

Bac S, Métropole, Septembre 2004

Traitement de l'exercice 3 avec LARP et prolongement...

A. Les questions de l'exercice

1.c

Une boucle **TantQue** répond au problème...

Compilation du projet...
 Compilation du module PRINCIPAL...
 Liage du projet...
 Exécution du projet...

2.a

Compilation du projet...
 Compilation du module PRINCIPAL...
 Liage du projet...
 Exécution du projet...

Remarque : Bien qu'elle soit dans le tableau à compléter, l'algorithme, comme il est écrit, ne peut afficher la valeur initiale v_0 .


```

Pseudo-code de PRINCIPAL
DÉBUT
  v=10
  C=0
  POUR i = 1 JUSQU'À 30 INCRÉMENT 1 FAIRE
    v=0.8*v
    SI v<=6 ALORS
      v=v+2
      C=C+1
    FINSI
    ÉCRIRE "v = ",v
  FINPOUR
  ÉCRIRE "Au bout de 30 minutes, la quantité totale de médicament injectée est de :",10+C*2,"ml"
FIN

```

Remarque : on a gardé le compteur de produit injecté.

3.

Remarque : On present la limite de 5 !

Transition : dès le début de la lecture de cet exercice je n'ai pu m'empêcher de penser aux formidables conférences de Dominique BARBOLOSI sur l'adaptation de posologie médicamenteuse (notamment en cancérologie) par modélisation¹ mathématique.

- But : efficacité maximale//toxicité minimale (visée d'un plateau ou d'une fenêtre thérapeutique)
- Difficultés : variabilité inter-individuelle (notion de clairance²) ; gestion d'un grand nombre d'informations biologiques

¹ Méthode adaptative, par opposition au caractère dichotomique des méthodes empiriques.

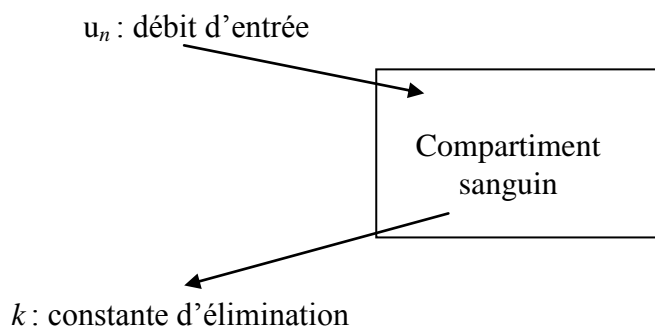
² Capacité d'élimination relative au sujet et au médicament.

B. Problème de l'adaptation de posologie : une modélisation simplifiée³

Nous restons ici dans le domaine du sujet de bac, relatif à de la pharmacocinétique. Cependant, alors que le sujet de bac traite plutôt du problème de *fenêtre thérapeutique*, nous nous intéressons ici au problème d'atteinte de *plateau cible*.

Hypothèse de modèle (H), après observations :
Une masse de médicament étant dans le sang, la variation de cette masse à partir d'un instant t et durant un temps Δt , rapportée à la valeur de la masse à l'instant t et à la durée Δt , est constante (k) \rightarrow Élimination en décroissance exponentielle

On pratique une perfusion (longue durée à débit constant), donc avec accès direct dans le sang. Le modèle à un compartiment permet de décrire assez simplement le cheminement du médicament...



Une modélisation discrète (n en heure) aboutit alors à la relation de récurrence suivante sur la concentration de produit relevée dans le compartiment : $C_{n+1} = (1-k)C_n + \frac{u_n}{V}$,

avec $\begin{cases} u_n = d & \text{si } n \in \llbracket 0; N_0 \rrbracket \\ u_n = 0 & \text{sin on} \end{cases}$, N_0 étant la durée de perfusion et V le volume (dit « de

distribution ») du compartiment.

