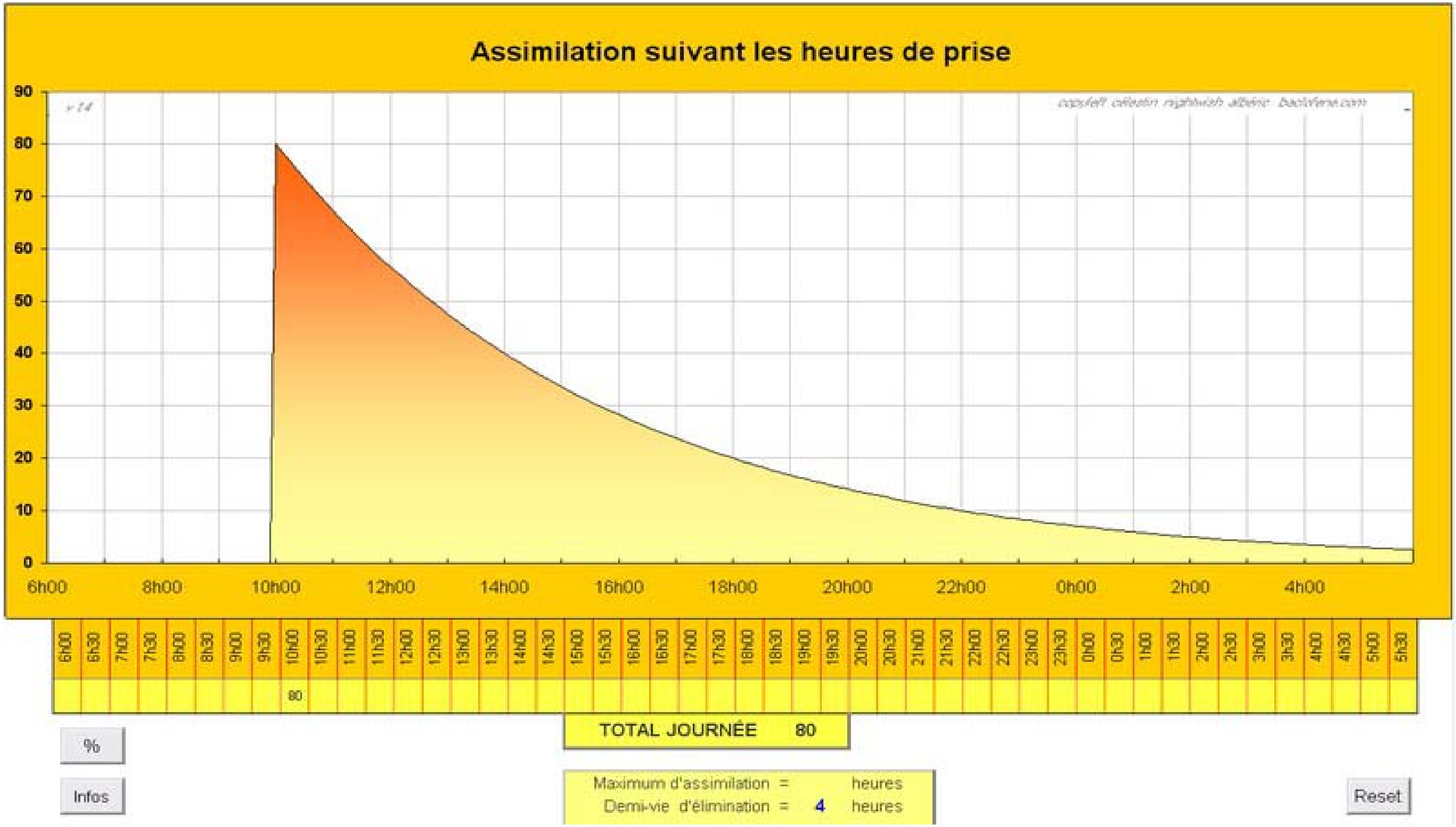
INTRODUCTION (incompréhensible pour l'instant...)

L'assimilation d'une substance par le corps humain se modélise à l'aide de membranes semi-perméables qui laissent fluctuer les concentrations de la substance par entropie.
La mesure est effectuée entre les deux membranes : par l'une arrive la substance, et par l'autre elle est éliminée.

1°/ CALCUL DE L'ÉLIMINATION

L'élimination d'un produit dans le corps humain se modélise ainsi : sur une période de temps donnée, les organes éliminent la moitié de la dose initiale.



Pour construire la courbe ci-dessus, il a fallu découper la journée en intervalles de temps.

D'un point de vue visuel, ces intervalles devaient être assez petits pour éviter que la courbe présente des "créneaux."
Comme la largeur standard d'Excel est de 256 colonnes, le plus simple a été de découper les 24 heures en 240 parties. Chaque partie dure 6 mn.

