L'étude du devenir d'une substance injectée dans un organisme — médicament, colorant ou traceur biologique — permet d'évaluer le fonctionnement des organes chargés de sa transformation et de son élimination.

L'énoncé comporte trois parties qui sont dans une large mesure indépendantes.

- La **partie I** présente un modèle élémentaire d'excrétion libre, construit sur une équation différentielle linéaire simple.
  Thèmes abordés : équations différentielles d'orde 1.
- En **partie II**, on étudie un modèle décrivant la cinétique de la bromosulfophtaléine entre le sang et le foie. Les paramètres du modèle sont déterminés par des mesures expérimentales.
  Thèmes abordés : équations différentielles d'ordre 2, méthode d'Euler, programmation.
- Enfin, en **partie III**, on généralise l'étude à un modèle qui rend compte de la complexité du transit hépatique et conduit à la notion de temps critique d'excrétion, indicateur de la qualité fonctionnelle du foie.
  Thèmes abordés : équations différentielles d'ordre 1, programmation, étude d'une suite implicite.

I Modèle d'excrétion libre

I A Présentation du modèle

On étudie dans cette partie un modèle décrivant l'évolution temporelle du nombre $q(t)$ de molécules d'un traceur excrété par le foie. On suppose qu'à l'instant $t = 0$, $N_0 \in \mathbf{N}^\star$ molécules de ce traceur sont injectées. On suppose que la quantité $q(t)$ de molécules de traceurs présente encore dans le foie à l'instant t satisfait l'équation différentielle suivante sur $\mathbf{R}_+$:

$$\begin{cases} \dfrac{\mathrm{d}q}{\mathrm{d}t} & = & -\lambda q(t) \\ q(0) & = & N_0 \end{cases} \tag{L}$$

où λ est un paramètre réel strictement positif. Schématiquement, le transfert de molécules peut se représenter par le digramme suivant :

$$\boxed{q(t)} \xrightarrow{\quad \lambda \quad}$$

Foie

1. Résoudre l'équation différentielle (L) sur $I = \mathbf{R}_+$.
2. Commenter l'évolution de la quantité de traceur excrétée dans ce modèle.
3. Comment interpréter la quantité $\left|\dfrac{q'(t)}{q(t)}\right|$ dans ce modèle ?

I B Interprétation statistique du paramètre $\dfrac{1}{\lambda}$

On fixe un instant $t > 0$, un entier $n \in \mathbf{N}^\star$, et on subdivise l'intervalle $I = [0, t]$ en n sous-intervalles $[t_k, t_{k+1}]$, de largeur $h = \dfrac{t}{n}$. les instants t_k sont définis par : $t_k = kh$ $(0 \leq k \leq n)$.

- L'entier n est supposé suffisamment grand pour que l'on puisse faire l'approximation que la fonction q est constante sur chaque intervalle $[t_k, t_{k+1}]$.
- Au bout de la durée t_1, le nombre N_1 de molécules excrétées par le foie est par définition : $N_1 = N_0 - q(t_1) = q(t_0) - q(t_1)$. La somme des durées de séjour de ces N_1 molécules dans le foie est donc $N_1 t_1$.
- De même, $N_2 = q(t_1) - q(t_2)$ molécules ont séjourné dans le foie pendant la durée t_2,
- de façon générale, pour tout entier $k \in \{1 \dots n\}$, on note $N_k = q(t_{k-1}) - q(t_k)$ le nombre N_k de molécules ayant séjourné dans le foie sur la durée t_k.

La somme des temps de séjour des molécules sur la durée d'observation t est alors :

$$S_n(t) = \sum_{k=1}^{n} N_k \times t_k.$$

4. **a)** Vérifier par un calcul que $S_n(t) = \left(\displaystyle\sum_{k=0}^{n-1} h \cdot q(t_k)\right) - t q(t)$.

b) En déduire que pour tout réel $t \geq 0$, la suite $(S_n(t))_{n\geq 1}$ converge vers :

$$S(t) = \int_0^t q(s)\mathrm{d}s - tq(t).$$

On définit alors le temps de séjour moyen observé $\bar{T}_t$ d'une particule sur la durée t par :

$$\bar{T}_t = \frac{S(t)}{N_0 - q(t)}.$$

c) Vérifier que $\bar{T}_t = \dfrac{1}{\lambda} - \dfrac{te^{-\lambda t}}{1 - e^{-\lambda t}}$.

d) Étudier la limite de $\bar{T}_t$ lorsque $t \to +\infty$ et proposer une interprétation de la constante $\dfrac{1}{\lambda}$ pour le système (L).