Ce problème est donc conditionné par les deux paramètres k et V , à la place desquels on préfère le paramètre Cl , appelé **clairance**, égal à $k \times V$ (en L/h), et qui quantifie la capacité d'élimination du patient relativement au médicament. La résolution de ce problème aboutie à :

$$C_n = \frac{-d}{Cl}(1-k)^n + \frac{d}{Cl} \quad \text{si } n \leq N_0$$
$$C_n = \frac{-d}{Cl} \left[1 - (1-k)^{-N_0} \right] (1-k)^n \quad \text{si } n > N_0$$

Objectif : la dose totale $D = d \times N_0$ de médicament à administrer étant connue, atteindre la concentration plateau P donnée (fixée par le médecin), sachant qu'à la limite (pour n suffisamment grand), $d = Cl \times P$; donc si on connaît la clairance du patient, avec un plateau donné, on en déduit le débit à administrer.

³ On peut retrouver la version modélisation continue dans l'article de Dominique BARBOLOSI, intitulé « Un exemple de démarche scientifique », Repères-Irem N°71, Avril 2008

Méthode dite adaptative : estimer la clairance patient pour, après être parti en débit moyen correspondant à une clairance moyenne, réajuster et atteindre le plateau cible désiré.

Une résolution numérique (basée sur l'administration du méthotrexate, anti-cancéreux)

$V=80L$ (donné ici pour simplifier un peu)

$P=15$ = concentration plateau à atteindre

Clairance moyenne = 7,17, ce qui donne un débit moyen pour commencer de

$d=7,17 \times 15=107,55$

- ▲ Au bout de 6h, on peut faire un prélèvement sanguin et son analyse 6 heures après donne alors $C_6=5,9$, soit à résoudre :

$$\frac{-107,55}{Cl} \left(1 - \frac{Cl}{80}\right)^6 + \frac{107,55}{Cl} = 5,9$$

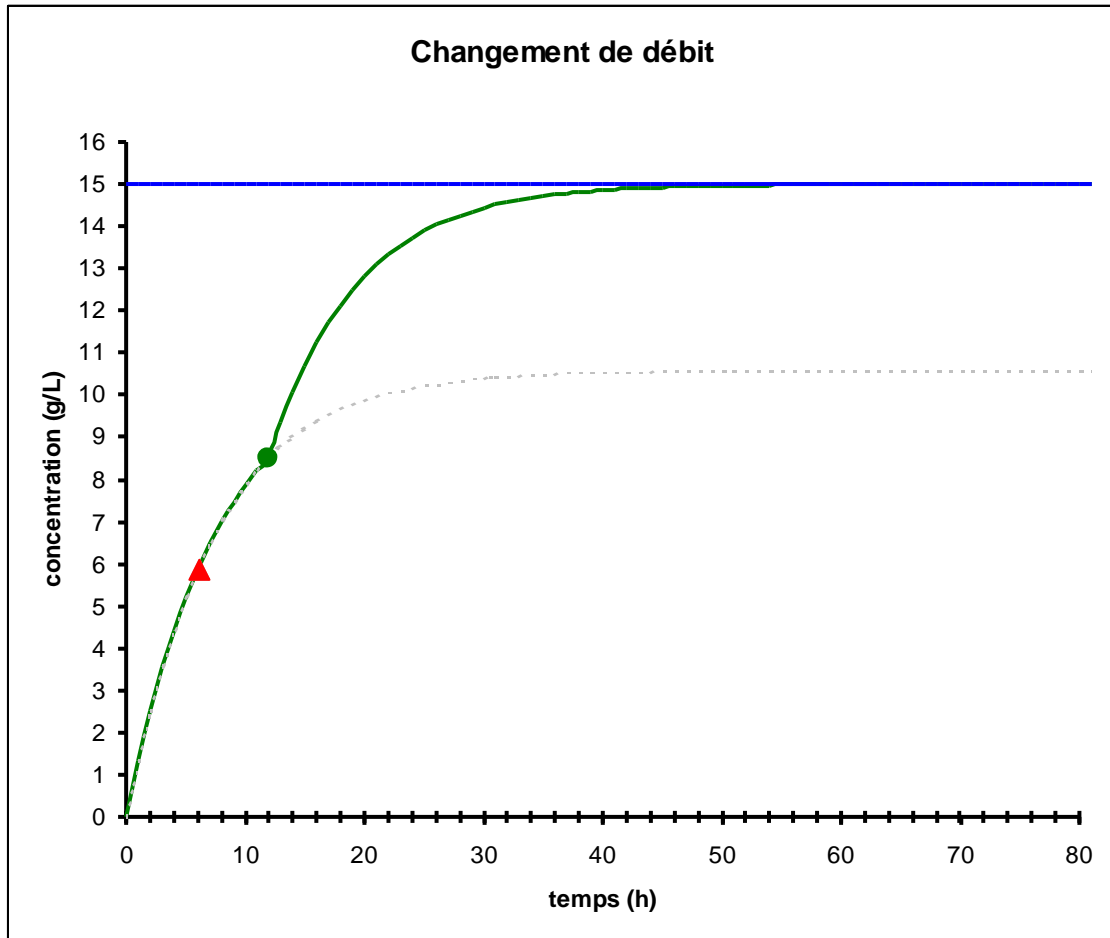
On peut par exemple observer le comportement asymptotique de la suite récurrente (u_n) définie par