Ci-dessus, la durée de demi-vie est de 4 heures.
Si on prend une dose de 80 mg à 10 h du matin, il s'ensuit que 4 heures plus tard il n'en reste que la moitié soit 40 mg.
Si on prend une dose de 80 mg à 10 h du matin, il s'ensuit que 12 heures après, soit 3 demi-vies, il reste : 80 / 2 / 2 / 2 = 10 mg

Ou encore suivant la notation mathématique : $80 \text{ mg} \times ½ \times ½ \times ½ = 80 \text{ mg} \times ½^{3}$

Une demi-vie vaut 4 heures, soit 40 intervalles ; les 3 demi-vies valent 12 heures, soit 120 intervalles.

En reprenant la formule ci-dessus : $80 \text{ mg} \times ½^{3} \iff 80 \text{ mg} \times ½^{120 / 40}$

En utilisant les propriétés de la fonction puissance (notée ^), on développe : 80 mg × ½ ^ (120 / 40) = 80 mg × ½ ^ (1/40 × 120)
= 80 mg × ½ ^ 1/40 ^ 120

Pour rendre la formule lisible, on pose : $\mathbf{k_e = ½^{1/40}}$
Pour les 3 demi-vies soit 120 intervalles, le développement devient donc : 80 mg × ½ ^ 1/40 ^ 120 **=** $\mathbf{80 \text{ mg} \times k_e^{120}}$

En reprenant une notation habituelle, cela signifie qu'il faut multiplier 120 fois 80 mg par k_e : $80 \text{ mg} \times k_e \times k_e \times k_e \times k_e \times k_e \times \ldots$

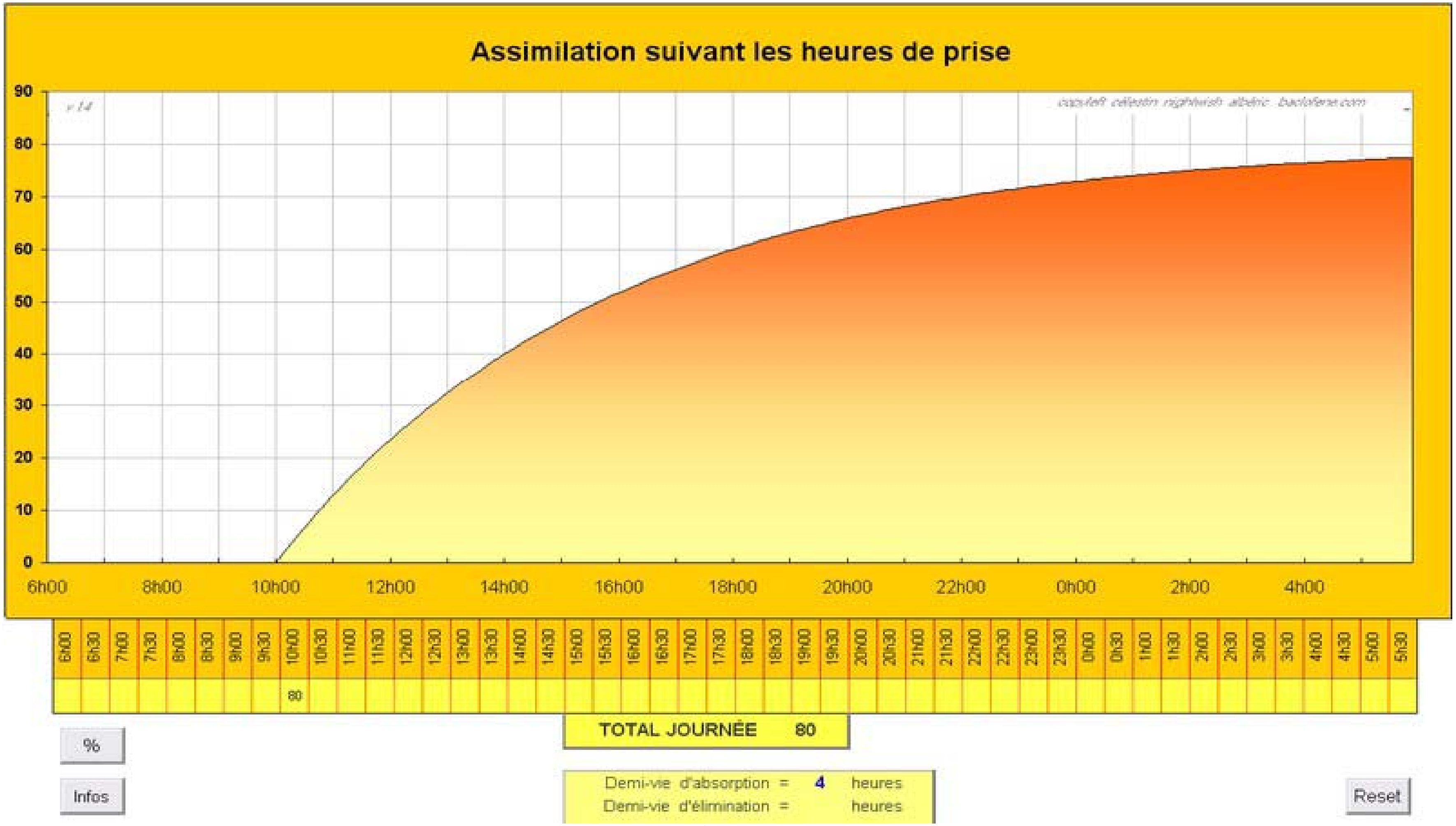
Conséquence pratique : pour construire le graphique sur les 120 cellules qui constituent les 3 demi-vies, il suffit de prendre la cellule précédente "à gauche", depuis la valeur de départ de 80 mg, et de la multiplier par k_e, cellule après cellule.
Arrivé au terme des 120 cellules, le calcul est effectué. De plus, les valeurs intermédiaires sont elles aussi obtenues *(cette affirmation mériterait une démonstration, simplement en étudiant la relation précise de 2 cellules adjacentes.)*