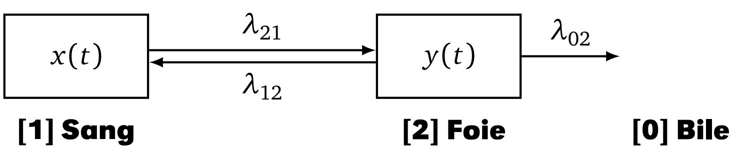
II Modèle à deux organes

La bromosulfatophtaléine (B.S.P.) est un traceur employé pour tester la fonction hépatique : on injecte une dose intraveineuse de B.S.P. et on suit la quantité dans le sang **[1]** et l'élimination dans la bile **[0]** par le foie **[2]**. L'expérience constitue ainsi un test médical destiné à vérifier le métabolisme hépatique.

On note à tout instant $t \geq 0$, $x(t)$ la quantité de B.S.P. présente dans le sang et $y(t)$ la quantité de B.S.P. présente dans le foie. Le modèle proposé pour décrire l'évolution des quantités $x(t)$ et $y(t)$ est donné par le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \dfrac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} &= -\lambda_{21}x(t) + \lambda_{12}y(t) \\[2ex] \dfrac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} &= \lambda_{21}x(t) - (\lambda_{12} + \lambda_{02})y(t) \\[2ex] x(0) &= N_0 \\ y(0) &= 0 \end{cases} \qquad \text{(BSP)}$$

où N_0 est la quantité de B.S.P. initialement présente dans le sang. Le paramètre $\lambda_{ij} > 0$ représente la vitesse de transfert de B.S.P. de j vers i, comme indiqué sur la figure :



■ **Définition 1.** *On appelle* ***solution du système*** *(BSP) tout couple de fonctions (x, y) définies et dérivables sur $\mathbf{R}_+$ telles que :*

$$\forall t \in \mathbf{R}_+ \quad x'(t) = -\lambda_{21}x(t) + \lambda_{12}y(t) \quad \text{et} \quad y'(t) = \lambda_{21}x(t) - (\lambda_{12} + \lambda_{02})y(t).$$

II A Étude d'un cas particulier

Dans ce paragraphe, on considère le modèle pour lequel $(\lambda_{21}, \lambda_{12}, \lambda_{02}) = (2,1,1)$ et $N_0 = 1$:

$$\left\{\begin{array}{lcl} \dfrac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} & = & -2x(t)+y(t) \\[2ex] \dfrac{\mathrm{d}y}{\mathrm{d}t} & = & 2x(t)-2y(t) \\[2ex] (x(0),y(0)) & = & (1,0) \end{array}\right. \tag{S}$$

Simulation numérique du système (S)

On fixe un instant $T > 0$, et on calcule une solution approchée (x, y) de (S) par la méthode d'Euler sur l'intervalle $[0, T]$. Pour cela : on fixe un entier $n > 0$ et on définit $h = T/n$ le pas de la méthode. Ensuite, pour tout entier $k \in \{0, \dots, n\}$, on note $t_k = kh$ les instants successifs en lesquels on calcule les valeurs approchées x_k (resp. y_k) de $x(t_k)$ (resp. $y(t_k)$). Le schéma d'Euler permet de calculer par récurrence les éléments des listes $\mathrm{L_x} = [x_0, \dots, x_n]$, $\mathrm{L_y} = [y_0, \dots, y_n]$ à partir de $x_0 = x(0)$ et $y_0 = y(0)$ donnés par (S).

