

Corrigé

Problème 1

1. Étude de modèles utilisés en pharmacocinétique

- 1) Par intraveineuse (a), la concentration massique dans le plasma est **rapidement importante** (*bonne chose*) mais malheureusement ici, la concentration massique est **trop élevée au début** (supérieure au seuil de toxicité pendant près de 12 heures...) et elle **diminue assez vite** : après 32 heures, on passe sous le seuil thérapeutique.

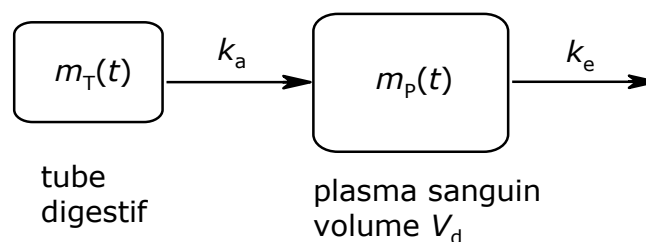
Dans le cas de l'injection par voie orale, la concentration massique dans le plasma ne monte que « **lentement** » et n'atteint le seuil thérapeutique qu'après 4 heures. Mais points positifs : on **ne dépasse jamais le seuil de toxicité** et on reste dans l'intervalle thérapeutique pendant **46 heures**.

1.1 Modèle pour l'administration intraveineuse (forme a)

- 2) La résolution de l'équation différentielle (*on prend les primitives des deux membres de l'égalité* $-\frac{C'(t)}{C(t)} = k_e$, sans oublier la constante déterminée grâce aux conditions initiales) conduit à : $C = C_0 e^{-k_e t}$.
- 3) Pour vérifier l'adéquation des résultats expérimentaux, on trace avec les valeurs expérimentales : $\ln C = f(t)$.
Si les points sont alignés, le modèle théorique : $\ln C = \ln C_0 - k_e t$ est valable.
Par régression linéaire (*à la calculatrice*), on trouve (opposé de **la pente**) $k_e = 0,0435 \text{ h}^{-1}$ et (grâce à l'ordonnée à l'origine = $\ln C_0$) la concentration massique initiale $C_0 = 162 \text{ g.mL}^{-1}$.
- 4) Initialement on a injecté la dose $D = 2,0 \text{ g}$. Le volume de distribution est donc déterminé par la relation : $V_d = \frac{D}{C_0} = 12,3 \text{ L}$.

1.2 Modèle pour l'administration par voie orale (per os)

L'absorption et la consommation par l'organisme du médicament sont modélisées par des lois cinétiques **d'ordre 1** et de constantes de vitesse respectives k_a et k_e , avec $k_a \neq k_e$.



- 5) Le système d'équations différentielles vérifié par $m_T(t)$ et $m_P(t)$ est (commencez par bien analyser le système...):

Pourquoi $m_T(t)$ varie ? Uniquement par disparition (transfert vers le plasma) avec une vitesse d'ordre 1 donc 1 seul terme pour la dérivée :

$$\frac{dm_T(t)}{dt} = -k_a m_T(t)$$

Pourquoi $m_P(t)$ varie ? Soit elle **augmente** par transfert depuis le tube digestif (cinétique d'ordre 1) soit elle **diminue** par élimination (vitesse d'ordre 1) donc il y a 2 termes pour la dérivée :

$$\frac{dm_P(t)}{dt} = k_a m_T(t) - k_e m_P(t)$$

- 6) Par résolution de l'équation différentielle : $m_T(t) = D e^{-k_a t}$.
- 7) *Note : maintenant que l'on connaît l'expression de $m_T(t)$, on pourrait (ce n'est pas demandé ici) résoudre la deuxième équation différentielle, du premier ordre avec second membre pour trouver $m_P(t)$.* En divisant la masse par le volume on obtient la concentration massique :

$$C(t) = \frac{m_P(t)}{V_d} = \frac{k_a}{k_a - k_e} \times \frac{D}{V_d} \times (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

- 8) On cherche t_{max} tel que $C'(t_{max}) = 0$.

$$C(t) = cte \times (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

$$C'(t) = cte \times (-k_e e^{-k_e t} + k_a e^{-k_a t})$$

$$\text{donc : } C'(t) = 0 \Rightarrow -k_e e^{-k_e t_{max}} + k_a e^{-k_a t_{max}} = 0$$

$$\text{On obtient } t_{max} = \frac{\ln k_e - \ln k_a}{k_e - k_a}$$

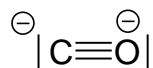
- 9) Montrer que : $C_{max} = \frac{D}{V_d} \times e^{-k_e t_{max}}$.

- 10) On peut lire : $t_{max} = 16 \text{ h}$ et $C_{max} = 80 \text{ mg} \cdot L^{-1}$.

- 11) On en déduit $k_e = 0,0443 \text{ h}^{-1}$ et $k_a = 0,0851 \text{ h}^{-1}$.

