

Traitements médicamenteux multi-doses

<p>Niveau (Thèmes)</p>	<p>Terminale Spécialité Physique-Chimie <u>Partie du programme</u> : « <i>Suivre et modéliser l'évolution temporelle d'un système siège d'une transformation chimique</i> ».</p>
<p>Introduction</p>	<p>Sur la notice de comprimés de paracétamol 1000 mg on peut lire les indications suivantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1000 mg par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. • NE JAMAIS PRENDRE PLUS DE 4000 mg de PARACÉTAMOL PAR JOUR, (en tenant compte de tous les médicaments contenant du paracétamol dans leur formule). Toujours respecter un intervalle de 4 heures au moins entre les prises. <p>Pourquoi l'intervalle temps minimal indiqué entre deux prises de comprimés de paracétamol de 1000 mg pour soulager une douleur modérée est fixé à 4 heures ?</p> <p>Pour répondre à cette problématique on propose une démarche en trois temps :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la construction d'un modèle afin de rationaliser le phénomène étudié ; • l'utilisation d'un programme informatique pour résoudre les équations issues de la modélisation proposée ; • l'analyse des résultats numériques obtenus afin de répondre à la problématique posée mais aussi d'interroger la validité du modèle mis en place.
<p>Type d'activité</p>	<p>Activité de fin de séquence visant à faire travailler à l'élève, par le prisme de la modélisation informatique, les capacités exigibles du programme sur la partie « <i>Suivre et modéliser l'évolution temporelle d'un système siège d'une transformation chimique</i> ».</p>
<p>Compétences</p>	<p>S'APPROPRIER :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relier la situation/le problème à des informations fournies • Relier entre elles des informations d'ordre théorique • Identifier un problème, le reformuler <p>ANALYSER / RAISONNER:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formuler des hypothèses • Choisir un modèle ou des lois pertinentes • Faire des prévisions à l'aide d'un modèle. <p>RÉALISER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utiliser un modèle • Mettre en œuvre des procédures courantes • écrire un résultat de façon adaptée <p>VALIDER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faire preuve d'esprit critique, procéder à des tests de vraisemblance. • Identifier des sources d'erreur, estimer une incertitude, comparer à une valeur de référence. • Confronter un modèle à des résultats expérimentaux.

CRCN - Compétences Num.	<p>Les points du cadre de référence des compétences numériques illustrés sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Information et données (domaine 1) : traiter des données (point 1.3) ● Création de contenus (domaine 3) : programmer (point 3.4)
Notions et contenus du programme	<ul style="list-style-type: none"> ● Vitesse volumique de disparition d'un réactif. ● Temps de demi-réaction. ● Loi de vitesse d'ordre 1.
Objectif(s) pédagogique(s)	<ul style="list-style-type: none"> ● Proposer une activité dans laquelle l'élève est acteur de la modélisation qu'il met en place, en participant à la construction d'un modèle, en l'utilisant pour répondre à une problématique, et en le critiquant lors des étapes de validation de sa démarche scientifique. ● Proposer une activité dans laquelle les tâches numériques à réaliser sont différenciées. Tous les élèves ont une partie de programme python à écrire. Selon le profil de l'élève les questions en lien avec le numérique portent sur de l'analyse de programmes déjà écrits ou sur une production plus étendue de code python.
Objectifs disciplinaires et/ou transversaux	<ul style="list-style-type: none"> ● Travailler sur la loi de vitesse d'ordre 1. ● Travailler sur la notion de modèle.
Description succincte de l'activité	<p>Cette activité est conçue en faisant de la modélisation la colonne vertébrale de l'activité, l'outil informatique n'étant qu'une des composantes du travail de modélisation demandé aux élèves. Elle a donc pour objectif de rendre l'élève actif dans la construction de liens entre le monde des objets, des expériences, des faits d'une part, et celui des modèles et des théories d'autre part.</p> <p>La démarche de modélisation y est intégrée en faisant travailler l'élève sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● les hypothèses qui sous-tendent le modèle, ● la mathématisation du phénomène chimique étudié afin d'établir des relations entre les grandeurs caractéristiques du problème, ● l'écriture et l'utilisation d'un programme informatique pour réaliser des simulations et produire des résultats numériques ou graphiques afin de répondre à la problématique donnée, ● l'interrogation des hypothèses initiales à l'aune des résultats obtenus afin de valider ces derniers et le modèle utilisé. <p>A ce titre, cette activité propose des allers et retours entre le monde théorique et le monde réel.</p> <p>La dernière partie de cette activité propose un exercice de mathématiques sur les suites permettant de proposer aux élèves une approche interdisciplinaire de la démarche de modélisation. En utilisant des modèles, construits avec des outils différents, ils peuvent résoudre le même problème. Cette ouverture a pour objectif d'illustrer le caractère universel de l'activité de modélisation, tout en soulignant la richesse et la diversité des chemins cognitifs pouvant être empruntés pour la réaliser.</p>
Découpage temporel de la séquence	<p>L'activité vient en fin de séquence pédagogique sur la partie « <i>Suivre et modéliser l'évolution temporelle d'un système siège d'une transformation chimique</i> ». Elle servira de bilan et permettra de travailler les capacités exigibles du programme par le prisme de la programmation.</p> <p>Cette activité peut aussi intervenir en fin d'année pour faire le lien avec d'autres phénomènes d'ordre 1 présentés dans le programme : radioactivité, thermodynamique, électrocinétique. Dans ce cas, l'entrée se fait par le caractère transversal et analogue des lois mathématiques associées aux modélisations que l'on fait de ces phénomènes.</p>

