text{est}}(30), Q_{\text{est}}(60), \dots, Q_{\text{est}}(240)] \\ \text{et} & [Q_{\text{ed}}(30), Q_{\text{ed}}(60), \dots, Q_{\text{ed}}(240)] \end{aligned}$$

où  $Q_{\text{est}}$  est le contenu de l'estomac,

$Q_{\text{ed}}$  est le contenu du côlon distal.

Si les hypothèses de stationnarité et de linéarité étaient rigoureusement vérifiées, cette procédure devrait permettre de retrouver les coefficients de transfert. Or ce n'est pas du tout le cas comme nous l'avions souligné lors de l'adoption des hypothèses de travail.

Au plan théorique, nous pouvons retenir de cette étude que nous sommes en présence d'un modèle (n° 3) qui, dans la classe des modèles à cinq compartiments, sous les hypothèses de linéarité et de stationnarité, semble meilleur que les autres. Il rend assez bien compte du système étudié de façon globale, surtout en ce qui concerne le transit du marqueur après administration liquide. Par contre, on remarque que certains compartiments sont mal décrits par le modèle. Par exemple, pour les deux séries de données, le contenu du côlon distal est sous-estimé pour pratiquement tous les temps où l'on a fait une mesure. L'adéquation du modèle aux données, compartiment par compartiment, n'est donc pas bonne et cela est largement démontré par le fait que l'on ne retrouve pas les coefficients de transfert à l'aide des régressions linéaires citées plus haut. Il est fort probable qu'il faille incriminer

miner le défaut de stationnarité du système. En définitive, on a cependant obtenu des coefficients de transfert d'un viscère à l'autre, constants sur la période de l'expérience, tout en sachant fort bien que ces transferts ne sont pas continus. Ils peuvent servir à indiquer des ordres de grandeurs de rapports entre transferts et pourraient peut-être même servir de points de départ à une modélisation moins simpliste du tube digestif.

## 2. — *Les interprétations physiologiques*

Les considérations mathématiques exprimées plus haut conduisent à préférer le modèle n° 3 par rapport aux autres. Cependant, nous avons exprimé d'emblée un certain nombre de réserves quant aux hypothèses présidant à la recherche du modèle. Aussi, du point de vue du physiologiste, et compte tenu de la relative inadéquation du modèle (3) aux données, le modèle (4) paraît préférable puisqu'il nous fournit une meilleure image du transit chez le Lapin en l'état actuel des connaissances et que, sur le plan mathématique, son adéquation aux données est très proche de celle du modèle (3).

L'utilisation des coefficients de transfert calculés pour le modèle (4) permet d'une part d'estimer quantitativement les proportions du marqueur qui transite dans les différentes directions au niveau du carrefour iléo-cæco-colique, et d'autre part d'approcher le bilan des entrées et sorties par unité de temps pour chaque compartiment. C'est ainsi que, au niveau de la jonction iléo-cæco-colique, on peut estimer à 2,6 p. 100 (administration solide) ou 4,8 p. 100 (administration liquide) la proportion du matériel issu de l'intestin grêle qui se dirige directement vers le côlon proximal. Ce sont donc respectivement 97,4 et 95,2 p. 100 de ce même matériel qui se dirigent vers le cæcum. Ce même carrefour iléo-cæco-colique voit aussi remonter vers le cæcum 16,2 à 18 p. 100 des quantités de digesta quittant le côlon proximal, cependant que 83,8 ou 82 p. 100 de ces derniers se dirigent vers le côlon distal. On peut donc retenir que le transit direct de l'intestin grêle vers le côlon est pratiquement négligeable (ce qui nous ramène au modèle n° 3) face au transit iléo-cæcal, alors que dans le même temps une proportion importante du matériel quittant le côlon proximal est refoulée en direction du cæcum.

L'approche des bilans entrées-sorties pour chaque compartiment présente un intérêt tout particulier dans le cas du cæcum. Compte tenu des masses de digesta présentes à l'instant  $t$ , et des coefficients de transfert obtenus pour le modèle (4) nous avons calculé les quantités de marqueur (en pourcentage de la radio-activité totale présente dans le cæcum) qui expriment le bilan en 1 mm ( $\Delta t$ ) à chacun des stades expérimentaux (tabl. 3). On enregistre ainsi des épisodes successifs ou alternatifs de remplissage ou de vidange du cæcum ce qui témoigne du caractère dynamique du modèle.