Problème 2

- 12) On peut proposer le schéma de Lewis suivant pour la molécule de monoxyde de carbone **CO** (règle de l'octet respectée) :



- 13) Le temps de demi-réaction $t_{1/2}$ pour cette réaction est le temps au bout duquel la proportion de **HbCO** (réactant limitant ici) aura diminué de moitié ici.
- 14) On lit $t_{1/2} = 25 \text{ min}$.
- 15) Les conditions expérimentales sont telles que : $p(\text{O}_2) = cte$.

Dans ce cas, on peut écrire :

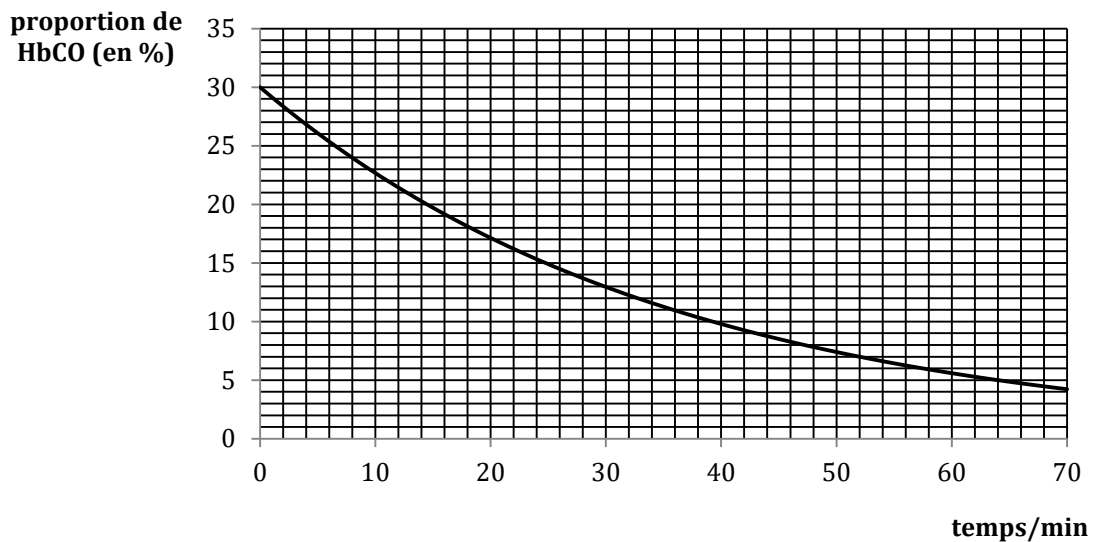
$$v_{\text{réaction}} = k \cdot [\text{HbCO}]^a \cdot (cte)^\beta = k' \cdot [\text{HbCO}]^a$$

Or cette vitesse est définie par : $v_{\text{réaction}} = -\frac{d[\text{HbCO}]}{dt}$

Les résultats expérimentaux (diminution en apparence « exponentielle » du pourcentage) peuvent laisser penser à un ordre partiel $a = 1$. Cela signifierait : $-\frac{d[HbCO]}{dt} = k' \cdot [HbCO]^a$ ce qui après résolution de l'équation différentielle donne : $[HbCO] = [HbCO]_0 e^{-k't}$.

Pour vérifier cela, deux possibilités :

- Soit à l'aide de quelques points issus de la courbe expérimentale $[HbCO] = f(t)$, on trace $\ln[HbCO] = g(t)$ (comme dans la question 3) ; si les points sont alignés, le modèle est valable, l'ordre partiel a vaut bien 1.
- Soit on utilise la courbe expérimentale $[HbCO] = f(t)$ pour étudier le temps de demi-réaction, qui si l'ordre partiel vaut 1 s'exprime ainsi (à partir des résultats précédents) : $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k'}$.



Par exemple :

Origine du temps t_0	0	10	20
$[HbCO]_0$	30 %	22,5	17
$[HbCO]_0/2$	15 %	11,2 %	8,5 %
Temps t' pour lequel cette nouvelle valeur est atteinte	25 min	35 min	45 min
$t_{1/2} = t' - t_0$	25 min	25 min	25 min

On voit que quelle que soit l'origine du temps donc quelle que soit la valeur de $[HbCO]_0$ le temps de demi-réaction vaut 25 min. Donc sa valeur ne dépend pas de la valeur de $[HbCO]_0$, ce qui est cohérent avec $a = 1$.

Or l'expérience a été répétée pour différentes pressions en dioxygène (toujours maintenues constantes au cours de l'expérience). Les valeurs de temps de demi-réaction $t_{1/2}$ obtenus pour différentes pressions $p(O_2)$ en dioxygène sont :

$p(O_2)$ / bar	0,2	1,0	1,5	2,0	2,5
----------------	-----	-----	-----	------------	-----

$t_{1/2} / \text{min}$	250	50	33	25	20
------------------------	-----	----	----	----	----

Or on a démontré que :

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k'} = \frac{\ln 2}{k \times (p(O_2))^\beta}$$

Si on prend les valeurs du tableau ci-dessus, on voit que par exemple, en multipliant $p(O_2)$ par 10, on divise également $t_{1/2}$ par 10. On en déduit que $\beta = 1$.