
UN EXEMPLE DE DEMARCHE SCIENTIFIQUE

Dominique BARBOLOSI
Université Paul Cézanne

Résumé : Dans cet article nous plaidons pour réhabiliter les méthodes heuristiques et expérimentales dans nos enseignements, ainsi que l'utilisation préalable de problématiques concrètes afin de motiver l'introduction et l'étude de concepts théoriques. Plus particulièrement, nous présentons une expérience réalisée avec des élèves de terminale S, dans le cadre de stages « Hippocampe », au cours desquels nous avons initié les élèves à la modélisation mathématique, et leur avons montré comment une telle démarche peut s'avérer essentielle afin d'apporter des réponses à des questions issues du domaine médical.

1. Motiver notre enseignement des mathématiques : réflexions et exemples

Dans la postface de son livre de géométrie [GA], Pierre Gabriel écrit « La formation des mathématiciens est régie aujourd'hui par une volonté d'abstraction et procède fréquemment du général au particulier. La méthode a ses avantages, elle renforce la puissance de réflexion et évite les répétitions lassantes. Mais elle place la charrue avant les bœufs, parce que l'abstraction vit d'exemples que l'élève ignore ou connaît mal. Le succès ne sourit qu'aux bienheureux qui savent trouver seuls le chemin de l'abstrait vers le concret. »

Cette réflexion de Pierre Gabriel devrait nous faire réfléchir sur notre manière d'enseigner et contient peut-être un élément de

réponse important sur une question récurrente ces dernières années : d'où vient la désaffection croissante des étudiants pour l'étude des mathématiques ?

Avant d'entrer dans le vif du sujet, commençons par illustrer ce qui vient d'être dit par deux exemples issus directement de nos enseignements.

1.1 Sur l'introduction de la géométrie projective

Considérons le problème de géométrie élémentaire suivant : Soient deux droites du plan D_1 et D_2 sécantes en O et A un point n'appartenant à aucune de ces deux droites. Soient deux droites quelconque D et D' passant par A , avec D qui rencontre respectivement D_1 et D_2 en A' et B' et D' qui rencontre respecti-

UN EXEMPLE DE DEMARCHE SCIENTIFIQUE

Naissance de la géométrie projective

vement D_1 et D_2 en A'' et B'' (voir fig.1). Il s'agit de montrer que l'ensemble des points d'intersections $C', C'', \dots$ des droites telles que $(A'B'')$ et $(A''B')$ sont alignés avec O sur une droite Δ .

Bien sûr, on peut donner à ce problème une solution dans le cadre de la géométrie élémentaire, néanmoins une analyse heuristique de celui-ci permet de faire comprendre à la fois l'origine et l'efficacité de la géométrie projective.

En effet, il est assez simple d'imaginer que deux droites parallèles se coupent à l'infini, c'est d'ailleurs empiriquement observable lorsqu'on regarde le prolongement de deux rails au loin, à «l'infini»! Ainsi, il n'est pas difficile de concevoir la configuration initiale (fig.1), n'est autre qu'une vision «à l'infini» de la configuration donnée à la figure (fig.2).

Or, dans la configuration (fig.2) il vient immédiatement que les droites D_1 et D_2 et la droite Δ sont parallèles et donc se coupent à l'infini en un point qui n'est autre que O dans la configuration initiale.

Un tel exemple présente au moins deux avantages : d'une part il illustre comment à partir d'une problématique un nouveau concept prend naissance, d'autre part il motive la nécessité de légaliser le raisonnement heuristique introductif précédent, autrement dit de donner une construction rigoureuse d'un espace projectif à partir d'un espace affine donné. Combien d'étudiants à qui on a introduit les espaces projectifs de manière abstraite, au détour d'un cours de géométrie différentielle ou de topologie algébrique, sont-ils capables