$$u_{n+1} = \frac{-107,55}{5,9} \left(1 - \frac{u_n}{80}\right)^6 + \frac{107,55}{5,9}$$

- À 12 heures finalement, on rectifie le tir avec la valeur récupérée de la clairance du patient !

Le nouveau débit adapté au patient est donc revu à la hausse et passe à 152 !

Et voici une vision « dynamico-graphique » des choses :



Je propose maintenant un algorithme de protocole d'administration :

The screenshot shows the LARP software interface. On the left is a flowchart representing the administration protocol. On the right is a window titled 'Pseudo-code de PRINCIPAL' containing the following code:

```

DÉBUT
  \\ Il s'agit d'un protocole d'administration d'un médicament
  \\ particulier
  \\ Procédure de récupération de la clairance du patient
  ÉCRIRE "Injecter le produit par IV avec un débit moyen de 107,55 g/h."
  ÉCRIRE "À 0h, effectuer une prise de sang et porter à l'analyse."
  REQUÊTE "À 12h, récupérer le résultat de l'analyse : C6 = ", C6
  REQUÊTE "Entrer l'indice limite à atteindre pour capturer le point fixe : ", N
  u=7
  POUR k = 1 JUSQU'À N INCRÈMENT 1 FAIRE
    u=(-107.55/C6)*(1-u/80)^6+107.55/C6
    ÉCRIRE "u(",k,")=",u
  FINPOUR
  C1=u
  ÉCRIRE "Vérifier la convergence sur les derniers termes !?"
  ÉCRIRE "Changer la valeur de N le cas échéant !"
  ÉCRIRE "Sinon, la clairance du patient peut être estimée à u(",N,") : ",C1

  \\ Modification du débit et vision sur l'évolution de la
  \\ concentration du médicament
  d=C1*15
  ÉCRIRE "Modifier alors le débit en le portant à :",d
  REQUÊTE "On peut continuer ? ", OuiNon
  ÉCRIRE "Evolution concentration du médicament depuis le début"
  C=0
  POUR n = 1 JUSQU'À 100 INCRÈMENT 1 FAIRE
    SI n<=12 ALORS
      C=(1-C1/80)*C+107.55/80
    SINON
      C=(1-C1/80)*C+(15*C1)/80
    FINSI
    ÉCRIRE "C(",n,")=",C
  FINPOUR
  ÉCRIRE "On vérifie le plateau cible à 15 !"
  FIN
  
```

At the bottom of the window, there are buttons for 'Copier au presse-papiers', 'Aide', and 'Fermer'. The status bar at the bottom shows 'Ins' and the system tray with the time '22:31'.

