Cours numéro 4 :

équations différentielles du premier ordre, 2

1 Un exemple en médecine

L'exemple qui suit est inspiré de l'article de Dominique Barbolosi *Un exemple de démarche scientifique* (Repères IREM, numéro 71, avril 2008). Il s'agit de la transcription, pour des lycéens de terminale S, d'un problème qui a requis la collaboration de mathématiciens et de cancérologues marseillais.

1.1 Le problème

Il s'agit d'une situation standard en cancérologie. Quand on traite un patient par chimiothérapie (donc avec des médicaments) on est confronté à un dilemme : pour obtenir une efficacité optimale sur les cellules cancéreuses, il faut injecter au malade une dose assez importante de médicament, mais comme ces médicaments sont très toxiques, il faut aussi que cette dose soit suffisamment faible pour limiter les effets secondaires. De plus, les doses à administrer dépendent de façon essentielle de chaque individu, de sorte que le traitement doit être adapté au cas par cas. C'est là que la modélisation intervient. Elle va permettre de prendre en compte les données individuelles au travers des paramètres du modèle qu'il va s'agir d'estimer. Dans la pratique, cette estimation est pratiquée en faisant subir au patient des prises de sang (pour mesurer la concentration du médicament). Pour des raisons de confort du malade, on limite à une ou deux ces prises de sang (surtout quand il s'agit d'enfants).

On va ici regarder une version simplifiée du modèle, qui va essentiellement utiliser des équations différentielles. Dans la réalité, il y a aussi beaucoup de statistiques qui interviennent, mais la version donnée ici n'est pas trop éloignée de la réalité.

1.2 Précisément

Il s'agit ici d'un médicament appelé méthotrexate, injecté par voie intraveineuse. L'objectif clinique est que la concentration du médicament dans l'organisme atteigne un plateau pour lequel son efficacité anti-tumorale soit optimale et ses effets toxiques acceptables.

On note $c(t)$ la concentration du médicament dans le sang en fonction du temps. Pour cette concentration, on a une valeur idéale c_P, ou, plus précisément, une "fenêtre thérapeutique" $[c_{min}, c_{max}]$ contenant la valeur c_P : si $c(t) < c_{min}$ le médicament n'est pas efficace, si $c(t) > c_{max}$, il est toxique.

1.3 Mise en équation "à la physicienne"

On modélise le système sanguin comme une sorte de récipient [1] de volume total V. On appelle $m(t)$ la masse totale de produit présente dans le corps. La concentration $c(t)$ est donc $m(t)/V$. On injecte le produit avec un débit $u(t)$ (en grammes par heure). La fonction $u(t)$ est une fonction constante par morceaux : $u(t) = d$ pour $t \leq t_0$, $u(t) = 0$ pour $t > t_0$ où t_0 est le temps de perfusion [2] et d le débit de la perfusion. La dose totale injectée est donc dt_0.

On suppose que le produit est éliminé avec un débit proportionnel à la masse : $-km(t)$ où k est une constante, *a priori* inconnue. Pendant le (petit) laps de temps Δt, la variation de masse du produit est donc

$$\Delta m(t) = u(t)\Delta t - km(t)\Delta t.$$

En divisant par Δt et en assimilant $\Delta m(t)/\Delta t$ à la dérivée $m'(t)$ on obtient l'équation différentielle : $m'(t) = u(t) - km(t)$. En termes de concentrations, on a donc, en divisant par V, $c'(t) = \dfrac{u(t)}{V} - kc(t)$.

1.4 Variante mathématique

La version précédente est mathématiquement incorrecte car $m'(t)$ n'est pas $\Delta m/\Delta t$ mais sa limite et parce qu'aussi, durant le laps de temps Δt, la masse $m(t)$ varie, donc le produit éliminé n'est pas exactement $km(t)$. On peut la rendre correcte avec une hypothèse supplémentaire : on suppose que la fonction m est croissante pendant la phase d'injection $t \leq t_0$ et décroissante au-delà. Traitons par exemple le premier cas. On considère le système aux temps t et $t + h$ (disons avec $h > 0$) et on encadre $m(t + h) - m(t)$. Cette variation vient de l'injection, à débit $u(t)$ constant qui donne $u(t)h$, et de l'élimination, proportionnelle à la masse, qui est donc comprise entre $km(t)$ et $km(t + h)$. On a ainsi :

$$u(t)h - km(t + h)h \leq m(t + h) - m(t) \leq u(t)h - km(t)h.$$

1. Barbolosi parle de compartiment. On discutera plus loin le volume V.
2. Ce temps est en général de 10 heures au moins et des perfusions de 24 heures sont courantes. On utilise pour cela des pompes électroniques programmées.