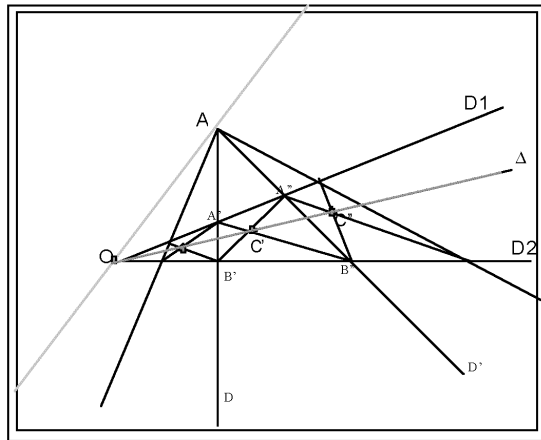


Figure 1 – Configuration initiale

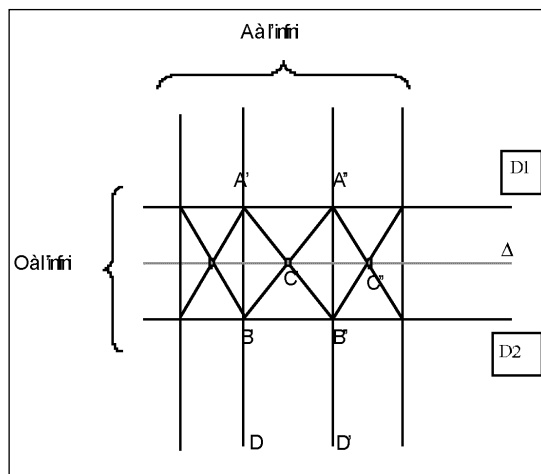


Figure 2 – Vision projective de la configuration initiale

de faire le lien avec la géométrie projective élémentaire ? De ma propre expérience, je pense qu'il y en a très peu et qu'ils appartiennent à la catégorie des rares bienheureux qui ont su faire d'eux-mêmes le retour de l'abstrait vers le concret...

1.2 Sur les polynômes de Bernstein

Un grand classique est le problème qui consiste à prouver que les polynômes de Bernstein définis par

$$P_n(x) = \sum_{k=0}^n f\left(\frac{k}{n}\right) C_n^k x^k (1-x)^{n-k} \quad (\text{Bern})$$

convergent uniformément sur $[0, 1]$ vers la fonction continue f .

Habituellement les polynômes (Bern) sont sortis du "chapeau" et l'exercice proposé est un pilotage sans visibilité qui consiste alors à répondre à une suite de questions très techniques qui conduit pas à pas à la majoration

$$|P_n(x) - f(x)| < \varepsilon$$

pour tout $x \in [0, 1]$.

Dans le meilleur des cas, l'énoncé proposé fait ressortir, à juste titre, le caractère probabiliste du problème selon l'idée originale de S. Bernstein [BE] et fait remarquer que $P_n(x)$ n'est autre que l'espérance de la variable aléatoire $f(S_n/n)$ où S_n est définie

$$S_n = X_1 + X_2 + \dots + X_n$$

avec chaque X_i ($i = 1, 2, \dots, n$), qui est une variable aléatoire de Bernoulli de paramètre x (il suffit de remarquer que S_n suit une loi binomiale de paramètre x et l'application du théorème de transfert donne que $E(f(S_n/n)) =$

$$P_n(x) = \sum_{k=0}^n f\left(\frac{k}{n}\right) C_n^k x^k (1-x)^{n-k}.$$

Ainsi, les inégalités que l'on propose d'établir trouvent leurs justifications naturelles à travers l'inégalité de Bienaymé-Tchebychev. Ceci dit, ce qui est très surprenant c'est que la question essentielle, à savoir : « comment

est-on conduit à introduire les polynômes (Bern) ? », est la plupart du temps éludée.

Pourtant, on pourra constater que même après avoir donné ces polynômes, il est nullement évident de voir qu'ils convergent simplement vers f !

A mon sens, ce type d'enseignement est à proscrire, il donne une impression de magie au lecteur qui finit par croire que les clefs lui sont inaccessibles, réservées à un petit nombre d'élus. Or, il suffit juste de pousser un peu plus le raisonnement probabiliste précédent pour comprendre l'origine naturelle de ces polynômes. En effet, classiquement il découle de l'inégalité de Bienaymé-Tchebychev que S_n/n converge vers x en probabilité.

D'autre part, il vient facilement à partir de la loi faible des grands nombres que pour toute fonction continue

$$E(f(x)) = \lim_{n \rightarrow \infty} E(f(S_n/n)).$$

Compte tenu que,

$$P_n(x) = E(f(S_n/n)) = \sum_{k=0}^n f\left(\frac{k}{n}\right) C_n^k x^k (1-x)^{n-k}$$

et que

$$f(x) = E(f(x)),$$

il s'ensuit que

$$f(x) = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{k=0}^n f\left(\frac{k}{n}\right) C_n^k x^k (1-x)^{n-k}.$$

Ainsi, il suffit de peu pour transformer un exercice artificiel en une véritable problématique scientifique, ce qui a en outre l'avantage de montrer les interconnexions, souvent inattendues, entre les différentes branches des mathématiques, ici entre l'analyse et les probabilités.