Conséquence générale : pour construire le graphique, il suffit de prendre la cellule précédente "à gauche" et de la multiplier par k_e
À n'importe quel moment, on peut ajouter l'absorption d'une dose.

NOTES
• le contenu de la cellule 1 est 80 mg , celui de la cellule 2 est $80 \text{ mg} \times k_e$ et celui de la cellule n est $80 \text{ mg} \times k_e^{n-1}$
• pour qu'il n'y ait pas d'élimination, il faut $k_e = 1$

2°/ CALCUL DE L'ABSORPTION

L'absorption est modélisée de la même manière que l'élimination, par demi-vies : sur une période donnée, l'organisme absorbe la moitié de la dose qui reste en ingestion.



Elle est symétrique à la courbe précédente : à demi-vies identiques, en faisant la somme en tout point des 2 courbes, on obtient la valeur de la dose d'origine, ici 80.

La demi-vie est de 4 heures : si on prend une dose de 80 mg à 10 h, on en a absorbé la moitié soit 40 mg, à 14 h.
12 heures après à 22 h, soit après 3 demi-vies, on en a absorbé 40 + 20 + 10 = 70 mg

C'est à dire $80 / 2 + 80 / 2 / 2 + 80 / 2 / 2 / 2$

$$= 80 \times (1/2 + 1/2/2 + 1/2/2/2)$$
$$= 80 \times (4/8 + 2/8 + 1/8)$$
$$= 80 \times [(4 + 2 + 1) / 8]$$
$$= 80 \times [(2^3 - 1) / 2^3]$$
$$= 80 \times [2^3 / 2^3 - 1/2^3]$$

$= 80 \times [\ 1 - ½^3\ ]$

4 heures valent 40 intervalles et 12 heures 120 : $= 80 \times (\ 1 - ½^{120/40}\ )$

Comme précédemment on pose **$k_a = ½^{1/40}$** $=$ **$80 \times (\ 1 - k_a^{120}\ )$**

Ainsi on obtient la valeur de la courbe en chaque point.
Par contre, on ne peut pas déduire directement une valeur de sa valeur précédente, c'est à dire de la cellule précédente "à gauche".
Or en cas de plusieurs prises dans la journée, on en serait réduit à calculer la courbe de chaque prise, puis à toutes les additionner.
Mais il y a moyen de contourner cet obstacle comme suit.

Le problème est donc de calculer $1 - k_a^{n+1}$ à partir de la valeur précédente $1 - k_a^n$

C'est tout simple : il suffit d'additionner $1 - k_a^n + k_a^n - k_a^{n+1}$

Ou encore écrit différemment : $1 - k_a^n +$ **$[\ k_a^n \times (1 - k_a)\ ]$**

k_a^n est facile à connaître ; en outre il se déduira de la cellule qui le précède. Quant à $1 - k_a$, c'est un terme constant.