Cette inégalité assure déjà que la fonction m est continue (quand h tend vers 0, $m(t+h)-m(t)$ tend vers 0). Si on divise par h on obtient :

$$u(t)-km(t+h) \leq \frac{m(t+h)-m(t)}{h} \leq u(t)-km(t).$$

On fait tendre h vers 0 et la continuité de m donne l'équation attendue : $m'(t)=u(t)-km(t)$.

1.5 Résolution

On voit que le phénomène est régi par deux paramètres k et V. En fait on introduit un nouveau paramètre $Cl=kV$ appelé *clairance*[3].

L'équation (ou plutôt les deux équations correspondant aux deux phases) est facile à résoudre et on obtient :

$$c(t)=\frac{d}{Cl}\left(1-e^{-\frac{Cl}{V}t}\right) \qquad \text{si} \quad t \leq t_0,$$

$$c(t)=\frac{d}{Cl}\big(e^{\frac{Cl}{V}t_0}-1\big)e^{-\frac{Cl}{V}t} \qquad \text{si} \quad t > t_0.$$

L'allure de la fonction est facile à déterminer[4] : dans la première phase ($t<t_0$), $c(t)$ croît jusqu'à la valeur $\frac{d}{Cl}\big(1-e^{-\frac{Cl}{V}t_0}\big)=\lambda\frac{d}{Cl}$, qui, si t_0 est assez grand, est voisine de $\frac{d}{Cl}$. Ensuite, la concentration diminue et tend vers 0 quand t tend vers l'infini. La valeur d/Cl est l'objectif à atteindre[5] et doit être comprise dans la fenêtre thérapeutique, autour de c_P.

Dans cette situation, c_P est supposé connu (la dose à atteindre pour une efficacité maximale à toxicité réduite), et d aussi puisque c'est la dose injectée. En revanche, le paramètre Cl dépend de chaque patient et doit donc être estimé.

3. Le mot vient de l'anglais *clearance*, comme le *clear* des calculatrices. Il désigne la capacité de l'organisme à éliminer le médicament. On trouve par exemple le terme *clairance de la créatinine* dans les analyses médicales concernant le fonctionnement du rein.

4. Pour construire la courbe sur la calculatrice, le mieux est d'utiliser la fonction *when*.

5. Il faut prendre un peu de marge si l'on veut que la valeur $\lambda d/Cl$ tombe bien dans la fenêtre thérapeutique. Avec les valeurs standard prises ci-dessous : $Cl=7,17$, $t_0=15$ et $V=80$, le coefficient λ est environ $0,74$. On notera aussi qu'une fois le maximum atteint, la fonction diminue et relativement vite. La dérivée en t_0^+ est $-\frac{Cl}{V}c(t_0) \sim -0,79$ avec les valeurs ci-dessus. Il est donc important de maintenir la perfusion assez longtemps pour que le médicament soit efficace.

1.6 Calculs

L'unité de temps est l'heure et celle de volume le litre. La clairance s'exprime en litres par heure. Les concentrations sont en micro-moles [6] (10^{-6} mole) par litre.

Le temps de perfusion t_0 est au moins de $10h$ et la dose idéale c_P est en général de 15. La valeur de V est couramment prise égale à 80 litres [7]. Pour étudier la variation de la limite selon Cl on peut faire une simulation en prenant un Cl aléatoire autour de la valeur moyenne de Cl (expérimentalement, $Cl = 7,17$). Une fonction couramment utilisée est : $Cl = 7,17 + \sqrt{0.5} \times nbrAleat()$ (où le nombre aléatoire est tiré entre 0 et 1 selon la loi normale).

On voit évidemment que le pic de concentration varie en sens inverse de la clairance.

Dans la pratique, on injecte au patient le débit correspondant à la clairance moyenne de $7,17$, $d = 15 \times 7,17 \sim 107$. On fait un prélèvement sanguin au bout de 6 heures. On mesure $c(t)$. Cela permet de déterminer la vraie valeur de la clairance du patient. On ajuste alors le débit de façon à ce que la valeur plateau soit bien égale à 15.

1.7 Un exemple de calcul de Cl

Supposons qu'on ait trouvé $c(6) = 5,9$. Pour calculer Cl on doit donc résoudre l'équation :

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

On a pour cela de nombreuses méthodes (l'usage direct de la calculatrice, la dichotomie, Newton, les méthodes d'itération, etc.). On trouve ici $Cl = 8,67$. Comme cette clairance est plus grande que la valeur moyenne, il faut ajuster le débit.

