Exercice 3 6 points

La pharmacocinétique étudie l'évolution d'un médicament après son administration dans l'organisme, en mesurant sa concentration plasmatique, c'est à dire sa concentration dans le plasma.
On étudie dans cet exercice l'évolution de la concentration plasmatique chez un patient d'une même dose de médicament, en envisageant différents modes d'administration.

Partie A : administration par voie intraveineuse

On note f(t) la concentration plasmatique en microgramme par litre $(\mu g.L^{-1})$ du médicament, au bout de t heures après administration par voie intraveineuse.
Le modèle mathématique est : $f(t)=20e^{-0,1t}$, avec $t\in[0;+\infty[$.
La concentration plasmatique initiale du médicament est égale est $f(0)=20\ \mu g.L^{-1}$.

1. La demi-vie du médicament est la durée (en heure) après laquelle la concentration plasmatique du médica-, ment est égale à la moitié de la concentration initiale.
Déterminer cette demi-vie, notée $t_{0,5}$.

2. On estime que le médicament est éliminé dès que la concentration plasmatique est inférieure à $0,2\ \mu g.L^{-1}$.
Déterminer le temps à partir duquel le médicament est éliminé. On donnera le résultat arrondi au dixième.

3. En pharmacocinétique, on appelle ASC (ou aire sous la courbe),en $\mu g.L^{-1}$, le nombre $\lim\limits_{x\to+\infty}\int_0^x f(t)dt$.
Vérifier que pour ce modèle, l'ASC est égal à 200 $\mu g.L^{-1}$.

Partie B : administration par voie orale

On note g(t) la concentration plasmatique du médicament, exprimée en microgramme par litre ($\mu g.L^{-1}$), au bout de t heures après ingestion par voie orale.
Le modèle mathématique est : $g(t)=20(e^{-0,1t}-e^{-t})$, avec $t\in[0;+\infty[$.
Dans ce cas l'effet du médicament est retardé, puisque la concentration plasmatique initiale est égale à :
$g(0)=0\ \mu g.L^{-1}$.

1. Démontrer que, pour tout t de l'intervalle $[0;+\infty[$ on a :
$g'(t)=20e^{-t}(1-0,1e^{0,9t})$.

2. Etudier les variations de la fonction g sur l'intervalle $[0;+\infty[$. (On ne demande pas la limite en $+\infty$).
En déduire la durée aprés laquelle la concentration plasmatique de médicament est maximale. On donnera le résultat à la minute près.

Partie C : administration répétée par voie intraveineuse

On décide d'injecter à intervalles de temps réguliers la même dose de médicament par voie intraveineuse. L'intervalle de temps (en heure) entre deux injections est choisi égal à la demi-vie du médicament, c'est à dire au nombre $t_{0,5}$ qui a été calculé en A-1.
Chaque nouvelle injection entraîne une hausse de la concentration plasmatique de $20\,\mu g.L^{-1}$.
On note u_n la concentration plasmatique du médicament immédiatement après la $n^{\text{ème}}$ injection.
Ainsi $u_1=20$ et, pour tout entier n supérieur ou égal à 1, on a : $u_{n+1}=0,5u_n+20$.
On remarque qu'avec ce modèle, la concentration initiale du médicament après la première injection, soit $20\,\mu g.L^{-1}$, est analogue à celle donnée par le modèle de la partie A, soit f(0).

1. Démontrer par récurrence que, pour tout entier $n\geqslant 1$: $u_n=40-40\times 0,5^n$.

2. Déterminer la limite de la suite (u_n) lorsque n tend vers $+\infty$.

3. On considère que l'équilibre est atteint dès que la concentration plasmatique dépasse $38\,\mu g.L^{-1}$.
Déterminer le nombre minimal d'injections nécessaires pour atteindre cet équilibre.