<p>Pré-requis</p>	<p>Définition de la vitesse de disparition d'un réactif Temps de demi-réaction Ordre d'une réaction chimique Fonction exponentielle en mathématiques Programmation :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Boucle « while » et boucle « for ». ● Gestion de listes et tracé de courbes.
<p>Outils numériques utilisés/Matériel</p>	<p>Ordinateur avec un environnement python.</p>
<p>Gestion du groupe Durée estimée</p>	<p>Activité de deux heures pour la partie physique-chimie pouvant trouver un prolongement dans l'enseignement de la spécialité mathématique.</p>

Énoncé à destination des élèves

Contexte

La posologie d'un médicament indique au patient les recommandations qu'il doit suivre pour la prise de ce dernier pendant le traitement. Elle indique une quantité administrée par dose et la fréquence des doses. Elle s'appuie sur des études cliniques et constitue une optimisation de la prise de manière à éviter deux écueils :

- un surdosage dû à une accumulation du produit dans l'organisme qui ne parvient pas à l'éliminer suffisamment rapidement entre deux délivrances,
- un sous-dosage temporaire entre deux doses provoquant une inefficacité temporaire ou totale du traitement.

Problématique :

Sur la notice de comprimés de paracétamol 1000 mg on peut lire les indications suivantes.

- La posologie usuelle est de 1 comprimé à 1000 mg par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum.
- NE JAMAIS PRENDRE PLUS DE 4000 mg de PARACÉTAMOL PAR JOUR, (en tenant compte de tous les médicaments contenant du paracétamol dans leur formule). Toujours respecter un intervalle de 4 heures au moins entre les prises.

Pourquoi l'intervalle de temps minimal indiqué entre deux prises de comprimés de paracétamol de 1000 mg pour soulager une douleur modérée est-il fixé à 4 heures ?

Pour répondre à cette problématique on propose une démarche en trois temps :

- la construction d'un modèle afin de rationaliser le phénomène étudié ;
- l'utilisation d'un programme informatique pour résoudre les équations issues de la modélisation proposée ;
- l'analyse des résultats numériques obtenus afin de répondre à la problématique posée mais aussi d'interroger la validité du modèle mis en place.

Étape 1 : Modélisation du problème étudié.

Pour modéliser l'admission multi-doses d'un médicament on considère un médicament quelconque (générique sans jeu de mot...) dont on administre une dose de concentration A_0 au patient tous les temps t_0 . On trace l'évolution de la concentration en espèce active dans l'organisme en fonction du temps. On obtient la courbe présentée sur la figure 1.

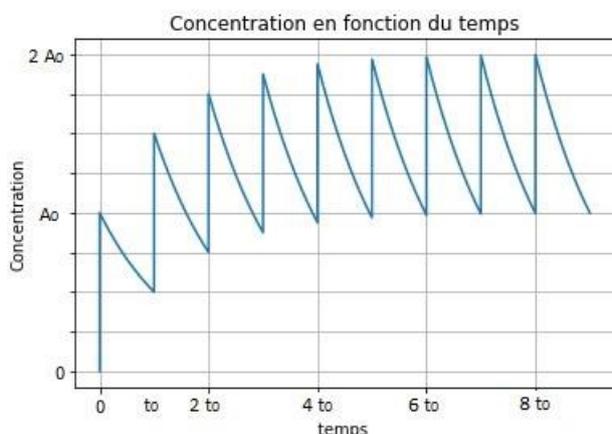


Figure 1 : Courbe simulée de la concentration en espèce active A dans le sang pendant un traitement multi-doses.

Le modèle utilisé pour traiter ce problème s'appuie sur :

- Des hypothèses :
 - ✓ le volume de sang dans l'organisme est constant (H1),
 - ✓ la métabolisation de la molécule active ingérée lors de la prise est instantanée, c'est-à-dire que la molécule active se trouve instantanément dans la circulation sanguine (H2).
- Une loi chimique :
 - ✓ la clairance, processus métabolique consistant à éliminer de l'organisme la molécule active, est un phénomène pour lequel la vitesse de disparition de la molécule active de l'organisme suit une loi d'ordre 1 (LC).

1. Indiquer ce qui montre que l'hypothèse H2 a été mise en place dans la modélisation permettant de tracer la courbe de la figure 1.

La figure 2 propose un zoom de la décroissance de la concentration en substance active dans l'organisme après l'injection d'une dose unique. Il s'agit du résultat d'un calcul réalisé par un programme informatique, c'est-à-dire le résultat d'une simulation.

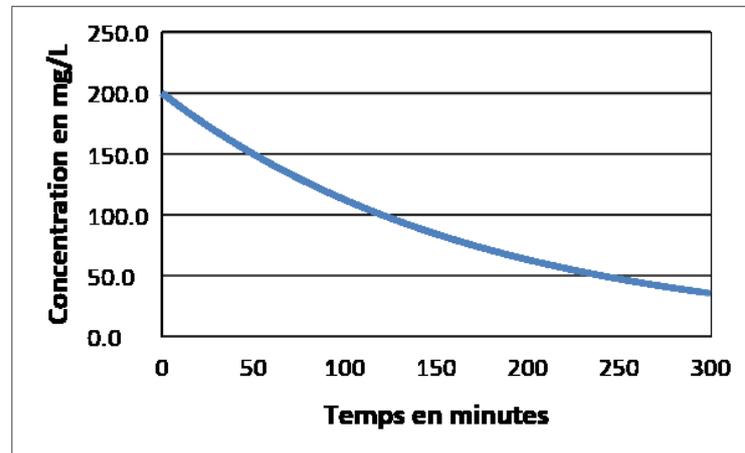


Figure 2 : Courbe simulée de l'évolution de la concentration en espèce active en fonction du temps après l'admission d'une dose.