Il faudra cependant prévoir une ligne supplémentaire pour le calcul des valeurs k_a^n

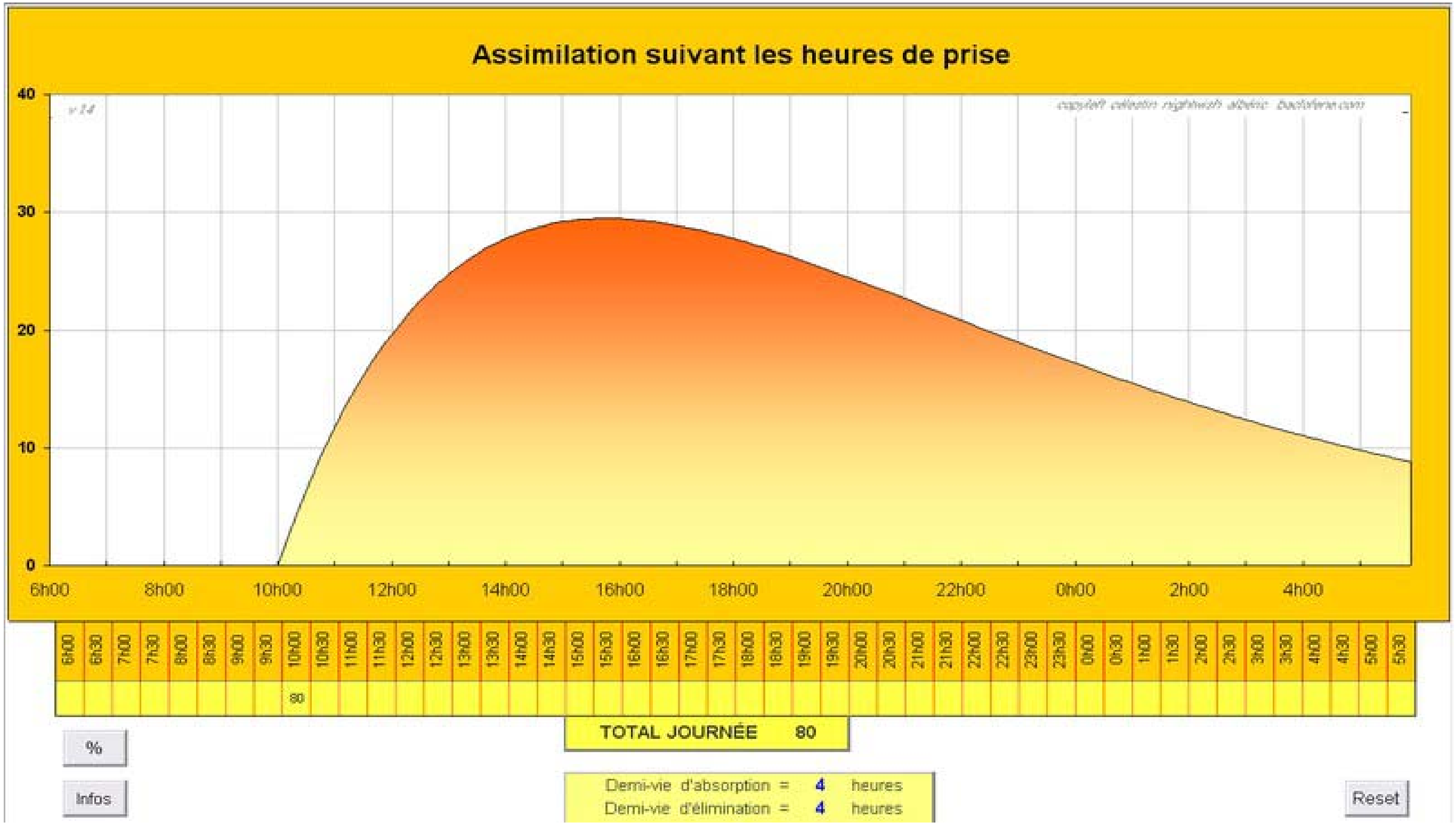
Conséquence générale : pour construire le graphique, il suffit de prendre la cellule précédente et de lui additionner $[\ k_a^n \times (\ 1 - k_a\ )\ ]$
Sur une ligne à part, la valeur k_a^n se déduira de la valeur de la cellule la précédant, qu'il suffira de multiplier par k_a

NOTES

- Le contenu de la cellule 1 est 80 mg × (1 - k_a) et celui de la cellule n est 80 mg × (1 – k_a^n)
- Pour une absorption immédiate, il faut une demi-vie nulle, c'est à dire finalement $k_a = 0$

Pour aller plus loin ? *(Non développé)*

3°/ ABSORPTION ET ÉLIMINATION



En notation mathématique, c'est une fonction de type **y = ?**

On peut étudier comment les y de la courbe varient en étudiant leurs relations cellule après cellule.