CORRECTION

Partie A : administration par voie intraveineuse

1. Pour déterminer la demi-vie il suffit de résoudre l'équation : $f(t)=10$.

$20e^{-0,1t}=10 \Leftrightarrow e^{-0,1t}=\frac{10}{20}=\frac{1}{2} \Leftrightarrow -0,1t=\ln\left(\frac{1}{2}\right)=-\ln(2) \Leftrightarrow t=\frac{\ln(2)}{0,1}=10\ln(2)=6,9$ à 10^{-1} près

donc $t_{0,5}=$ **7 heures à l'unité près.**

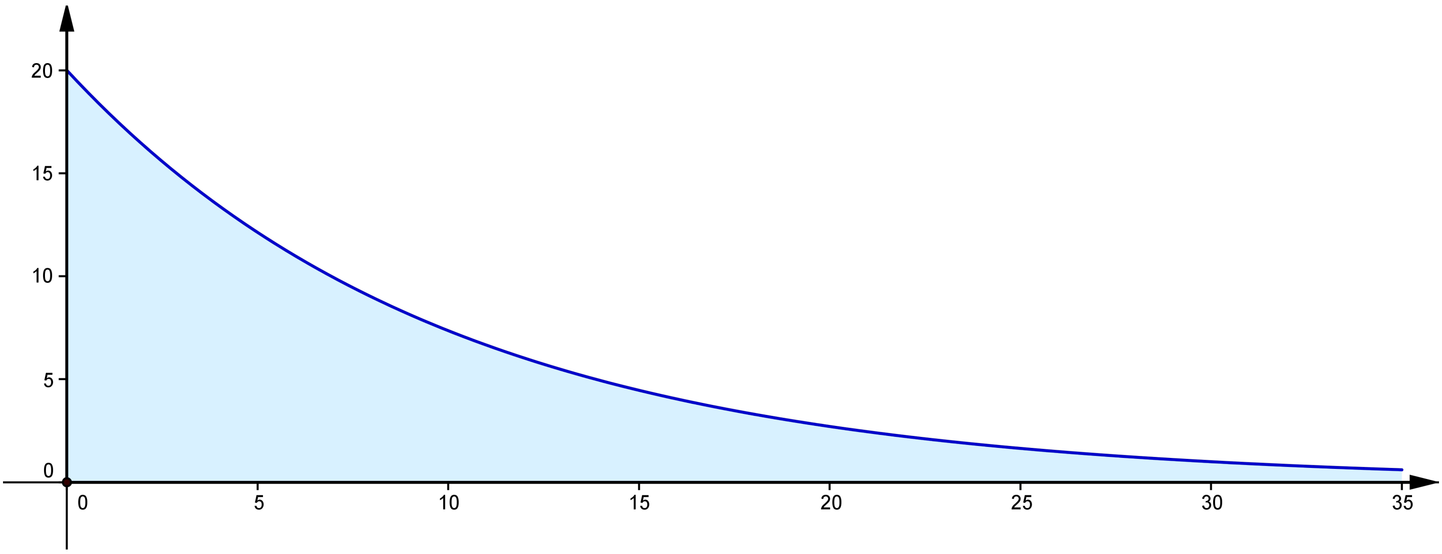
2. Le médicament est éliminé dès que la concentration plasmatique est inférieure à $0,2\mu g.L^{-1}$.

$20e^{-0,1t}<0,2 \Leftrightarrow e^{-0,1t}<\frac{0,2}{20}=0,01 \Leftrightarrow -0,1t<\ln(0,01)$ car ln est strictement croissante sur $]0;+\infty[$

$\Leftrightarrow t>\frac{\ln(0,01)}{-0,01}=10\ln(100)=$ **46,1** à 10^{-1} près.

Soit 46 heures et 6 minutes.

3. On donne une figure **non demandée** de l'interprétarion graphique de $\int_0^{35} f(t)\,dt$ (pour x=35), cette intégrale est égale à l'aire en unités d'aire de la partie de plan colorée en bleu sur la figure. (Aire sous la courbe représentative de f.)