2. Définir la vitesse de disparition de la molécule active A.

Pour obtenir la figure 2, le programme utilise une loi de vitesse d'ordre 1 pour la clairance de la molécule active (LC). Afin de le vérifier on propose d'écrire un programme qui :

- calcule la vitesse instantanée à différents instants,
- puis réalise un tracé afin de montrer que la loi chimique LC a été utilisée,

à partir des valeurs de la concentration en espèce active utilisée pour obtenir la figure 2 (fournies).

Le programme incomplet est présenté dans l'**Annexe 1**.

3. Expliquer la formule utilisée dans la fonction repérée en gras dans le programme.
4. Compléter le programme de manière à calculer les vitesses instantanées à toutes les dates et à stocker leurs valeurs dans la liste « v ».

5. Compléter l'instruction « plt.plot » afin de réaliser le tracé d'un graphique permettant de montrer que la loi LC (loi de vitesse d'ordre 1) a été utilisée pour obtenir la figure 2. Exécuter le programme et conclure.

Étape 2 : Étude d'un programme permettant de représenter graphiquement le problème multi-doses.

La clairance étant un phénomène d'ordre 1, on peut montrer que la concentration en masse en espèce active dans l'organisme suit la loi mathématique $C_A = C_{A0} \times \exp(-k \times (t - t_{prise}))$ avec :

- C_{A0} la concentration en masse de la substance active juste après la prise d'une dose,
- k la constante de vitesse de la réaction définie comme $k = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$ avec $t_{1/2}$ étant le temps de demi-réaction,
- t_{prise} le temps auquel la dose a été prise par le patient.

Énoncé différencié

Version 1 (analyse d'un code déjà écrit)

On donne dans l'**Annexe 2** le programme permettant de tracer le graphique de la figure 1.

6. Reproduire l'allure de la courbe de la figure 1 sur la copie, puis entourer la partie de la courbe générée par une itération de la boucle « for ».
7. Expliquer ce que les lignes 30, 31 et 32 du programme permettent de faire, puis indiquer si elles traduisent dans le programme l'hypothèse H1, l'hypothèse H2 ou la loi chimique LC.
8. Expliquer en fin de procédure de la boucle « while » l'intérêt de la ligne 37.

Version 2 (écriture d'une partie du programme)

On donne dans l'**Annexe 3** un programme incomplet permettant de tracer le graphique de la figure 1.

6. Reproduire l'allure de la courbe de la figure 1 sur la copie, puis entourer la partie de la courbe générée par une itération de la boucle « for ».
7. Identifier la partie traduisant l'hypothèse H2.
8. A l'aide d'une boucle « while », faire calculer au programme les valeurs permettant de tracer une décroissance due au processus métabolique de clairance, et faire ajouter progressivement ces valeurs aux listes « temps » et « Conc ». *Cette boucle se positionne à la suite de la ligne 32, à l'intérieur de la boucle « for ».*

Étape 3 : Utilisation du programme pour répondre à la problématique.

On indique les éléments suivants concernant le paracétamol.

- Le temps de demi-vie du paracétamol dans l'organisme est de 2 heures.
- On considère que le patient est en danger (surdosage) si la concentration en paracétamol dans le sang n'a jamais été inférieure à 150 mg.L^{-1} pendant 4 heures ou plus.
- L'absorption d'un comprimé de 1000 mg pris par voie orale dure entre 30 et 60 minutes. Elle est de 15 minutes si le composé est effervescent.

Enfin on considère qu'en moyenne une personne adulte contient 5 litres de sang.

9. Exécuter le programme dans les cas où l'admission de la dose se fait : (i) toutes les deux heures, (ii) toutes les quatre heures, (iii) toutes les huit heures.
10. Analyser chaque résultat obtenu, puis répondre à la problématique énoncée en début de problème.
11. Un patient décide de prendre des doses deux fois moins fortes mais à des intervalles de temps deux fois moins importants. Commenter l'attitude du patient en termes de dangerosité et d'efficacité thérapeutique du traitement.
12. Critiquer la modélisation mise en place pour traiter le problème d'un traitement multi-doses à l'aide de paracétamol pris par voie orale.

Fin de la partie Physique-Chimie

*
* *

Étape 4 : Étude des suites des maxima et des minima (exercice de mathématiques)

Il est possible d'étudier mathématiquement la suite des maxima et des minima de concentration en masse de l'espèce active dans l'organisme. On les définit ci-dessous :

- la suite des maxima : pour tout $n \in \mathbb{N}$, $u_{n+1} = a u_n + D$ avec a un nombre réel tel que $0 < a < 1$ et $u_0 = D$,
- la suite des minima : pour tout $n \in \mathbb{N}^*$, $v_n = a u_n$ avec a un nombre réel tel que $0 < a < 1$.