Tout d'abord pour alléger les écritures, on pose $\mathbf{Q = 1 - k_a}$

Pour passer d'une cellule à l'autre, d'après vu précédemment, on a $\mathbf{y_n = y_{n-1} \times k_e}$ *(élimination)* $\mathbf{+ Q.k_a^{n-1}}$ *(absorption)*

La cellule initiale est la cellule d'indice 1. Comme la précédente est nulle, elle a pour valeur d'après l'algorithme : $0 \times K_e + Q.k_a^0 = Q$

Le contenu de la cellule d'indice 2 va être : $Q \times k_e + Q.k_a^1$

Le contenu de la cellule d'indice 3 va être : $[Q.k_e + Q.k_a] \times k_e + Q.k_a^2 = Q.k_e^{\mathbf{2}} + Q.k_e.k_a + Q.k_a^{\mathbf{2}}$

Le contenu de la cellule d'indice 4 : $[Q.k_e^2 + Q.k_e.k_a + Q.k_a^2] \times k_e + Q.k_a^3 = Q.k_e^3 + Q.k_e^2.k_a + Q.k_e.k_a^2 + Q.k_a^3$

D'une manière générale, le contenu de la cellule n+1 va être :

$$Q \times [k_e^n.k_a^0 + k_e^{n-1}.k_a^1 + k_e^{n-2}.k_a^2 + (,,,) + k_e^{n-i}.k_a^i + (\ldots) + k_e^1.k_a^{n-1} + k_e^0.k_a^n]$$

Astuce : la formule de la somme S des termes en $k_e^{n-i}.k_a^i$ va s'allèger en soustrayant : $S \times k_e / k_a - S$

Le premier terme de cette nouvelle série $S \times k_e / k_a$ s'écrit : $k_e / k_a \times k_e^n.k_a^0 = k_e^{n+1}.k_a^{-1}$ et il suffit alors de traiter tous les termes :

$$\begin{array}{rcl} S \times k_e / k_a & = & k_e^{n+1}.k_a^{-1} + k_e^n.k_a^0 + k_e^{n-1}.k_a^1 + k_e^{n-2}.k_a^2 + (,,,) + k_e^{n-i}.k_a^i + (\ldots) + k_e^1.k_a^{n-1} \\ - \quad S & = & - k_e^n.k_a^0 - k_e^{n-1}.k_a^1 - k_e^{n-2}.k_a^2 - (,,,) - k_e^{n-i}.k_a^i - (\ldots) - k_e^1.k_a^{n-1} - k_e^0.k_a^n \\ \hline (S \times k_e / k_a) - S & = & k_e^{n+1}.k_a^{-1} + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 - k_e^0.k_a^n \end{array}$$

$$S \times (k_e / k_a - 1) = k_e^{n+1}.k_a^{-1} - k_e^0.k_a^n$$

Comme $k_a^{-1} = 1/k_a$ et $k_e^0 = 1$ et en multipliant le dernier terme par k_a / k_a *(= 1)* , on obtient

$$S \times (k_e / k_a - 1) = k_e^{n+1} / k_a - k_a^{n+1} / k_a$$

$$S \times (k_e / k_a - 1) = \frac{k_e^{n+1} - k_a^{n+1}}{k_a}$$

$$S = \frac{k_e^{n+1} - k_a^{n+1}}{k_a \times (k_e / k_a - 1)}$$

$$S = \frac{k_e^{n+1} - k_a^{n+1}}{k_e - k_a}$$

Le produit Q × S donne donc le contenu de la cellule de rang n et s'écrit : $\mathbf{(1 - k_a) \times \dfrac{k_e^n - k_a^n}{k_e - k_a}}$ avec k_e <> k_a

Vérifications de certaines valeurs de base :

- en absorption immédiate, $k_a = 0$ et après simplifications, on retrouve bien la valeur k_e^{n-1} dans la cellule de rang n
- sans élimination, $k_e = 1$ et après simplifications, on retrouve bien la valeur $1 - k_a^n$ dans la cellule de rang n.

4°/ RECHERCHE DU TEMPS DE MAXIMUM D'IMPRÉGNATION

Préalables

Il est facile de mesurer la demi-vie d'élimination d'un médicament par un organisme : on considère que par injection, la dose maximale est atteinte immédiatement. Il suffit alors de mesurer les concentrations du produit injecté, par exemple dans le sang, au fur et à mesure que le temps s'écoule.

En cas d'absorption du produit par voie buccale (per os), comme il n'est pas possible d'empêcher un organisme d'éliminer, on mesure comment évolue la concentration, ce qui permet de connaître le temps écoulé pour atteindre un maximum d'absoption.
Mais ce temps écoulé ne nous renseignera qu'indirectement sur la demi-vie d'absorption.
Dans l'exemple précédent, avec des demi-vies égale à 4 heures, on découvre que le maximum d'absorption se situe un peu moins de 6 heures après ingestion. Comment le retrouver avec les calculs ?
Ou encore, si l'on a constaté un temps de 3 heures pour atteindre le maximum d'absorption, et connaissant le temps de demi-vie d'élimination, comment retrouver le temps de demi-vie d'absoprtion qui permet d'atteindre ce résultat ?
C'est à dire : quel k_a permet d'obtenir un maximum après 3 heures ?