5. a) Justifier que le schéma d'Euler associé au système (S) est :

$$\left\{\begin{array}{lcl} x_{k+1} & = & x_k + h(-2x_k + y_k) \\[1ex] y_{k+1} & = & y_k + h(2x_k - 2y_k) \\[1ex] (x_0, y_0) & = & (1,0) \end{array}\right. \tag{$\star$}$$

b) Compléter le script suivant. Ne recopier que les lignes à compléter (numéro de ligne compris).

```
1  """
2  Schéma d'Euler pour (S) calculant Lx=[x0...xn] et Ly=[y0...yn]
3  """
4  import numpy as np
5  import matplotlib.pyplot as plt
6  
7  # Constantes
8  n=1000
9  T = 6
10 h = ...                                    # à compléter
11 
12 x0,y0= ...                                 # à compléter
13 
14 Lx,Ly=[x0],[y0]
15 x,y=Lx[-1],Ly[-1]
16 
17 for k in range(...):                       # à compléter
18     ...                                    # à compléter
19     Lx.append(...)                         # à compléter
20     Ly.append(...)                         # à compléter
21 # Liste Lt des instants t0,t1,...,tn
22 Lt = [ .... ]    # liste en compréhension  # à compléter
```

c) À partir de la figure 1, obtenue par le script précédent, commenter l'évolution des quantités $x(t)$ et $y(t)$.

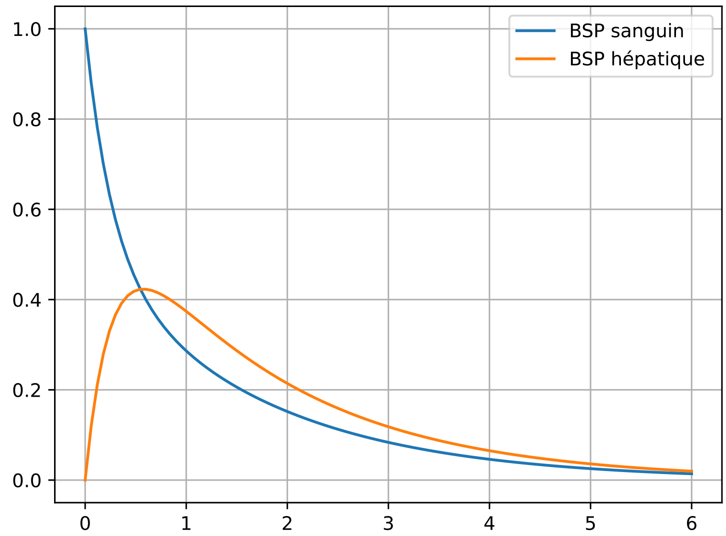


Figure 1 – Cinétique de la b.s.p.entre le sang et le foie dans le modèle (S)

Étude théorique de (S)

6. a) Montrer que la solution x du système (S) est deux fois dérivable sur $\mathbf{R}_+$ et vérifie l'équation différentielle :

$$x'' + 4x' + 2x = 0 \tag{E}$$

b) Résoudre l'équation (E).

c) Donner la valeur de $x'(0)$.

d) En déduire l'expression de $x(t)$ pour tout réel $t \geq 0$.

e) Calculer $x'(t)$ et en déduire l'expression de $y(t)$.

II B Estimation des paramètres du modèle (BSP) par méthode graphique

En pratique, le modèle dépend des coefficients $\lambda_{ij} > 0$ du système différentiel général (BSP), ainsi que du volume sanguin V du patient testé. Dans ce qui suit, on met en évidence une méthode d'estimation de ces 4 à partir de données expérimentales sur un cas concret.

Préliminaires d'analyse

Soit $\alpha_1, \alpha_2, r_1, r_2$ quatre réels strictement positifs tels que $0 < r_1 < r_2$, et c la fonction définie sur $\mathbf{R}_+$ par

$$c(t) = \alpha_1 e^{-r_1 t} + \alpha_2 e^{-r_2 t}.$$

7. a) Calculer un équivalent de $c(t)$ quand $t \to +\infty$.

b) On définit g par : $g(t) = -r_1 t + \ln \alpha_1$. Calculer un équivalent de $d(t) = \ln\big(c(t)\big) - g(t)$ quand $t \to +\infty$.

Étude d'un cas concret

Après avoir injecté à un patient une quantité $x(0) = 0,8$ mg de B.S.P., on mesure à différents instants la concentration du produit dans le sang.

La concentration de B.S.P. sanguin est donnée par $c_s(t) = \dfrac{x(t)}{V}$, tandis que la concentration de B.S.P. dans le foie est donnée par $c_h(t) = \dfrac{y(t)}{V}$, les fonctions x, y étant les solutions de (BSP), et V étant le volume sanguin du patient subissant le test médical.