Les expressions mathématiques de ces suites sont la traduction de la modélisation faite du traitement multi-doses selon laquelle :

- la concentration en espèce active dans l'organisme diminue d'un facteur a entre deux prises espacées par une durée notée t_{dose} ,
- la concentration en espèce active augmente instantanément d'une quantité D (qui correspond au dosage du médicament) lors de la prise,

- a) Déterminer r en fonction de a et de D tel que $r = ar + D$.
- b) Montrer que la suite $z_n = u_n - r$, définie pour tout $n \in \mathbb{N}$, est une suite géométrique.
- c) Pour tout $n \in \mathbb{N}$, exprimer z_n en fonction de n , a et D .
- d) Montrer que la suite u_n converge vers une valeur u_∞ que l'on déterminera.
- e) Montrer que la suite v_n converge vers une valeur v_∞ que l'on déterminera.

La concentration en espèce active A dans le sang entre la prise n et la prise $n + 1$ de médicament est décrite par la fonction C_A de \mathbb{R}^+ dans \mathbb{R}^+ telle que :

$$\text{pour tout } t \in [0, t_{dose}], C_A: t \rightarrow C_A = u_n \exp(-kt),$$

avec $k = 5,78 \times 10^{-3} \text{min}^{-1}$ et t le temps écoulé après la dernière prise.

f) Montrer que $t_{dose} = -\frac{1}{k} \ln a$.

On prend $D = 200$. On considère que la prise de paracétamol est toxique si $v_\infty \geq 150$.

- g) Déterminer le temps minimal (en minutes) qui doit espacer la prise de deux comprimés de paracétamol 1000 mg.
- h) Vérifier le résultat en utilisant le programme construit dans la partie physique chimie.

Annexe 1

Fichier associé à cette annexe : [test_LC_incomplet.py](#)

```
import matplotlib.pyplot as plt

temps = [0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165,
         180, 195, 210, 225, 240, 255, 270, 285, 300]

CA = [200.0, 183.4, 168.2, 154.2, 141.4, 129.7, 118.9, 109.1, 100.0, 91.7, 84.1,
      77.1, 70.7, 64.8, 59.5, 54.5, 50.0, 45.9, 42.0, 38.6, 35.4]

v=[]      # Création de la Liste des vitesses instantanées au temps t

def vitesse(i):
    v = -(CA[i+1]-CA[i])/(temps[i+1]-temps[i])
    return(v)

#####
# Partie du programme à compléter
#####

CA = CA[:len(CA)-1] #Enlève le dernier terme de la liste CA

plt.plot( , ,'+')  # Instruction à compléter
plt.show()
```

Remarque : le fichier avec le programme complet est [TEST_LC.py](#)

Annexe 2

Fichier associé à cette annexe : multi_doses.py (dans ce fichier le programme est complet)

```
1 # -*- coding: utf-8 -*-
2
3 ##### Import de librairies utiles #####
4 import matplotlib.pyplot as plt
5 import numpy as np
6 #####
7 #####
8
9 ##### Définitions des paramètres du problème #####
10 Dose =          # Dose apportée en mg par litre de sang
11 t_dose =        # Intervalle de temps en minutes au bout duquel chaque dose est délivrée
12 N =            # Nombre de doses apportées au patient
13
14 CA = 0         # Initialisation de la concentration en A dans le sang en mg/L
15 t_demi =       # Valeur du temps de demi-réaction en minutes
16 k = np.log(2)/t_demi # Constante de vitesse
17 #####
18 #####
19
20 ##### Initialisation des valeurs #####
21 temps = [0]    # Initialisation de la liste des temps
22 Conc = [0]     # Initialisation de la concentration dans le sang
23 t = 0         # Initialisation de la variable temps en minutes
24 dt = 0.01     # Définition du pas de temps pour tracer la courbe (en min)
25 #####
26 #####
27
28 ##### Calcul des points pour tracer la courbe #####
29 for i in range(N-1):
30     CA0 = CA + Dose
31     Conc.append(CA0)
32     temps.append(temps[len(temps)-1])
33     while t <= (i+1)*t_dose:
34         CA = CA0*np.exp(-k*(t-i*t_dose))
35         Conc.append(CA)
36         temps.append(t)
37         t = t + dt
38 #####
39 #####
40
41
42 ##### Calcul des points pour tracer la courbe #####
43 plt.plot(temps,Conc)
44 plt.title("Evolution de la concentration en fonction du temps")
45 plt.xlabel("temps en minutes")
46 plt.ylabel("Concentration en mg/L")
47 plt.show()
48 #####
```

Annexe 3

Fichier associé à cette annexe : multi_doses_incomplet.py

```
1 # -*- coding: utf-8 -*-
2
3 ##### Import de librairies utiles #####
4 import matplotlib.pyplot as plt
5 import numpy as np
6 #####
7 #####
8
9 ##### Définitions des paramètres du problème #####
10 Dose =          # Dose apportée en mg par litre de sang
11 t_dose =        # Intervalle de temps en minutes au bout duquel chaque dose est délivrée
12 N =            # Nombre de doses apportées au patient
13
14 CA = 0          # Initialisation de la concentration en A dans le sang en mg/L
15 t_demi =        # Valeur du temps de demi-réaction en minutes
16 k = np.log(2)/t_demi # Constante de vitesse
17 #####
18 #####
19
20 ##### Initialisation des valeurs #####
21 temps = [0]     # Initialisation de la liste des temps
22 Conc = [0]      # Initialisation de la concentration dans le sang
23 t = 0           # Initialisation de la variable temps en minutes
24 dt = 0.01      # Définition du pas de temps pour tracer la courbe (en min)
25 #####
26 #####
27
28 ##### Calcul des points pour tracer la courbe #####
29 for i in range(N-1):
30     CA0 = CA + Dose
31     Conc.append(CA0)
32     temps.append(temps[len(temps)-1])
33     PARTIE À COMPLÉTER
34 #####
35 #####
36
37
38 ##### Calcul des points pour tracer la courbe #####
39 plt.plot(temps,Conc)
40 plt.title("Evolution de la concentration en fonction du temps")
41 plt.xlabel("temps en minutes")
42 plt.ylabel("Concentration en mg/L")
43 plt.show()
44 #####
45 #####
46
47
48
```