Tout d'abord la méthode : **le moment du maximum se retrouve grâce à la fonction dérivée, qui s'annule et change de signe.**

Exposer le développement de cette dérivation serait long et fastidieux.

$$f'(n) = \frac{k_e^n.\ln(k_e) - k_a^n.\ln(k_a)}{k_e - k_a} \quad \text{avec } k_e <> k_a$$

Après consultation d'Internet et adaptation, la fonction f ' s'annule au rang :

$$n_{max} = \frac{\ln[-\ln(k_e)] - \ln[-\ln(k_a)]}{\ln(k_a) - \ln(k_e)} \quad \Rightarrow \quad f'(n) = 0$$

http://cinet.chim.pagesperso-orange.fr/cours/chap5.html *avec une fonction intégrée ; on y soupçonne une erreur de signe.*

On cherche donc quelle valeur de k_a permet d'obtenir le maximum de la fonction, c'est à dire qui annule la fonction dérivée ci-dessus, à l'instant n_{max} fixé à l'avance. L'auteur s'est révélé incapable de la trouver de façon analytique.

La solution a été d'utiliser le calcul itératif d'Excel, pour essayer différentes valeurs de k_a jusqu'à approcher peu à peu au mieux celle qui va bien.

Ces calculs s'effectuent sur une feuille à part, appelée "Dérivée." Pour y accéder, il faut l'afficher par le menu format.

5°/ L'APPROCHE PAS À PAS DE LA VALEUR DE k_{a_max}

Dans la suite de cette section, **la notation n va être remplacée par une notation T pour les valeurs de temps.**
Il est également introduit : **$K = 1 / k_a$** *(Sur la feuille de calcul, ce K est appelé Abs)*

Le problème est le suivant : on fixe un "temps du maximum d'absorption" T_{max} . Il faut trouver la valeur K_{max} qui annule la dérivée à cet instant T_{max}.

Les calculs vont se faire dans cet ordre :
1°/ on pose un coeficient K_{essai} de départ
2°/ on calcule le T_{essai} qui y correspond
3°/ on tire partie de la différence $T_{max} - T_{essai}$ pour aller corriger le coefficient K_{essai} en proportion ; puis on réessaye.

Tout le souci réside dans "corriger en proportion", car la corrélation ne répond pas à une équation linéaire. Elle fait intervenir des log à différentes puissances. L'auteur s'est borné à rechercher l'algorithme de recherche directement sur la feuille Excel, peu à peu par petites corrections, pour finalement obtenir un résultat convenable, c'est à dire qui converge d'une part, suffisamment rapidement d'autre part. De la sorte, tout est rapidement devenu incompréhensible.
Par empilement de correctifs successifs divers, la corrélation entre le ΔT et le ΔK est donc devenue fonctionnelle et son détail est le suivant :

Une "sensibilité" en fonction des temps d'absorption et d'élimination T_{max} et T_e est établie ainsi : $\mathbf{S = 1 / T_{max}^2 \times [\ln (T_e) / \ln(T_{max})]^q}$
avec $q = 2$ pour $T_{max} < 20$ et $q = 3$ pour $T_{max} >= 20$

Puis on multiplie le ΔT par cette sensibilité pour obtenir la variation ΔK du K d'essai : $\mathbf{\Delta K = (T_{max} - T_{essai}) \times S}$

Il suffit alors d'incrémenter $\mathbf{K_{essai} = K_{essai} + \Delta K}$ pour obtenir une nouvelle valeur de K_{essai}.
Ainsi peu à peu, K_{essai} converge vers le K_{max} recherché, c'est à dire celui qui annule la dérivée au temps T_{max}

Pour accélérer la convergence au cas où $T_{essai} << T_{max}$.
Un T_{as} servant à l'élaboration de S est calculé en fonction de T_{max} et T_{essai} comme suit : $T_{as} = [1/2 \times T_{essai} + T_{max}] / 1{,}5$.
Ce T_{as} remplace T_{max} dans le calcul de la sensiblilité S.

Au début, il faut également fixer une première valeur de K_{essai} , qui soit supérieure à 1 *(car $k_a = ½^{1 / Tmax} < 1$ et $K = 1/ k_a$ donc > 1)*

D'expérience, une valeur proche de 1 est le plus judicieux, par exemple $K_{1er\_essai} = 1{,}001$. Cela permet de se sortir le plus rapidement des cas les plus épineux pour l'algorithme, où $T_{max} >> T_e$

Cependant pour aller au plus vite, il a été finalement élaboré un tableau des valeurs usuelles des K_{max} , qui permet de piocher en un premier temps une valeur nettement approchée ; et aussi d'éliminer plus facilement les cas où l'algorithme est dépassé.