$f(t)=20e^{-0,1t}$ $\quad F(t)=-\frac{20}{0,1}e^{-0,1t}=-200e^{-0,1t}$ $\quad$ F est une primitive de f sur $[0;+\infty[$.

$\int_0^x f(t)\,dt=F(x)-F(0)=-200e^{-0,1x}+200$

$\lim_{x\to+\infty}(-0,1x)=-\infty$ et $\lim_{x\to-\infty}e^x=0$ donc $\lim_{x\to+\infty}200e^{-0,1x}=0$

<u>Conséquence</u>

$\lim_{x\to+\infty}\int_0^x f(t)\,dt=200.$

Pour ce modèle,l'ASC est égal à 200 µg. L^{-1}.

Partie B : administration par voie orale

Pour tout nombre réel de l'intervalle $[0;+\infty[$ on a : $g(t)=20(e^{-0,1t}-e^{-t})$

1. g est dérivable sur $[0;+\infty[$

$(e^{u})' = u'e^{u}$ $\quad (e^{-t})' = -e^{-t}$ $\quad (e^{-0,1t})' = -0,1\,e^{-0,1t}$

$g'(t) = 20(-0,1\,e^{-0,1t} + e^{-t}) = 20\,e^{-t}(1 - 0,1\,e^{-0,1t+t}) = 20\,e^{-t}(1 - e^{0,9t})$

2. Pour tout nombre réel de l'intervalle $[0;+\infty[$, on a ; $20\,e^{-t} > 0$ donc

$g'(t) \geqslant 0 \quad \Leftrightarrow \quad 1 - 0,1\,e^{0,9t} \geqslant 0 \quad \Leftrightarrow \quad 1 > +0,1\,e^{0,9t} \quad \Leftrightarrow \quad \dfrac{1}{0,1} \geqslant e^{0,9t} \quad \Leftrightarrow \quad 10 \geqslant e^{0,9t}$

$\Leftrightarrow \quad \ln(10) \geqslant 0,9\,t \quad \Leftrightarrow \quad \dfrac{\ln(10)}{0,9} \geqslant t$

$g'(t) < 0 \quad \Leftrightarrow \quad \dfrac{\ln(10)}{0,9} < t$.

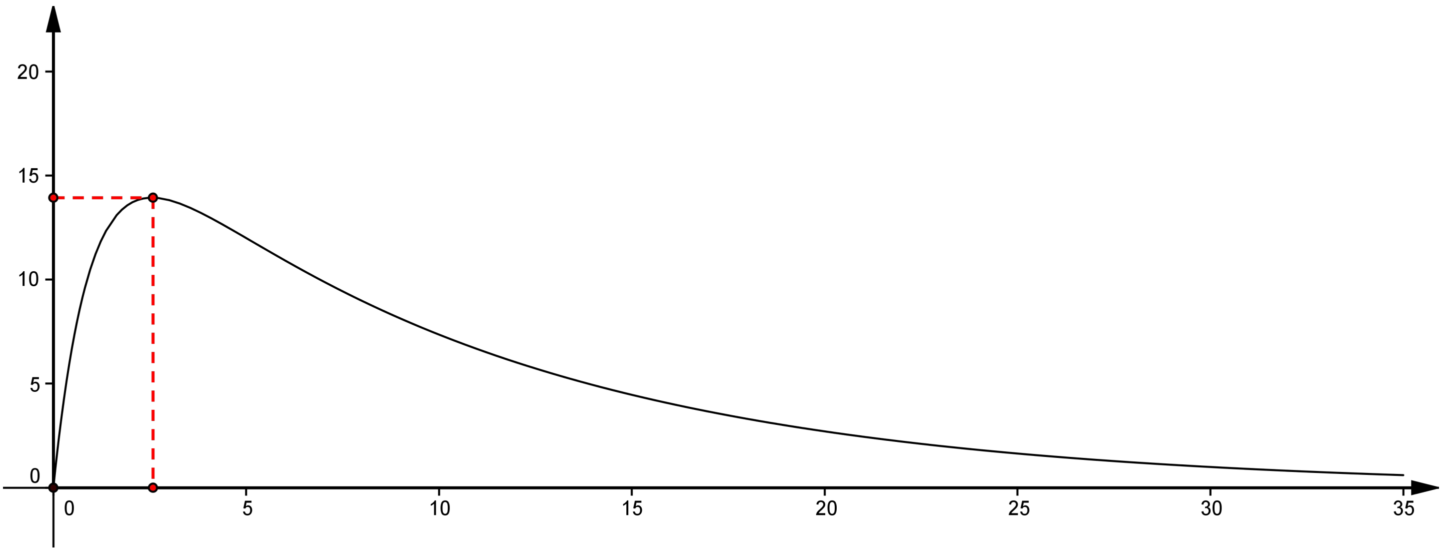
On donne les variations de la fonction g sous la forme d'un tableau.