Corrigé pour les enseignant.e.s

1. Indiquer ce qui montre que l'hypothèse H2 a été mise en place dans la modélisation permettant de tracer la courbe de la figure 1.

Sur la courbe l'augmentation de la concentration de principe actif dans le sang se fait instantanément (verticale) lors de la prise. Cela assure que H2 a été pris en compte dans la simulation.

2. Définir la vitesse de disparition de la molécule active A.

$$v_{disp} = -\frac{d[A]}{dt}$$

3. Expliquer la formule utilisée dans la fonction repérée en gras dans le programme.

La vitesse est définie comme l'opposé de la dérivée temporelle de la concentration. Mathématiquement il s'agit de la limite quand $h \rightarrow 0$ du taux d'accroissement de la fonction concentration entre t et $t + h$.

Sur un relevé discret de temps cela s'approche à la vitesse moyenne entre les positions $i+1$ et i :

$$v(i) = -\frac{C_A(i+1) - C_A(i)}{t_{i+1} - t_i}$$

d'où la formule en gras dans la fonction vitesse(i) du programme de l'Annexe 1.

4. Compléter le programme de manière à calculer les vitesses instantanées à toutes les dates et à stocker leurs valeurs dans la liste « v ».

```
#####  
for i in range (len(temps)-1):  
    vi = vitesse(i)  
    v.append(vi)  
#####
```

5. Compléter l'instruction « plt.plot » afin de réaliser le tracé d'un graphique permettant de montrer que la loi LC a été utilisée pour obtenir la figure 2. Exécuter le programme et conclure.

La loi LC consiste à considérer que la loi cinétique est d'ordre 1, c'est-à-dire que la vitesse v est proportionnelle à la concentration C_A . Pour le vérifier il faut donc tracer $v = f(C_A)$.

L'instruction à donner au programme est donc :

```
plt.plot( CA , v , '+' )
```

Lorsque l'on exécute le programme on constate que les points s'alignent. Cela valide le fait que la loi chimique utilisée est bien une loi cinétique d'ordre 1.

Énoncé différencié

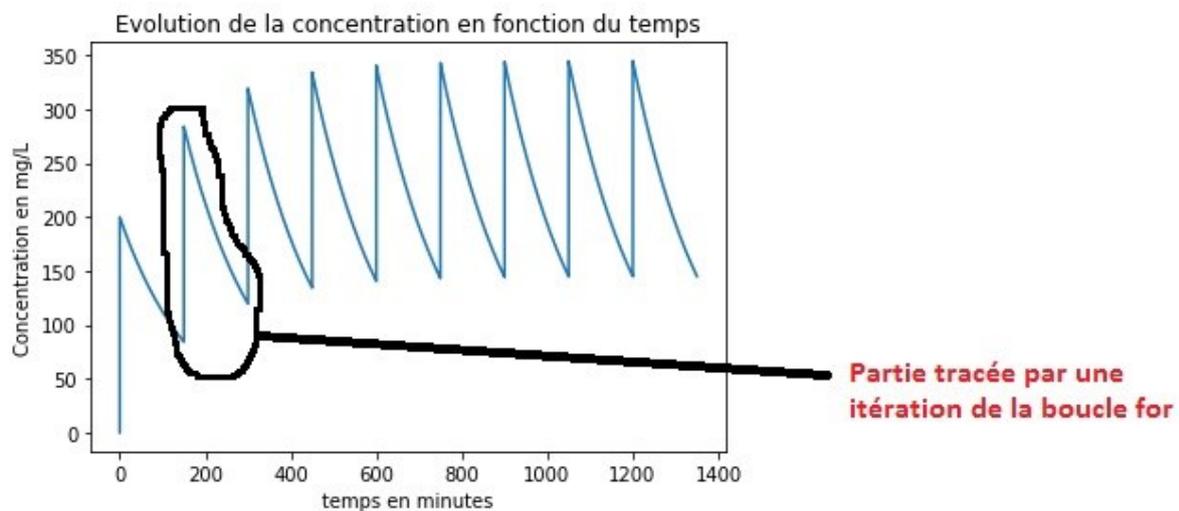
Version 1

6. Reproduire l'allure de la courbe de la figure 1 sur la copie, puis entourer la partie de la courbe générée par une itération de la boucle « for ».

La boucle "for" s'interprète ainsi :

- l'ajout de la dose aux lignes 30 et 31,
- le caractère instantané de cet ajout à la ligne 32,
- le phénomène de clairance qui suit une cinétique d'ordre 1 et qui correspond à la boucle "while" incluse dans la boucle "for" (ligne 33 à 37).

Elle permet d'obtenir une montée verticale et une décroissance exponentielle.