Au regard de la complexité de la solution et de ses limites, il pourra s'avérer fructueux de découvrir une véritable dichotomie issu de bases analytiques et à partir des fonctions intégrales.

6°/ L'ASSIMILATION À CHAQUE INSTANT

6.1°/ L'incorporation des différentes doses en cours de journée

On connaît à présent la formule qui donne le devenir d'une dose au cours du temps, que deviennent plusieurs doses prises à différents moments ?

Raisonnons par l'exemple : une dose $\mathbf{D_0}$ est prise au **temps 0**, puis une autre **dose $\mathbf{D_5}$** est prise au **temps 5**.

Au **temps 8**, les doses se conjuguent ainsi : $$(1 - k_a) \times \frac{\mathbf{k_e^8 - k_a^8}}{k_e - k_a} \times \mathbf{D_0} \quad + \quad (1 - k_a) \times \frac{\mathbf{k_e^3 - k_a^3}}{k_e - k_a} \times \mathbf{D_5}$$

C'est à dire : $$\frac{1 - k_a}{k_e - k_a} \times \left[\ \mathbf{k_e^8.D_0 + k_e^3.D_5 \;-\; (k_a^8.D_0 + k_a^3.D_5)}\ \right]$$

Or pour arriver à ce résultat pour chacun des 2 coefficients k, on s'aperçoit qu'il suffit à chaque rang n d'**additionner la dose $\mathbf{D_n}$ et multplier par k.**

rang :	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
dose :	$\mathbf{D_0}$					$\mathbf{D_5}$			
	D_0 =>	$k.D_0$ =>	$k^2.D_0$ =>	$k^3.D_0$ =>	$k^4.D_0$ =>	$k^5.D_0 + D_5$ =>	$k^6.D_0 + k.D_5$ =>	$k^7.D_0 + k^2.D_5$ =>	$k^8.D_0 + k^3.D_5$

Pour obtenir les valeurs d'assimilation à chaque instant, il suffira donc de prévoir une ligne pour calculer les $\mathbf{k_e.D_n}$ et une ligne pour les $\mathbf{k_a.D_n}$,
puis prévoir une 3e ligne où on les soustraira l'une de l'autre, différence qu'on multipliera par $\mathbf{(1 - k_a)\ /\ (k_e - k_a)}$

de ka en lui additionnant un iota. Excel est suffisamment puissant pour ce iota soit insignifiant, mais qu'il évite la division par zéro en ne perturbant pas la suite de calculs.

6.2°/ Un problème de précision

En calculant ainsi les valeurs pas à pas, s'il n'y a pas suffisamment de pas, on s'expose à un risque de mauvaise précision des résultats obtenus, comparées à ceux des fonctions intégrales. Pour palier à ce risque, il suffit d'augmenter le nombre d'intervalles de calculs.
Excel limite à 256 cellules la largeur d'une feuille ; le graphique en utilise 240 pour décrire les 24 heures d'une journée, soit 10 par heure.
La solution pour introduire des calculs intermédiaires consiste à intercaler des "intervalles virtuels" entre chaque cellule.
Ces intervalles virtuels sont matérialisés sous la forme d'une puissance p qui vient multiplier chacun des 240 intervalles normaux.

Les coefficients k auront donc pour valeur : $\frac{1}{2}^{\text{nbre heures de demi-vie} \times 10 \text{ intervalles} \times p}$

Après étude, il a été retenu une échelle variable pour les valeurs de p ; l'exposant complet va devenir :

de 0,10 à 0,49 h.	× 10 intervalles	× **p = 500**	=>	de 500 à 2 499
de 0,5 à 2,49 h.	× 10 intervalles	× **p = 100**	=>	de 500 à 2 499
de 2,5 à 4,8 h.	× 10 intervalles	× **p = 50**	=>	de 1 250 à 2 400
de 4,9 à 12,0 h.	× 10 intervalles	× **p = 20**	=>	de 961 à 2 400
de 12,1 à 24,0 h.	× 10 intervalles	× **p = 10**	=>	de 1 201 à 2 400
de 24,1 à 120 h.	× 10 intervalles	× **p = 2**	=>	de 481 à 2 400
> 120 h.	× 10 intervalles	× **p = 1**	=>	de 1 201 et +

Il est préalablement construit un tableau qui donne les valeurs de k_a en fonction des demi-vies, de 100 à 2 400. Jusqu'à 240 heures de demi-vie, la recherche du k_a pourra donc commencer à partir une valeur tirée du tableau *(car 240 × 10 intervalles × p=1 => 2 400)*

7°/ LA RÉALISATION DU GRAPHIQUE

La recherche de la puissance p s'effectue en première colonne, à la ligne 21.