6. Une mole de méthotrexate c'est 525 grammes.

7. Attention, le volume sanguin du corps humain est plutôt de l'ordre de 5 litres. Il ne s'agit donc pas vraiment de ce volume. Voici les explications de D. Barbolosi à qui j'ai posé la question : *V ne représente pas le volume sanguin, il s'agit d'une subtilité de modélisation, d'ailleurs en réalité on le nomme "volume virtuel". Il s'agit d'un paramètre d'ajustement qui est estimé à partir des données afin que le modèle colle aux mesures, il est intéressant de le visualiser comme un volume mais ce n'est qu'une vue de l'esprit. On peut néanmoins imaginer que le médicament est en fait distribué non seulement dans le sang mais aussi dans tous les tissus ce qui donne une petite explication sur l'ordre de grandeur. Pour ma part, je préfère le voir comme un paramètre virtuel qui permet après estimation de donner une description correcte de la réalité, ce qui est une justification a posteriori de son introduction.*

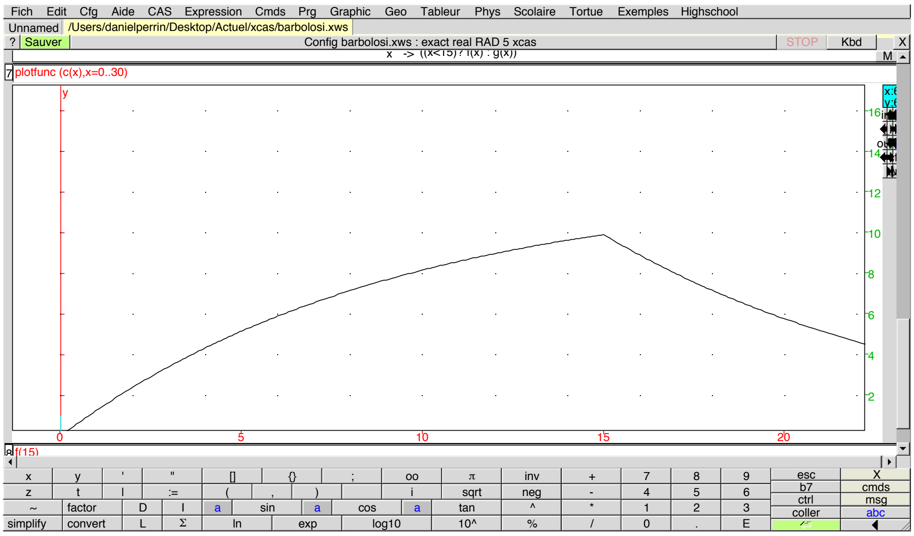

Figure 1 – Le graphe de $c(t)$ sous *xcas*

Pour cela, on utilise la formule donnant $c(t)$ au-delà du temps $t = 6$, qui est encore de la forme $c(t) = \dfrac{d}{Cl} + Ke^{-\frac{Cl}{V}t}$. On a deux inconnues ici : le nouveau débit d et la constante K. On les calcule en résolvant le système de deux équations linéaires en d et K obtenu en écrivant que la concentration en $t = 6$ est $5,9$ et celle en $t = 15$ est 15 (la valeur souhaitée) :

$$\frac{d}{Cl} + Ke^{-\frac{Cl}{V}.6} = 5,9 \quad \text{et} \quad \frac{d}{Cl} + Ke^{-\frac{Cl}{V}.15} = 15.$$

En faisant la différence on trouve d'abord $K = -28$, puis $d/Cl = 20,5$ d'où $d \simeq 177,8$. La valeur optimale du débit est donc $177,8$ micro-mole par litre et par heure. On notera que le calcul plus rudimentaire consistant à rendre la valeur limite d/Cl égale à 15 donne $d = 15 \times 8,67 \simeq 130$, ce qui est tout de même assez loin du compte. Si l'on utilise ce débit, on a $K = -17,42$ et on obtient, au bout de 15 heures, la concentration $c(15) \simeq 11,5$ au lieu des 15 souhaités.

1.1 *Remarque.* En réalité, on doit estimer les deux paramètres V et Cl. Pour cela on fait deux prélèvements aux temps t_1 et t_2 et on obtient un système de deux équations en les inconnues V et Cl :

$$\frac{107}{Cl}\left(1 - e^{-\frac{t_1}{V}Cl}\right) = c_1,$$

$$\frac{107}{Cl}\left(1 - e^{-\frac{t_2}{V}Cl}\right) = c_2.$$

Ma calculatrice (Voyage 200) échoue là-dessus (elle donne les exponentielles). Si l'on prend $t_2 = 2t_1$ et qu'on pose $x = Cl$ et $y = e^{-\frac{t_1}{V}Cl}$, les équations deviennent $ax = 1 - y$ et $bx = 1 - y^2$ et on résout ça sans peine en tirant y en fonction de x. On obtient $x = \dfrac{2a - b}{a^2}$. Par exemple, avec les paramètres standard qui donnent pour $t_1 = 4$ et $t_1 = 8$ les valeurs $4,5$ et $7,6$ (environ), on trouve $x = 7,397$. On en déduit $y = 0,689$ et $V = 79,39$.