7. Expliquer ce que les lignes 30, 31 et 32 du programme permettent de faire, puis indiquer si elles traduisent dans le programme l'hypothèse H1, l'hypothèse H2 ou la loi chimique LC.

Les lignes 30, 31, 32 permettent d'obtenir la montée verticale. Elles traduisent l'absorption instantanée du principe actif dans le sang, c'est à dire H2.

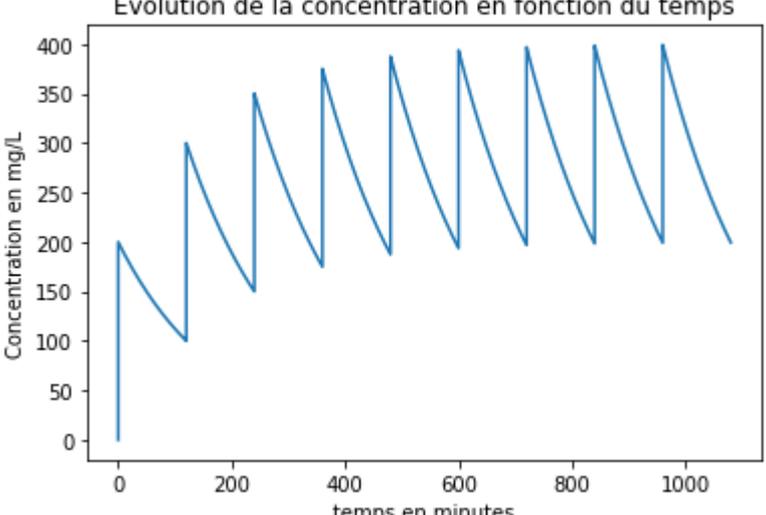
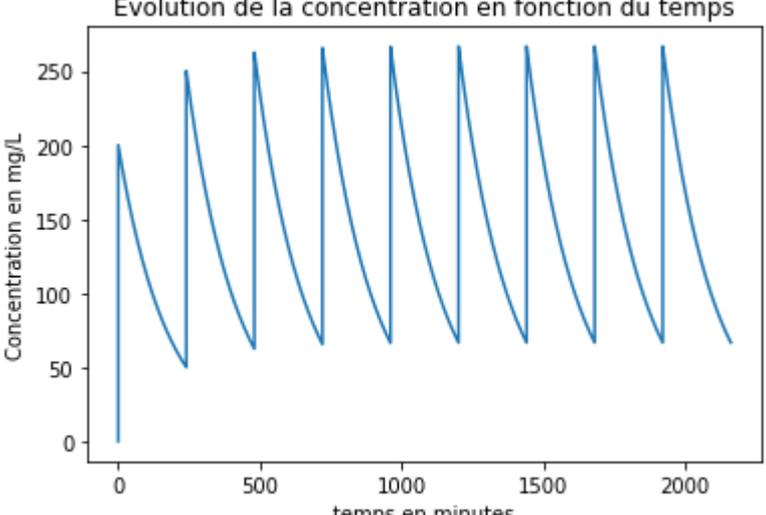
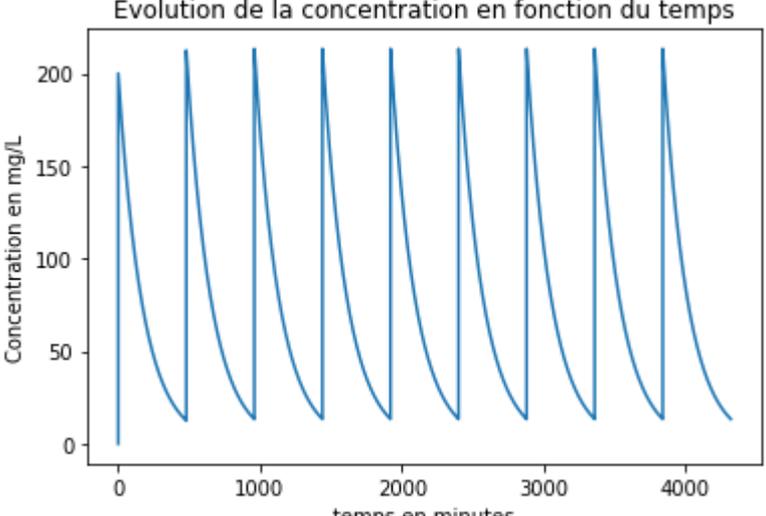
8. Expliquer en fin de procédure de la boucle « while » l'intérêt de la ligne 37.

Cela permet de tracer la décroissance exponentielle entre deux prises. La ligne 37 assure l'incrément de la variable (abscisse) pour calculer le point suivant de la fonction à tracer. Dans la boucle while les points calculés sont stockés dans des listes qui constituent les données de points à tracer.

Version 2

7. Reproduire l'allure de la courbe de la figure 1 sur la copie, puis entourer la partie de la courbe générée par une itération de la boucle « for ».

Elle permet d'obtenir une montée verticale et une décroissance exponentielle.