UN EXEMPLE DE DEMARCHE SCIENTIFIQUE

1.3 *Quelques réflexions*

L'enseignement des mathématiques est sans doute celui qui pose depuis toujours le plus de difficultés et pour lequel une large majorité de personnes déclare n'y avoir jamais rien compris, même parmi ceux qui ont poursuivi des études supérieures. Ainsi, bien qu'une énergie considérable est et a été dépensée pour résorber l'échec scolaire en mathématique, il faut bien le reconnaître, les résultats restent décevants.

Le sujet est toujours d'actualité, même si de nombreuses pistes ont été explorées et qu'aucune ne doit être négligée, plutôt que de chercher sans cesse tout azimut de nouvelles idées il semblerait intéressant de puiser dans le creuset de ce qui à déjà été fait, et de réactualiser certaines voies naturelles d'enseignement, sans doute abandonnées un peu hâtivement.

A vouloir mettre trop de rigueur dès le début et en donnant une présentation très synthétique de notre matière certes nous gagnons en concision et en rigueur, mais ne risquons-nous pas de noyer le néophyte, déjà fragile, en lui masquant la visibilité d'un point essentiel, commun à toutes les sciences : le fonctionnement de la démarche scientifique ? C'est peut-être d'ailleurs cette méthode d'enseignement, souvent réduite à un jeu de techniques qui consiste à agir sur des objets abstraits, apparemment définis de manière arbitraire, qui conduit hélas à l'idée largement répandue que les mathématiques sont une science inutilement compliquée, sans but, ni application.

Ainsi, à l'instar de ce que dit Pierre Gabriel, il ne faut pas avoir peur de repartir de la genèse des idées, quitte à utiliser des raisonnements heuristiques, voire expé-

mentaux, pour motiver l'introduction d'une notion nouvelle.

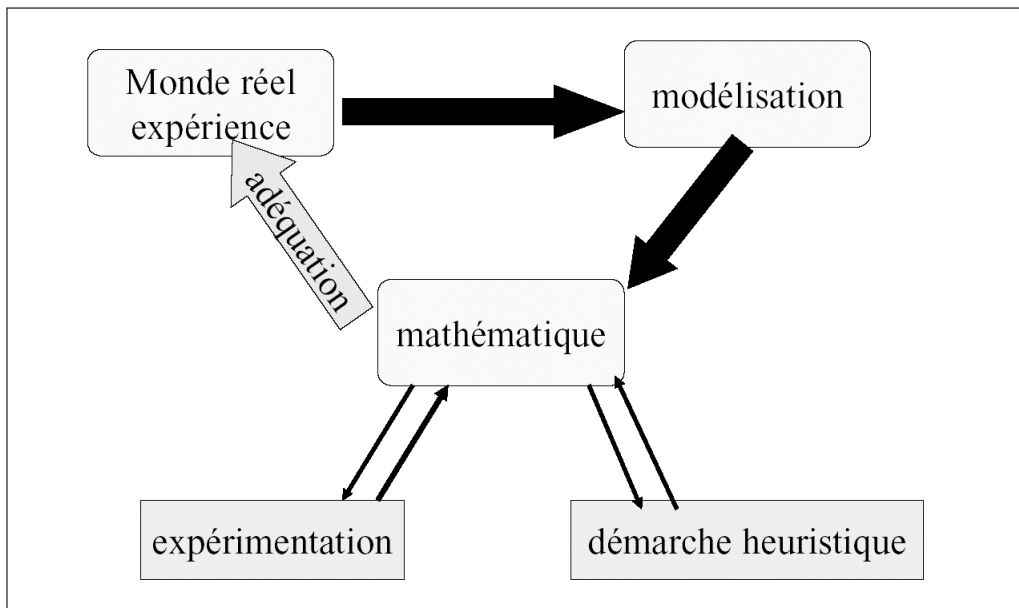
Ne perdons pas de vue que si on parvient à captiver certains élèves par de jolis petits problèmes ouverts, type olympiades, ceux-ci ne représentent qu'une faible minorité. Par contre, pour un nombre important d'élèves la seule beauté d'un problème théorique s'avère être insuffisante pour obtenir leur adhésion, il est nécessaire de leur donner des supports concrets mettant en jeu l'utilité des outils mathématiques.

La modélisation ne fait pas partie des mathématiques, mais elle constitue un moyen pédagogique très riche pour montrer comment une situation concrète peut-être décrite à l'aide d'un outil mathématique. Modéliser un phénomène réel est un exercice souvent très délicat, mais une fois ce cap passé, nous sommes confrontés à la résolution de divers problèmes mathématiques.