8. Justifier sans calculs que le couple de fonctions (c_s, c_h) vérifie les équations différentielles de (BSP).

9. De même qu'en **6 a)**, on montre que c_s est solution de l'équation différentielle linéaire à coefficients constants :

$$c_s'' + \alpha c_s' + \beta c_S = 0 \qquad \text{(E')}$$

où $\alpha = \lambda_{21} + \lambda_{12} + \lambda_{02}$ et $\beta = \lambda_{02}\lambda_{21}$.

a) Donner l'équation caractéristique $(\mathrm{E_c})$ associée à (E').

b) Vérifier que le discriminant Δ de $(\mathrm{E_c})$ est :

$$\Delta = (\lambda_{21} - \lambda_{02})^2 + \lambda_{12}^2 + 2\lambda_{12}(\lambda_{02} + \lambda_{21}).$$

Il sera judicieux de poser $a = \lambda_{21} + \lambda_{02}$ et $b = \lambda_{12}$ pour développer Δ.

c) En déduire qu'il existe des réels α_1, α_2, r_1, r_2 qu'on ne demande pas de calculer tels que :

$$\forall t \geq 0 \quad c_s(t) = \frac{x(t)}{V} = \alpha_1 \mathrm{e}^{-r_1 t} + \alpha_2 \mathrm{e}^{-r_2 t} \quad \text{et} \quad 0 < r_1 < r_2.$$

Les données mesurées sur le patient sont les suivantes :

t (mn)	3	6	9	12	15	20	30	40	60
$c_s(t)$ (mg.L^{-1})	0,049	0,020	0,014	0,005	0,004	0,003	0,002	0,002	0,001

Les auteurs de l'étude affirment ensuite qu'en reportant les points de coordonnées $(t, c_s(t))$ sur un graphique (avec échelle logarithmique en ordonnées), la droite interpolant approximativement les quatre derniers points du tracé permet d'estimer les valeurs de α_1 et de r_1 (voir figure 2).

10. a) Justifier cette dernière affirmation à l'aide du résultat de la question **7 b)**.

b) Déduire de la méthode utilisée une manière d'obtenir les valeurs de α_2 et de r_2.

c) En déduire une expression du volume sanguin V en fonction de α_1, α_2 et $x(0)$.

d) Déterminer à l'aide de $c_S'(0)$ l'expression de λ_{21} en fonction de α_1, α_2 et r_1,r_2.

e) À l'aide des relations coefficients-racines, en déduire les expressions de λ_{02} puis λ_{12}.

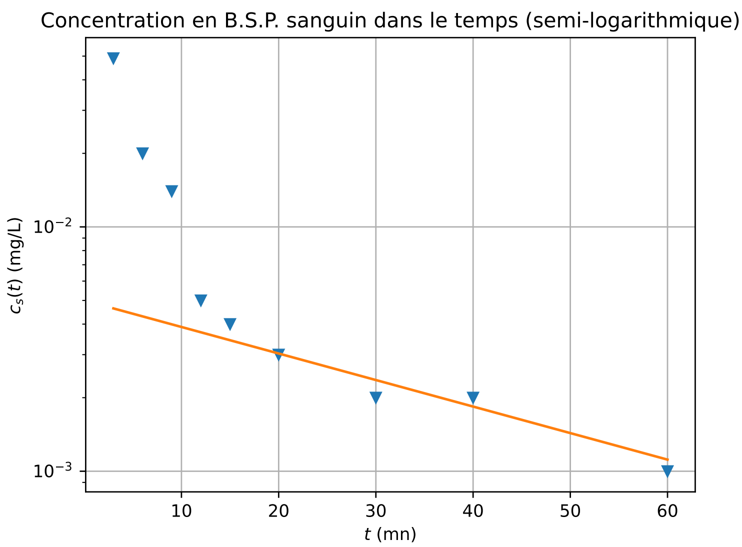


Figure 2 – Mesures de la concentration en b.s.p.sanguin en fonction du temps

III Qualité du transit hépatique

D'un point de vue fonctionnel, on ne peut pas toujours modéliser le foie comme un bloc homogène, il devient plus pertinent de le représenter par un ensemble de n unités fonctionnelles $U_1, \ldots, U_n$ ($n \in \mathbf{N}^\star$). Le transit de la B.S.P. à travers la i-ème unité U_i est décrit à tout instant t par la quantité $y_i(t)$ de B.S.P. dans U_i :

$$\boxed{y_1} \longrightarrow \boxed{y_2} \longrightarrow \boxed{y_3} \longrightarrow \boxed{y_4} \longrightarrow \cdots \longrightarrow \boxed{y_n} \longrightarrow$$