La description des mouvements de digesta au niveau du carrefour iléo-cæco-colique, à laquelle nous a conduit la modélisation, constitue un apport sans équivalent à ce jour, dans la mesure où n'existe aucune approche directe possible de ces processus. Par voie de conséquence nous ne disposons d'aucun moyen de contrôle de la validité de nos estimations. Seule peut être recherchée la compatibilité de ces données avec d'autres informations indirectes fournies par l'enregistrement de la motricité de ces territoires. On note ainsi qu'au cours des 24 h, 75 p. 100 des ondes propagées de la base à la pointe du cæcum sont précédées d'activité iléale

selon FIORAMONTI et RUCKEBUSCH (1974). Quoique calculée pour le nyctémère dans son ensemble, cette valeur peut être rapprochée de notre estimation (sur la base d'une période de 4 h principalement consacrée à la cæcotrophie) selon laquelle 95 à 97 p. 100 du matériel iléal transite directement vers le cæcum. Au demeurant, nous avons déjà souligné (LAPLACE, LEBAS et RIOPEREZ, 1974) de même que PICKARD et STEVENS (1972) l'existence d'un remplissage préférentiel du cæcum.

TABLEAU 3

*Bilan quantitatif des entrées-sorties du marqueur dans le cæcum, en 1 mn ( $\Delta t$ ) pour chacun des stades étudiés*

Le bilan est exprimé en pourcentage de la radioactivité présente au total dans le cæcum à cet instant

Stade étudié	30 mn	60 mn	90 mn	120 mn	150 mn	180 mn	210 mn	240 mn
Administration solide	+ 202	+ 2,550	+ 0,840	+ 0,001	+ 0,295	- 0,242	- 0,310	- 0,259
Administration liquide	+ 28,84	+ 0,758	+ 0,489	+ 0,071	+ 0,688	- 0,307	+ 0,017	- 0,086

Dans le même sens, mentionnons l'absence de synchronisation entre les contractions iléales et coliques (DOREAU, 1973). Une analogie peut également être recherchée entre l'existence d'ondes anti-péristaltiques coliques dont la moitié se prolonge jusqu'à la pointe du cæcum (FIORAMONTI et RUCKEBUSCH, 1974) et le fait que selon notre modèle 16 à 18 p. 100 de la radioactivité quittant le côlon proximal sont refoulés vers le cæcum. En l'absence de quantification de l'efficacité propulsive (en g de digesta) d'une onde contractile, les données du modèle d'une part et de la motricité d'autre part peuvent être considérées comme concordantes. Sur ce plan rien ne permet donc de soupçonner une erreur dans le sens et l'importance des transferts décrits par le modèle.

Les épisodes de remplissage et de vidange du cæcum, selon les estimations issues du modèle, sont observés chez nos lapins à un moment de la journée au cours duquel est en général pratiquée la cæcotrophie. Or c'est à ces mêmes heures que RUHLAND et EHRLEIN (1972) constatent au niveau du cæcum la fréquence relative la plus élevée des ondes propagées dans le sens pointe-base par rapport aux ondes de sens inverse ; de plus, les ondes contractiles parcourant le cæcum à ce moment de la journée présentent la plus forte amplitude constatée dans le nyctémère. Aussi, les bilans négatifs observés à certains stades peuvent être, selon toute vraisemblance, rattachés à des mouvements d'évacuation du cæcum en relation avec la cæcotrophie.

## CONCLUSIONS

En l'absence d'une méthode directe de mesure quantitative des mouvements des digesta dans l'ensemble du tube digestif du Lapin, la modélisation (modèles à

compartiments) constitue une méthode indirecte capable d'apporter une estimation de ces mouvements.

En raison du nombre limité des données expérimentales (5 mesures par stade) et de leur mode d'obtention (abattages) il n'a pas été possible d'obtenir un modèle pleinement satisfaisant, mais seulement 2 modèles « acceptables ». L'un (n° 3) peut être préféré pour des considérations mathématiques, tandis que l'autre (n° 4) semble mieux correspondre à nos connaissances actuelles de la fonction propulsive du tube digestif du Lapin.

Les 2 modèles soulignent la faiblesse du transit direct iléo-colique et l'importance relative des reflux du côlon vers le cæcum.

La modélisation obtenue correspond au fonctionnement du tube digestif durant les 4 h qui suivent l'administration d'un marqueur dans la matinée. Il serait abusif d'en affirmer la validité pour l'ensemble du nycthémère. Il n'est absolument pas certain, en effet, que le transit digestif du Lapin réponde à un seul modèle et *a fortiori* au modèle élaboré pour un cas particulier : le Lapin en dehors d'une période d'excrétion de fèces dures. Le modèle à compartiments (s'il est unique) résumant le transit au cours des 24 h comporte nécessairement une entrée et une sortie. Rappelons enfin que notre modèle clos est un modèle moyen acceptant la simultanéité de phénomènes nécessairement alternatifs.