x	0		$\frac{ln(10)}{0.9}$		$+\approx$
g'(t)		+	0	−	
g(t)		↗		↘	

La concentration plasmatique du médicament est maximale pour $t = \dfrac{\ln(10)}{0,9} = 2,558$ à 10^{-3} près.

Soit 2heures et 33 minutes.

On donne la représentation graphique **non demandée** de la courbe représentative de g.



Partie C : administration répétée par voie intraveineuse

1. (u_n) est la suite définie par son 1^{er} terme $u_1 = 20$ et pour tout entier naturel non nul n : $u_{n+1} = 0,5\,u_n + 20$.

On veut démontrer, en utilisant un raisonnement par récurrence que, pour tout entier naturel non nul n, on a $u_n = 40 - 40 \times 0,5^{n}$.

<u>Initialisation</u>

Pour n=1, $u_1 = 20$ et $40 - 40 \times 0,5^{1} = 40 - 20 = 20$.

Donc la propriété est vérifié pour n=1.

<u>Hérédité</u>

Pour démontrer que la propriété est héréditaire pour tout entier naturel non nul n, on suppose que :

$u_n = 40 - 40 \times 0{,}5^n$ et on doit démontrer que : $u_{n+1} = 40 - 40 \times 0{,}5^{n+1}$.

Or $u_{n+1} = 0{,}5\,u_n + 20 = 0{,}5 \times (40 - 40 \times 0{,}5^n) + 20 = 0{,}5 \times 40 - 40 \times 0{,}5^n \times 0{,}5 + 20 = 20 + 20 - 40 \times 0{,}5^{n+1}$

$u_{n+1} = 40 - 40 \times 0{,}5^{n+1}$.

<u>Conclusion</u>

Le principe de récurrence nous permet d'affirmer que pour tout entier naturel non nul n, on a :

$u_n = 40 - 40 \times 0{,}5^n$.

2. $0 \leqslant 0{,}5 < 1$ donc $\lim\limits_{n \to +\infty} 0{,}5^n = 0$ et $\lim\limits_{n \to +\infty} u_n = 0$

3. L'équilibre est atteint dès que la concentfation plasmatique dépasse 38 $\mu g.L^{-1}$.

$38 < u_n \Leftrightarrow 38 < 40 - 40 \times 0{,}5^n \Leftrightarrow 40 \times 0{,}5^n < 2 \Leftrightarrow 0{,}5^n < \frac{2}{40} = \frac{1}{20}$

$\Leftrightarrow \ln(0{,}5^n) < \ln\left(\frac{1}{20}\right) = -\ln(20)$ car ln est une fonction strictement croissante sur $]0;+\infty[$

$\Leftrightarrow n \times \ln(0{,}5) < -\ln(20)$

($0 < 0{,}5 < 1$ donc $\ln(0{,}5) < 0$)

$\Leftrightarrow n > -\frac{\ln(20)}{\ln(0{,}5)} = 4{,}32$ à 10^{-2} près.

<u>Conclusion</u>

Il faut au moins 5 injections pour atteindre l'équilibre.