(i)	<p>Dose = 200 $t_{\text{dose}} = 120$ $N = 10$ $CA = 0$ $t_{\text{demi}} = 120$</p>	<p>Evolution de la concentration en fonction du temps</p>  <p>Concentration en mg/L</p> <p>temps en minutes</p>
(ii)	<p>Dose = 200 $t_{\text{dose}} = 240$ $N = 10$ $CA = 0$ $t_{\text{demi}} = 120$</p>	<p>Evolution de la concentration en fonction du temps</p>  <p>Concentration en mg/L</p> <p>temps en minutes</p>
(iii)	<p>Dose = 200 $t_{\text{dose}} = 480$ $N = 10$ $CA = 0$ $t_{\text{demi}} = 120$</p>	<p>Evolution de la concentration en fonction du temps</p>  <p>Concentration en mg/L</p> <p>temps en minutes</p>

10. Analyser chaque résultat obtenu, puis répondre à la problématique énoncée en début de problème.

Dans le premier cas le patient ne repasse jamais en dessous de 150 mg/L. Conformément aux données sur le paracétamol c'est dangereux.

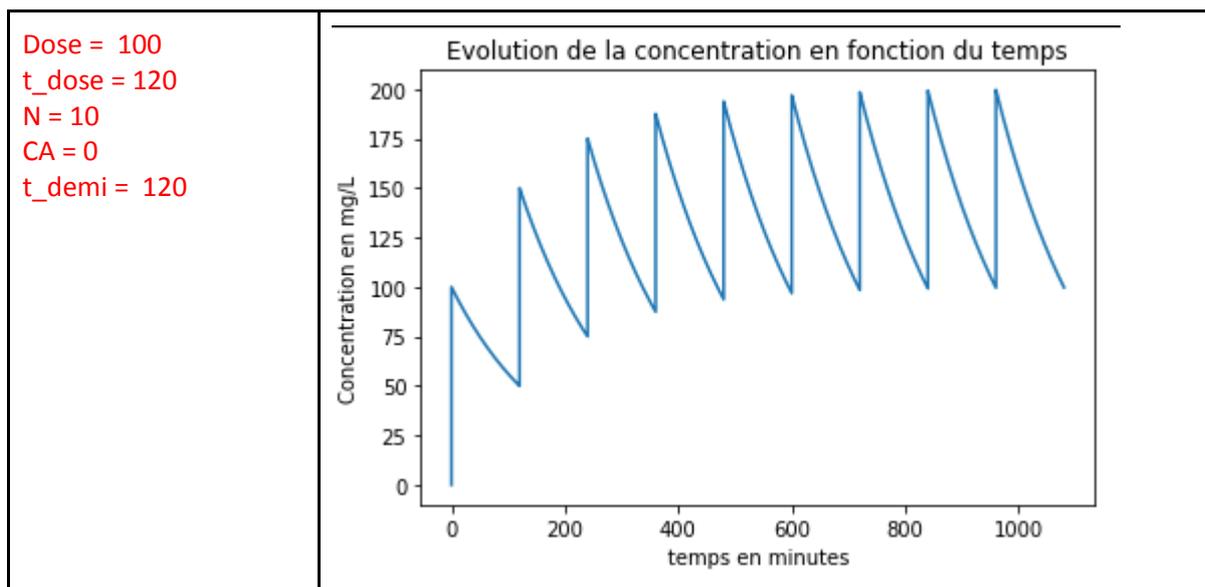
Dans le second cas, le patient passe temporairement au-dessus de 150 mg/L mais au bout 2h30 il passe en dessous.

Dans le troisième cas, le pic est au-dessus de 150 mg/L. On repasse ensuite rapidement en dessous. Au bout de 7h on s'aperçoit que la quantité de molécule active dans l'organisme est très faible. On a donc un traitement par à-coup de la douleur.

4h semble donc bien être un minimum pour l'intervalle entre deux prises. En dessous de cet intervalle il y a danger. Il est probable qu'une marge de sécurité ait été prise en compte pour recommander la durée de 4h.

11. Un patient décide de prendre des doses deux fois moins fortes mais à des intervalles de temps deux fois moins importants. Commenter l'attitude du patient en termes de dangerosité et d'efficacité thérapeutique du traitement.

On modifie les données en entrée. Un patient prend 500 mg de paracétamol toutes les 2h. On a donc une dose de 100 mg/L toutes les 120 minutes. On obtient la courbe présentée ci-dessous.



La courbe semble indiquer qu'il n'y a pas de danger (on passe régulièrement en dessous de 150 mg/L). En revanche on peut s'interroger sur l'efficacité du traitement car le pic de concentration en principe actif dans le sang vaut 200 mg/L alors que pour le dosage recommandé (1000 mg toutes les 4h) le pic est à 260 mg/L.

12. Critiquer la modélisation mise en place pour traiter le problème d'un traitement multi-doses à l'aide de paracétamol pris par voie orale.

L'hypothèse H1 semble raisonnable. En revanche l'hypothèse H2 est trop brutale. En réalité le phénomène d'absorption que l'on a considéré comme instantané dure 15 à 30 minutes. Néanmoins, la modélisation mise en place permet de retrouver les tendances connues pour ce médicament. Pour un profil temporel de la concentration dans le sang plus précis, il faudrait affiner le modèle en commençant par retravailler la partie correspondant à l'absorption.

Corrigé de l'exercice de mathématiques

a) Déterminer r en fonction de a et de D tel que $r = ar + D$.

En résolvant l'équation du premier degré il vient $r = \frac{D}{1-a}$.

b) Montrer que la suite $z_n = u_n - r$, définie pour tout $n \in \mathbb{N}$, est une suite géométrique.

$$\begin{aligned}z_{n+1} &= u_{n+1} - r = u_{n+1} - \frac{D}{1-a} = a u_n + D - \frac{D}{1-a} = a u_n + \frac{D - aD - D}{1-a} \\ &= a u_n - a \frac{D}{1-a} \\ &= a (u_n - r) = a z_n\end{aligned}$$

La suite z_n est donc bien une suite géométrique de raison a .

c) Pour tout $n \in \mathbb{N}$, exprimer z_n en fonction de n , a et D .