Pseudo-code de PRINCIPAL

```

DÉBUT

  \\ Il s'agit d'un protocole d'administration d'un médicament
  \\ particulier

  \\ Procédure de récupération de la clairance du patient
  ÉCRIRE "Injecter le produit par IV avec un débit moyen de 107,55 g/h."
  ÉCRIRE "À 6h, effectuer une prise de sang et porter à l'analyse."
  REQUÊTE "À 12h, récupérer le résultat de l'analyse : C6 = ", C6
  REQUÊTE "Entrer l'indice limite à atteindre pour capturer le point fixe : ", N
  u=7
  POUR k = 1 JUSQU'À N INCRÉMENT 1 FAIRE
    u=(-107.55/C6)*(1-u/80)^6+107.55/C6
    ÉCRIRE "u(",k,")=",u
  FINPOUR
  C1=u
  ÉCRIRE "Vérifier la convergence sur les derniers termes !?"
  ÉCRIRE "Changer la valeur de N le cas échéant !"
  ÉCRIRE "Sinon, la clairance du patient peut être estimée à u(",N,"): ",C1

  \\ Modification du débit et vision sur l'évolution de la
  \\ concentration du médicament
  d=C1*15
  ÉCRIRE "Modifier alors le débit en le portant à :",d
  REQUÊTE "On peut continuer ? ", OuiNon
  ÉCRIRE "Evolution concentration du médicament depuis le début"
  C=0
  POUR n = 1 JUSQU'À 100 INCRÉMENT 1 FAIRE
    SI n<=12 ALORS
      C=(1-C1/80)*C+107.55/80
    SINON
      C=(1-C1/80)*C+(15*C1)/80
    FINSI
    ÉCRIRE "C(",n,")=",C
  FINPOUR
  ÉCRIRE "On vérifie le plateau cible à 15 !"

FIN

```

Copier au presse-papiers ? Aide Fermer

```
Console
En exécution...
Injecter le produit par IV avec un débit moyen de 107,55 g/h.
À 6h, effectuer une prise de sang et porter à l'analyse.
À 12h, récupérer le résultat de l'analyse : C6 = 5,9
Entrer l'indice limite à atteindre pour capturer le point fixe : 100
u( 1 ) = 7.70542413913148
u( 2 ) = 8.301019335538383
u( 3 ) = 8.78176019029941
u( 4 ) = 9.15550050958545
u( 5 ) = 9.43746904459718
u( 6 ) = 9.64533394804999
u( 7 ) = 9.79593362875148
u( 8 ) = 9.90366312425283
u( 9 ) = 9.98002029516288
u( 10 ) = 10.0337870186788
u( 11 ) = 10.0714712401828
u( 12 ) = 10.097797330107
u( 13 ) = 10.1161466221057
u( 14 ) = 10.1289156650881
u( 15 ) = 10.1377915961214
u( 16 ) = 10.1439565970101
u( 17 ) = 10.1482363491179
u( 18 ) = 10.15120624858
u( 19 ) = 10.1532666516877
u( 20 ) = 10.1546958235371
u( 21 ) = 10.1556870262142
u( 22 ) = 10.1563744156525
u( 23 ) = 10.1568510849171
u( 24 ) = 10.1571816167933
u( 25 ) = 10.157410807498
u( 26 ) = 10.1575697250804
u( 27 ) = 10.1576799147463
u( 28 ) = 10.1577563168997
u( 29 ) = 10.1578092914686
u( 30 ) = 10.1578460220035
u( 31 ) = 10.1578714894663
u( 32 ) = 10.1578891475324
u( 33 ) = 10.1579013908729
u( 34 ) = 10.1579098798675
u( 35 ) = 10.157915765759
u( 36 ) = 10.1579198467725
```

```
Console
En exécution...
u( 67 ) = 10.1579290742319
u( 68 ) = 10.1579290742651
u( 69 ) = 10.1579290742881
u( 70 ) = 10.1579290743041
u( 71 ) = 10.1579290743152
u( 72 ) = 10.1579290743229
u( 73 ) = 10.1579290743282
u( 74 ) = 10.1579290743319
u( 75 ) = 10.1579290743344
u( 76 ) = 10.1579290743362
u( 77 ) = 10.1579290743374
u( 78 ) = 10.1579290743383
u( 79 ) = 10.1579290743389
u( 80 ) = 10.1579290743393
u( 81 ) = 10.1579290743396
u( 82 ) = 10.1579290743398
u( 83 ) = 10.1579290743399
u( 84 ) = 10.15792907434
u( 85 ) = 10.1579290743401
u( 86 ) = 10.1579290743401
u( 87 ) = 10.1579290743401
u( 88 ) = 10.1579290743402
u( 89 ) = 10.1579290743402
u( 90 ) = 10.1579290743402
u( 91 ) = 10.1579290743402
u( 92 ) = 10.1579290743402
u( 93 ) = 10.1579290743402
u( 94 ) = 10.1579290743402
u( 95 ) = 10.1579290743402
u( 96 ) = 10.1579290743402
u( 97 ) = 10.1579290743402
u( 98 ) = 10.1579290743402
u( 99 ) = 10.1579290743402
u( 100 ) = 10.1579290743402
Vérifier la convergence sur les derniers termes !?
Changer la valeur de N le cas échéant !
Sinon, la clairance du patient peut être estimée à u( 100 ) : 10.157929074340
Modifier alors le débit en le portant à : 152.368936115103
On peut continuer ?
```



```

Console
Terminé
u( 96 ) = 10.1579290743402
u( 97 ) = 10.1579290743402
u( 98 ) = 10.1579290743402
u( 99 ) = 10.1579290743402
u( 100 ) = 10.1579290743402
Vérifier la convergence sur les derniers termes !
Changer la valeur de N le cas échéant !
Sinon, la clairance du patient peut être estimée à u( 100 ) : 10.157929074340
Modifier alors le débit en le portant à : 152.368936115103
On peut continuer ? oui
Evolution concentration du médicament depuis le début
C( 1 ) = 1.344375
C( 2 ) = 2.51804917625855
C( 3 ) = 3.54269711453186
C( 4 ) = 4.43724128926581
C( 5 ) = 5.21820151048961
C( 6 ) = 5.9
C( 7 ) = 6.49522773076741
C( 8 ) = 7.01487694813212
C( 9 ) = 7.46854416682775
C( 10 ) = 7.86460739263758
C( 11 ) = 8.21038084148828
C( 12 ) = 8.51225001322378
C( 13 ) = 8.76602631594534
C( 14 ) = 9.0552043529648
C( 15 ) = 9.330653963359
C( 16 ) = 9.5922043403682
C( 17 ) = 9.830743827946
C( 18 ) = 10.05211883477
C( 19 ) = 10.256388015
C( 20 ) = 10.442707636684
C( 21 ) = 10.61189024563
C( 22 ) = 10.763497437778
C( 23 ) = 10.899251306851
C( 24 ) = 11.0178281824
C( 25 ) = 11.128837814063
C( 26 ) = 11.226651988884
C( 27 ) = 11.3125875757
C( 28 ) = 11.3871980247657
C( 29 ) = 11.45067505709