En considérant que la fonction y_1 suit un modèle d'excrétion libre (voir **Partie I**), les équations décrivant le transit de la B.S.P. hépatique sont :

$$\left\{\begin{array}{rcl} y_1(t) & = & \exp(-\lambda t) \\ \dfrac{\mathrm{d}y_2}{\mathrm{d}t} & = & \lambda y_1(t) - \lambda y_2(t) \\ & \vdots & \\ \dfrac{\mathrm{d}y_i}{\mathrm{d}t} & = & \lambda y_{i-1}(t) - \lambda y_i(t) \\ & \vdots & \\ \dfrac{\mathrm{d}y_n}{\mathrm{d}t} & = & \lambda y_{n-1}(t) - \lambda y_n(t) \\ y_i(0) & = & 0 \quad i \in \{2, \ldots, n\} \end{array}\right. \tag{1}$$

où $\lambda > 0$ est un paramètre du modèle, la quantité de B.S.P. hépatique mesurée au début de l'expérience étant fixée à 1.

Résolution explicite du système

11. a) À l'aide de la méthode de la variation de la constante, montrer que pour tout entier $i \in \{2 \dots n\}$:

$$\forall t \geq 0 \quad y_i(t) = \lambda e^{-\lambda t} \int_0^t y_{i-1}(s) e^{\lambda s} \mathrm{d}s = \int_0^t \lambda y_{i-1}(s) e^{\lambda(s-t)} \mathrm{d}s. \tag{2}$$

Indication : on pourra raisonner à partir de l'équation différentielle $y_i' + \lambda y_i = \lambda y_{i-1}$.

b) En déduire par récurrence que :

$$\forall i \in \{1, \dots, n\} \quad \forall t \in \mathbf{R}_+ \quad y_i(t) = \frac{(\lambda t)^{i-1}}{(i-1)!} e^{-\lambda t}. \tag{3}$$

c) En déduire que pour tout entier $i \in \{1 \dots n\}$, y_i est une fonction positive sur $\mathbf{R}_+$.

d) Étudier la limite de $y_i(t)$ quand $t \to +\infty$. Interpréter ce dernier résultat.

Programmation itérative des fonctions y_i

12. a) Simplifier pour tout entier i et tout réel $t > 0$ le quotient $\dfrac{y_{i+1}(t)}{y_i(t)}$.

b) Compléter le script suivant de la fonction `y(i,t)` renvoyant en sortie la valeur de $y_i(t)$, le paramètre λ ayant été fixé à $1/2$.

```python
lamda = 0.5

def y(i,t):
    z = np.exp(-lamda*t)
    if .....:                   # à compléter
        return z
    else:
        for k in range(.....):  # à compléter
            z = ....            # à compléter
    return z
```

Propriétés élémentaires des fonctions y_i

13. La quantité totale de B.S.P. hépatique encore présente à l'instant t est :

$$Q_n(t) = \sum_{i=1}^{n} y_i(t).$$

a) Calculer $Q_n(0)$. Étudier $\lim\limits_{t \to +\infty} Q_n(t)$ et interpréter.

b) Montrer par le calcul que : $\forall t \geq 0 \quad Q_n'(t) = -\lambda y_n(t)$.

On définit une fonction F_n par :

$$F_n(t) = \int_0^t \lambda y_n(s) \mathrm{d}s.$$

c) Déduire de ce qui précède une relation simple entre $Q_n(t)$ et $F_n(t)$ valable pour tout réel t positif.

d) Pourquoi $F_n(t)$ s'interprète comme la quantité de B.S.P. excrétée par le foie jusqu'à la date t ?

e) Que renvoie la fonction `mystere` ci-dessous ? Justifier.

```
def mystere(n,t):
    S,N = 0,100
    h = t/N
    for k in range(N):
        S+= h*y(n,h)
    return lamda*S
```

Étude d'une suite implicite

Un indicateur de la qualité du transit hépatique est la valeur de l'entier n du modèle (1). On obtient une mesure indirecte de cet entier n par le temps nécessaire pour que 50% de la B.S.P. hépatique initiale ait été excrétée par le foie. On s'intéresse donc à l'équation :

$$Q_n(t) = \frac{1}{2}. \qquad (E_n)$$

14. a) Montrer que pour tout entier $n \geq 1$, l'équation (E_n) admet une unique solution $t_n \geq 0$.