Le traitement mathématique est alors incontournable pour pouvoir, d'une part, tester l'adéquation entre les résultats prévus par la théorie mathématique et les résultats expérimentaux, d'autre part apporter des renseignements qualitatifs et quantitatifs sur le phénomène modélisé. Ainsi, comme cela est résumé dans le schéma (fig. 3), l'enseignement peut grandement bénéficier d'une part, de la modélisation pour justifier l'introduction de certaines notions mathématiques, d'autre part des méthodes heuristiques et des expérimentations sur ordinateur (permettant la simulation du modèle théorique), qui peuvent servir de tremplin vers le passage de la mise en place rigoureuse d'une théorie.

A la lumière de ce qui vient d'être dit, il est intéressant de donner un exemple histo-

Figure 3 – Schéma pédagogique



rique montrant comment des idées fondamentales peuvent prendre naissance à partir de concepts heuristiques. En voici un.

1.4 Comment Gauss a découvert la loi normale

Gauss est le premier à avoir donné le lien entre la loi normale et la loi des erreurs de mesures. D'autres avant lui avaient mis en évidence l'importance de loi normale mais dans d'autres contextes.

1.4.1 Quelques repères chronologiques

— De Moivre dans “doctrine des chances” publiée en 1717

$$P(x = k_n) \sim \frac{1}{\sqrt{2\pi npq}} \exp\left(-\frac{1}{2} t(n)^2\right)$$

où $t(n) = \frac{k_n - np}{\sqrt{npq}}$ dans le cas $p = q = 1/2$.

— Laplace traite le cas général en 1812.

— Gauss publie sa première interprétation probabiliste en 1812 où apparaît la fonction de Gauss.

— Gauss publie en 1821 “(Theoria combinationis observationum erroribus minimis obnoxiae, Théorie de la combinaison des petites erreurs de faible amplitude)”.

1.4.2 L'idée de Gauss

On fait n mesures d'une grandeur θ que l'on note $x_1, x_2, \dots, x_n$. On pose $x_i = \theta + \varepsilon_i$ où ε_i désigne l'erreur de mesure commise lors de la i -ème mesure. Gauss cherche la forme de la densité de probabilité f_i de la variable aléatoire E_i dont les valeurs sont les ε_i .

Sous l'hypothèse que les E_i sont indépendantes et de même loi, la densité g de

UN EXEMPLE DE DEMARCHE SCIENTIFIQUE

$(E_1, \dots, E_n)$ est définie par :

$$g(\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n) = f(\varepsilon_1) \dots f(\varepsilon_n)$$

où f est la densité commune à $E_1, \dots, E_n$.

L'idée de Gauss est alors de chercher la valeur "la plus vraisemblable" pour θ et il considère que cette valeur est celle qui maximisera la probabilité d'observer les mesures $x_1, x_2, \dots, x_n$, ce qui revient à chercher la valeur de θ telle que la probabilité qui produira les erreurs $\varepsilon_1 = x_1 - \theta, \varepsilon_2 = x_2 - \theta, \dots, \varepsilon_n = x_n - \theta$ soit maximale.

Or, si h est petit, la probabilité que $(E_1, \dots, E_n)$ appartienne à :

$$[\varepsilon_1 - h/2, \varepsilon_1 + h/2] \times \dots \times [\varepsilon_n - h/2, \varepsilon_n + h/2]$$

vaut, à peu près,

$$f(\varepsilon_1) \dots f(\varepsilon_n) h^n.$$

Cette probabilité sera maximale pour la valeur de θ qui maximise $f(\varepsilon_1) \dots f(\varepsilon_n)$ et

$$f(\varepsilon_1) \dots f(\varepsilon_n) = f(x_1 - \theta) \dots f(x_n - \theta),$$

ou, ce qui revient au même en passant au logarithme, qui maximise $\sum_{i=1}^n \ln f(x_i - \theta)$.