Elle tient compte des valeurs de temps indiquées pour l'absorption et l'élimination reportées ligne 19 et 20, et se réfère à un tableau développé de la ligne 10 à la ligne 17, toujours dans cette 1re colonne.

On peut alors rechercher le k_a correspondant, sur la 2e feuille appelée "Dérivée" et masquée, en 2 étapes :

• 1re étape : on détecte si les valeurs de temps d'absorption et d'élimination ont changé, en tenant compte de la différence entre deux cellules qui se
. comportent à peu près comme dans l'exemple donné dans l'appendice sur le caclul itératif.
À cette étape, les cellules Abs1 et Abs2 prennent pour valeur celle de première approximation, lue dans le tableau.

• 2e étape : après 2 ou 3 itérations quand les 2 cellules précédentes sont à peu près égales, on se met à calculer : **Abs1 = Abs2 + Δ Abs**
et Abs2 = Abs1 + Δ Abs

Il s'ensuit que les 2 valeurs Abs1 et Abs2 convergent l'une vers l'autre, jusqu'à une valeur approchée où elle sont considérées comme égales.
La sensibilité de l'approche est fixée dans les options du calcul itératif par un "Écart maximal", dont l'auteur ignore à quelles valeurs Excel l'applique.
Cet Écart maximal est fixé à 0,01 pour que cela donne des résultats corrects et suffisamment rapides.

Pour finir, à partir de Abs on déduit k_a qui en est l'inverse.

Ensuite viennent les calculs des valeurs pour la construction du graphiquesur la feuille "posologie", à partir de la 3e colonne.

Les différentes lignes sont :
Ligne 21 : $k_a^{n.p}$ + dose de l'instant
Ligne 22 : $k_e^{n.p}$ + dose de l'instant

Ligne 23 : la formule générale qui donne la valeur d'assimilation au rang de la cellule

Ligne 24 : une valeur en absolu (donc la précédente), ou bien relative en % du total absorbé sur la journée.

En colonne 2 sont reportées les dernières valeurs de la journée, pour que la journée en cours tienne compte des journées précédentes, par itérations.
Il est ajouté 2 colonnes surnuméraires, pour comparaison avec la première valeur. Cette comparaison servira à détecter la longueur attendue du calcul pour, s'il s'avère long, afficher un message. L'apparition de ce message sera décidé par un calcul compliqué en 1re colonne des lignes 32, 35 et 36.

Ce sont donc les valeurs de la ligne 24 qui serviront à tracer le graphique.

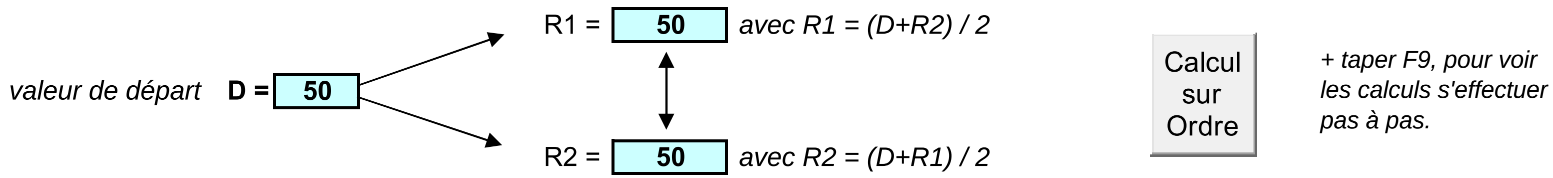
La gestion des options, exceptions et erreurs ne sera pas détaillée.

APPENDICE : LE CALCUL ITÉRATIF

Le calcul itératif permet d'autoriser les calculs malgré la présence de "références circulaires."

Il se décide par le menu <Outils> <Options>   onglet <Calcul>   puis cocher la case <Itérations>

Exemple de référence circulaire : 2 cellules calculent leur résultat en fonction l'une de l'autre.
Grâce au calcul itératif, les calculs vont pouvoir s'effectuer quand même.



On entre une valeur de départ D et Excel calcule "en boucle" les résultats approchés de R1 et R2.   Faire varier cette valeur de départ pour essayer.

Pour "voir" les calculs s'effectuer l'un après l'autre, cliquer sur le bouton "Calcul sur Ordre", changer la valeur de départ, puis taper F9 pour déclencher chaque calcul.
Revenir au calcul itératif normal en re-cliquant sur le bouton.

Ce calcul itératif sert particulièrement à deux choses sur la feuille :

1°/ sur le graphique, à "reboucler" les valeurs d'imprégnation de fin de journée en début de journée.
2°/ et bien sûr sur la feuille "dérivée", à calculer pas à pas le coefficient $K_{max,}$ appelé Abs sur la feuille.