2 Récréation

Lorsqu'on dispose de vraies données comme dans l'exemple précédent, c'est évidemment très bien. Sinon, on peut tout de même bâtir des exercices ayant un intérêt mathématique, même s'ils n'ont pas de véritable application. Plutôt que de faire semblant d'avoir une situation réelle, il vaut mieux, à mon avis, présenter l'exercice sur le mode de la récréation. Voici un dossier de CAPES bâti sur le même thème que l'exemple précédent, mais avec un habillage humoristique.

À l'usine pétrochimique Pollux de Saint-Tricotin-sur-Pelote (Marne-et-Garonne), $10\,kg$ *de chloro-nitrate de protobenzoïde de fluoropotassium*[8] *(en abrégé CNPF) ont été déversés par erreur dans le bassin à poissons du président-directeur-général. Ce bassin, qui a une contenance de* $10000\,l$ *est renouvelé en eau potable à raison de* $500\,l$ *par heure. On note* $y(t)$ *la concentration en CNPF de l'eau du bassin au temps* t *(en* $kg.l^{-1}$*) et on suppose que cette concentration est homogène.*

1) Que vaut $y(0)$ *?*

2) Expliquer pourquoi la masse de CNPF (en kg) présente dans le bassin est :

- *à l'instant* t *:* $10000y(t)$*,*
- *à l'instant* $t+h$ *:* $10000y(t) - 500hy(t)$*, si* $h > 0$ *est suffisamment petit.*

3) En déduire que y *est dérivable sur* $[0, +\infty[$ *et vérifie l'équation différentielle* $y' = -0,05y$*.*

4) Déterminer $y(t)$ *et représenter graphiquement cette fonction.*

5) On sait que les poissons ne peuvent survivre plus de 12 *heures à un taux de* $0,0005\,kg.l^{-1}$ *de CNPF, donc de* $5\,kg$ *pour* $10000\,l$*. Cependant, l'ingénieur en chef de la station (qui a appris la règle de trois à l'école primaire, lui) se veut rassurant et dit :* Il y a $10\,kg$ de CNPF en tout dans les $10000\,l$. Chaque

8. Ce produit a maintenant un autre nom : Méthyl-Ethanoïde-Dextrogyre d'Erbate de Fluoropotassium.

heure, dans les $500\,l$ qui s'évacuent, il part donc $10 \times \dfrac{500}{10000}$ c'est-à-dire $500\,g$ de CNPF. Il n'y a pas de problème, les $5\,kg$ seront largement évacués en $12\,h$.

Qu'en pensez-vous ?

Outre les questions de l'exercice, on répondra aux deux questions suivantes :

Q1. Quelle hypothèse implicite fait-on dans la question numéro 2. Proposer éventuellement une rédaction qui se passe de cette hypothèse.

Q2. Comment expliqueriez-vous la question 5 à des élèves ? au grand public ?

3 Un autre exercice : la loi de refroidissement de Newton

Cet exercice est inspiré par une épreuve sur dossier donnée au CAPES.

Une loi de Newton stipule que la vitesse de refroidissement d'un corps reste proportionnelle à la différence entre la température de ce corps à l'instant t et la température constante de l'air ambiant (le coefficient de proportionnalité k dépend essentiellement de la surface de contact entre le corps et son milieu, et on considérera ici que ce coefficient est constant).

1) Préciser et résoudre l'équation différentielle vérifiée par la température $\theta(t)$ à l'instant $t > t_0$, d'un corps porté initialement (c'est-à-dire à l'instant t_0) à la température θ_0, et qui est plongé dans un environnement dont la température constante est égale à θ_c.

2) La température de votre cuisine (et de votre appartement) est constante, égale à $20°C$. Quand vous le sortez du four à $20h$, la température du gâteau que vous avez préparé pour vos invités est $180°C$. Vous observez qu'à $20h30$ elle est encore de $100°C$. A quelle heure pourrez-vous le servir à la température idéale, soit $25°C$?

3) Comme vous voulez absolument servir votre gâteau à $22h$ précises, vous commencez par le placer dès $20h$ sur le rebord de votre fenêtre, où l'air ambiant est à une température de $0°C$.

Combien de temps devrez-vous le laisser sur ce rebord avant de le rentrer à l'intérieur pour que vos invités puissent le déguster à $22h$ à la température idéale ?

4) (Question subsidiaire ne faisant pas partie du dossier de CAPES) Discuter la procédure imaginée à la question 3.