```

```

Console
Terminé
C( 65 ) = 14.9951411718413
C( 66 ) = 14.995758117239
C( 67 ) = 14.9962967265419
C( 68 ) = 14.996766946406
C( 69 ) = 14.9971774605198
C( 70 ) = 14.9975358499679
C( 71 ) = 14.9978487332336
C( 72 ) = 14.998121888424
C( 73 ) = 14.9983603599763
C( 74 ) = 14.9985685518146
C( 75 ) = 14.9987503086789
C( 76 ) = 14.9989089871265
C( 77 ) = 14.9990475175188
C( 78 ) = 14.9991684581374
C( 79 ) = 14.9992740424282
C( 80 ) = 14.9993662202473
C( 81 ) = 14.9994466938695
C( 82 ) = 14.9995169494249
C( 83 ) = 14.9995782843434
C( 84 ) = 14.999631831315
C( 85 ) = 14.9996785792074
C( 86 ) = 14.9997193913275
C( 87 ) = 14.999755021365
C( 88 ) = 14.9997861273099
C( 89 ) = 14.9998132836052
C( 90 ) = 14.9998369917539
C( 91 ) = 14.9998576895814
C( 92 ) = 14.9998757593206
C( 93 ) = 14.9998915346707
C( 94 ) = 14.9999053069598
C( 95 ) = 14.9999173305246
C( 96 ) = 14.9999278274079
C( 97 ) = 14.9999369914588
C( 98 ) = 14.9999449919125
C( 99 ) = 14.9999519765156
C( 100 ) = 14.999958074255
On vérifie le plateau cible à 15 !
Appuyez sur une touche pour fermer la console...

```