On en déduit donc que $z_n = a^n z_0 = a^n (u_0 - r) = a^n \left(D - \frac{D}{1-a}\right) = \frac{a^{n+1}}{a-1} D$.

d) Montrer que la suite u_n converge vers une valeur u_∞ que l'on déterminera.

Donc on peut en déduire comme expression pour $u_n = z_n + r = \frac{a^{n+1}}{a-1} D + \frac{D}{1-a} = \frac{1-a^{n+1}}{1-a} D$.
Comme $a < 1$, $\lim_{n \rightarrow +\infty} a^{n+1} = 0$.

Donc $u_\infty = \frac{1}{1-a} D$.

e) Montrer que la suite v_n converge vers une valeur v_∞ que l'on déterminera.

$v_n = a u_n$. Il vient donc de manière immédiate : $v_\infty = \frac{a}{1-a} D$.

f) Montrer que $t_{dose} = -\frac{1}{k} \ln a$.

Pour $t = t_{dose}$ on se trouve au minimum de la décroissante, juste avant l'admission d'une nouvelle dose. On a donc $C_A = v_n = a u_n$.

Il vient donc : $a u_n = u_n \exp(-k t_{dose})$.

En simplifiant par u_n (puisque u_n n'est pas nul) on a : $a = \exp(-k t_{dose})$.

Il vient donc $t_{dose} = -\frac{1}{k} \ln a$.

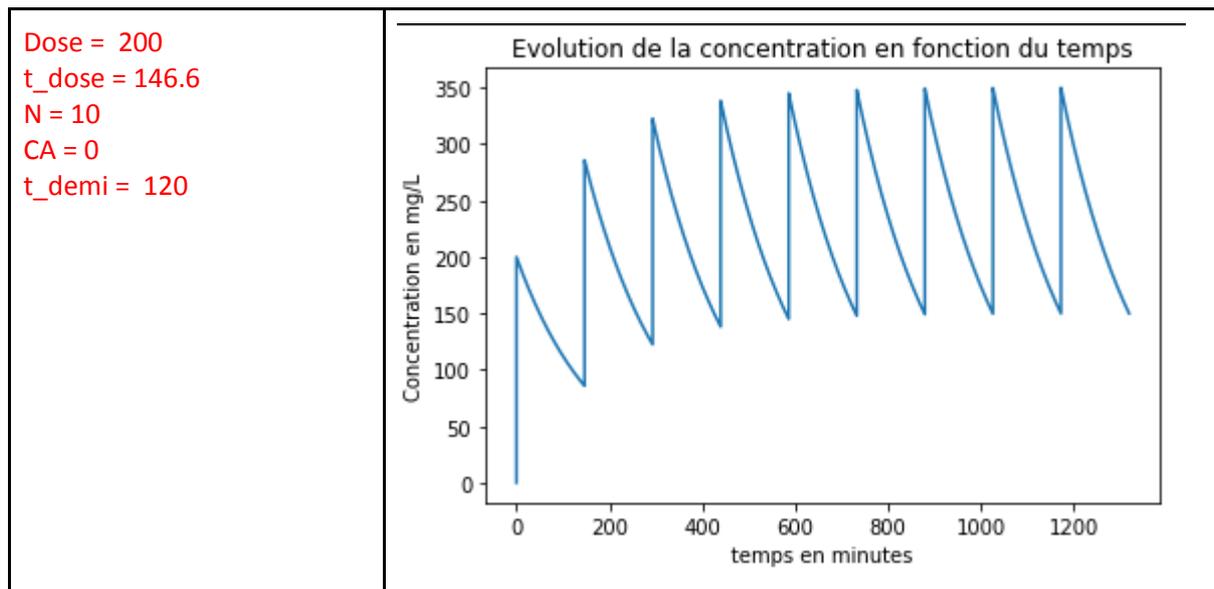
g) Déterminer le temps minimal (en minutes) qui doit espacer la prise de deux comprimés de paracétamol 1000 mg.

On a $a = \frac{v_{\infty}}{v_{\infty}+D}$. Donc $t_{dose} = -\frac{1}{k} \ln \frac{v_{\infty}}{v_{\infty}+D}$.

En faisant l'application numérique on a $t_{dose} = -\frac{1}{0,00578} \times \ln \frac{150}{350} = 146,6\text{min.}$

h) Vérifier le résultat en utilisant le programme construit dans la partie physique chimie.

On peut vérifier en entrant les paramètres suivants :



Les minima convergent vers 150 mg/L. On est à la limite pour ne jamais passer en dessous de 150 mg/L et donc à la limite de ce qui est défini comme dangereux.

Le temps minimum entre deux prises est donc d'environ 2h30 selon la modélisation proposée. L'ordre de grandeur correspond à celui attendu (4h) mais il faudrait affiner la modélisation pour avoir un résultat plus proche de la valeur de référence. Il est également probable qu'une marge de sécurité ait été prise en compte pour recommander la durée de 4h.

Retour d'expérience :

Les plus-value pédagogiques (enseignants/élèves) :

Les freins :

Les leviers :

Les pistes pour aller plus loin ou généraliser la démarche :