*Reçu pour publication en mars 1975.*

## SUMMARY

### THE DIGESTIVE TRANSIT IN THE RABBIT.

#### IV. — ASSAY ON THE MATHEMATICAL MODELLING OF THE TRANSFERS OF RADIOACTIVE MARKER BETWEEN THE DIFFERENT DIGESTIVE COMPARTMENTS

In two previous experiments, description was made of movements of a radioactive marker ( $^{141}\text{Ce}$ ) within the digestive tract of *ad libitum* fed growing rabbits. The observation was made 4 hours following the administration of  $^{141}\text{Ce}$  either in form of solution or deposited on the food (pellets). The data obtained were used in an assay made with the aim of establishing a model for the transfers of the marker between the different digestive segments. For this purpose, a model of the deterministic type was used the spatial compartments of which corresponded to the following digestive segments : stomach, small intestine, caecum, proximal colon, distal colon. On account of the experimental conditions, the mathematical calculation led to description of 2 plausible models involving transfers from place to place in the oral-aboral direction, a recycling reflecting the caecotrophy, a backflow from the proximal colon towards the caecum and eventually a direct transfer from the small intestine towards the proximal colon. This ambiguity corresponds to the existence of various criteria for choosing an adequate model. In terms of mathematics only and more particularly when the marker was administered in form of solution, the transfer from the small intestine to the proximal colon did not improve the model. In terms of physiology and especially when the marker was given on a pellet, this transfer led to a more satisfactory model in agreement with the knowledge of the physiology of the rabbit's digestive tract. The application of the transfer coefficients to the amounts of radioactivity present in the various compartments allowed a quantitative estimation (table 3) of digesta movements per time unit. It was stated that 95-97 p. 100 of the digesta from the small intestine moved towards the caecum and 3-5 p. 100 towards the proximal colon ; in addition, it was noticed that 16-18 p. 100 of the digestive contents which left the proximal colon moved back in direction of the caecum, whereas 82-84 p. 100 moved towards the distal colon. These examples show the irreplaceable contribution of models in the understanding of the complex movements of digesta at the ileo-caeco-colic intersection.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- BEALE E. M. L., 1960. Confidence regions in nonlinear estimation. *J. R. Statist. Soc. (B)*, **22**, 41-88.
- BLEDSE L. J., VAN DYNE G. M., 1969. Evaluation of a digital computer method for analysis of compartmental models of ecological systems. Technical report. Contract n° 7405, eng. 26, Radiation ecology section, Health physics division ; Oak Ridge National Laboratory (Tennessee).
- BOX M. J., 1971. Bias in nonlinear estimation. *J. R. Statist. Soc. (B)*, **33**, 171-201.
- DOREAU M., 1973. Communication personnelle.
- FELLER W. W., 1948. On the Kolmogorov-Smirnov limit theorems for empirical distributions. *Ann. Math. Stat.*, **19**, 177-189.
- FIORAMONTI J., RUCKEBUSCH Y., 1974. La motricité cœcale chez le Lapin. I. Nature des contractions. *Ann. Rech. veter.*, **5**, 1-13.
- FLETCHER R., POWELL D. J., 1963. Rapidly convergent descent method for minimization. *Computer J.*, **6**, 163-168.
- GUTTMAN I., PEREYRA V., SCOLNIK H. D., 1973. Least squares estimation for a class of nonlinear models. *Technometrics*, **15**, 209-218.
- HAMMERSLEY J. M., HANDSCOMB D. C., 1964. *Monte-Carlo methods*. Methuen and Co. Ed., London, 178 p.
- LAPLACE J. P., LEBAS F., 1975. Le transit digestif chez le Lapin. III. Influence de l'heure et du mode d'administration sur l'excrétion fécale du Cérium-141, chez le Lapin alimenté *ad libitum*. *Ann. Zootech.*, **24**, 255-265.
- LAPLACE J. P., LEBAS F., RIOPEREZ J., 1974. Le transit digestif chez le Lapin. I. Utilisation du Cérium-141 : Étude méthodologique et descriptive. *Ann. Zootech.*, **23**, 555-576.
- LAPLACE J. P., LEBAS F., RIOPEREZ J., 1975. Le transit digestif chez le Lapin. II. Répartition de la radioactivité après ingestion d'aliment marqué au Cérium-141. *Ann. Zootech.*, **24**, 59-68.
- LEBAS F., LAPLACE J. P., 1974. Note sur l'excrétion fécale chez le Lapin. *Ann. Zootech.*, **23**, 577-581.
- LILLIEFORS H. W., 1967. On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown. *J. A. S. A.*, **62**, 399-402.
- PICKARD D. W., STEVENS C. E., 1972. Digesta flow through the Rabbit large intestine. *Amer. J. Physiol.*, **222**, 1161-1166.
- RALSTON A., WILF H. S., 1960. *Mathematical methods for digital computers*. Wiley Ed. New York, p. 110-120.
- RUHLAND M., EHRLEIN H. J., 1972-1973. Bewegungsvorgänge am Blinddarm des Kaninchens und ihre circadiane Rhythmik. *Z. Tierphysiol. Tierernähr-Futtermittel.*, **30**, 122-123 (Abstr.).