b) Résoudre l'équation (E_1) (on exprimera t_1 en fonction de λ).

c) Compléter le script de la fonction `temps(n,a,b)` suivante, qui permet de calculer par dichotomie sur un segment $[a, b]$ une valeur approchée de t_n à la précision `eps`. On suppose que la fonction `Q(n,t)` calculant $Q_n(t)$ est déjà implémentée :

```
def temps(n,a,b):
    eps=0.1
    ak,bk = a,b
    while .......    # à compléter
        ck = ....    # à compléter
        if ......    # à compléter
            ak=ck
        else:
            bk=ck
    return ......    # à compléter
```

15. a) Donner le signe de $Q_{n+1}(t_n) - \frac{1}{2}$.

b) En déduire que la suite (t_n) est croissante.

16. Dans cette question on souhaite prouver que la suite (t_n) tend vers $+\infty$. Pour cela, on fixe un réel T strictement positif, et on note $\rho_T = 1 - e^{-\lambda T}$.

a) Justifier que pour tout entier $n \geq 1$, la fonction y_n est bornée sur $[0, T]$. Ainsi, pour tout entier $n \geq 1$, le réel $M_n = \sup\limits_{t\in[0,T]} y_n(t)$ est bien défini.

b) Montrer à l'aide de la relation (2) que : $\forall t \in [0, T] \quad y_{n+1}(t) \leq M_n \rho_T$.

c) En déduire que : $\forall n \geq 1 \quad M_{n+1} \leq \rho_T M_n$, puis que $M_n \leq \rho_T^{n-1}$.

d) Montrer que : $\forall n \geq 1 \quad F_n(T) \leq \lambda T \rho_T^{n-1}$, puis que $Q_n(T) \geq 1 - \lambda T \rho_T^{n-1}$.

e) En déduire que pour n assez grand $t_n > T$.

f) Conclure quant à la limite de la suite (t_n).

17. Conjecturer un équivalent de t_n en admettant que l'interprétation du paramètre $\dfrac{1}{\lambda}$ en question **4 d)** de la **partie I** reste valable si l'équation différentielle (L) est non homogène. On pourra vérifier la pertinence de la conjecture à l'aide du graphique de la figure 3.

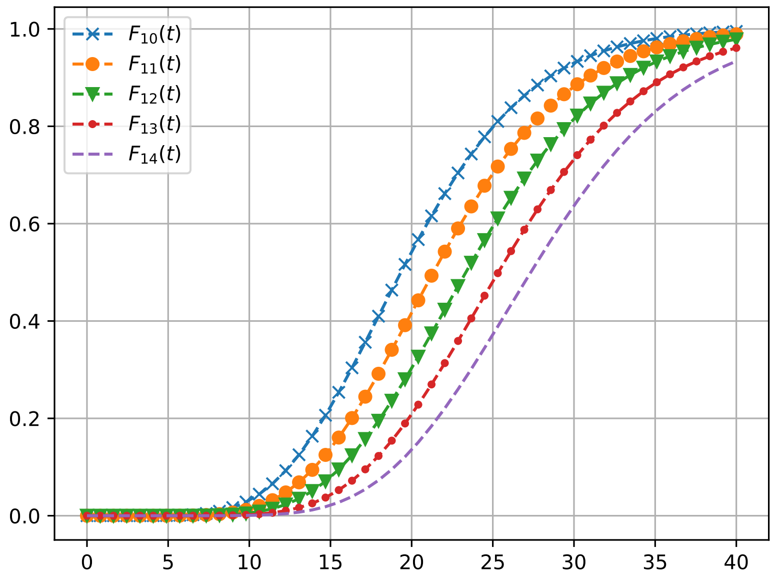


Figure 3 – Courbes des fonctions F_n pour $10 \leq n \leq 14$, $\lambda = 1/2$

18. Expliquer l'intérêt du script suivant :

```python
a,b,n=0,1,20
while (Q(n,a)-0.5)*(Q(n,b)-0.5)>0:
    a,b=b,b+2*(b-a)
temps(n,a,b)
```

— Fin du sujet —