D'autre part, il est bien connu que

$$\sum_{i=1}^n (x_i - \theta)^2 \text{ est minimale si, et seulement}$$

$$\text{si, } \sum_{i=1}^n (x_i - \theta) = 0 \Leftrightarrow \theta = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i.$$

Gauss fait alors le lien avec la valeur de θ qui est la plus proche des x_i au sens des moindres carrés, et écrit qu'elle doit coïncider avec la valeur de θ où le maximum est

atteint. Au total, f doit vérifier

$$\sum_{i=1}^n (x_i - \theta) = 0 \Rightarrow \sum_{i=1}^n \frac{f'(x_i - \theta)}{f(x_i - \theta)} = 0.$$

En posant $g = f' / f$ le problème précédent revient à déterminer les fonctions g telles que pour tous réels $z_1, z_2, \dots, z_n$

$$\sum_{i=1}^n z_i = 0 \Rightarrow \sum_{i=1}^n g(z_i) = 0.$$

Enfin, à partir du lemme bien connu suivant :

Si g est continue et pour tous réels x, y, z

$$x + y + z = 0 \Rightarrow g(x) + g(y) + g(z) = 0$$

alors il existe un réel k tel que pour tout x
 $g(x) = kx$,

il s'ensuit immédiatement que $\frac{f'(x)}{f(x)} = kx$.

Il vient alors que : $f(x) = C \exp(kx^2/2)$, où k est nécessairement < 0 compte tenu que l'on

doit avoir $\int_{-\infty}^{\infty} f < \infty$.

Ainsi, il est instructif de voir comment un mathématicien tel que Gauss, n'hésite pas avoir recours à des raisonnements heuristiques, loin de la rigueur imposée dans nos cours, pour progresser dans ses recherches. En outre, la démarche de Gauss contient en substance une idée très importante, celle de la méthode du maximum de vraisemblance très utilisée en théorie de l'estimation.

2. Un stage pour faire vivre une démarche scientifique à des classes

Dans cet article nous ne proposons rien d'original, seulement de reprendre cette idée

ancienne qui consiste à motiver la construction et l'étude d'un concept ou d'une technique afin d'apporter des réponses à une problématique donnée, autant que faire se peut issue de la réalité. Plus précisément, nous allons présenter comment nous l'avons mise en oeuvre devant deux classes de terminales S, dans la cadre de stages "Hippocampe" organisés par l'Iremde Marseille, sur le campus de la faculté des sciences de Luminy.

2.1 Le stage Hippocampe

Le principe des stages Hippocampe-Maths vient du croisement de l'expérience Math.en.Jeans développée par plusieurs mathématiciens (entre autres, P. Audin, P. Duchet [AU], L. Beddou, C. Mauduit¹) depuis une vingtaine d'années et du projet Hippocampe développé par nos collègues biologistes de l'INMED (Institut de Neurophysiologie de la Méditerranée) depuis quelques années. Ce type de stages ont commencé à être mis en pratique par l'Irem² de Marseille à l'initiative de Christian Mauduit (Professeur à l'Université de la Méditerranée, actuellement directeur de l'Irem de Marseille), Jean-Louis Maltret, Marie-Renée Fleury et Robert Rolland (Maîtres de Conférence à l'Université de la Méditerranée). J'en profite pour tous les remercier chaleureusement pour leurs qualités humaines remarquables et leur immense travail sans lequel cette entreprise n'aurait jamais vu le jour.

Il s'agit d'une initiation à un travail de recherche qui s'articule en trois parties : une question, des idées d'attaque du problème et des éléments de réponses, une présentation des résultats obtenus.

¹ <http://www.animath.fr/UE/UE04/beddou-mauduit.pdf>

² On pourra trouver beaucoup d'informations à propos des stages hippocampe sur le site de l'Irem de Marseille à l'adresse : http://iml.univ-mrs.fr/~mrd/Hippocampe/hippoweb_presentation.html.

Le principe du stage Hippocampe est le suivant : un thème est proposé, dans notre cas il s'agissait du thème "mathématique et médecine". Ensuite, un lycée propose sa participation et envoie une classe qu'il choisit avec un ou deux Professeurs encadrant. Du côté université, il y a le responsable du stage (en général un universitaire ou un chercheur CNRS), qui propose un thème, donne les directions et coordonne l'ensemble du stage. Il est assisté par deux ou trois tuteurs qui sont des jeunes doctorants, parfois des agrégatifs. Les élèves sont répartis par groupe de trois et chaque assistant prend en charge deux groupes.

Le stage se déroule sur trois journées, *grosso modo* de la manière suivante :

— Le premier jour, le responsable du stage accueille les élèves et fait une présentation générale de la thématique en présence des professeurs et des assistants. Ensuite, il propose un certain nombre de questions "ouvertes" à résoudre et chacun des groupes choisit suivant ses aspirations de travailler sur une ou plusieurs questions parmi celles proposées. Enfin, chaque groupe repart dans une salle et commence à s'attaquer à son problème avec le soutien de son assistant responsable; les Professeurs confient les élèves aux responsables du stage et n'interviennent plus, sauf pour d'éventuels problèmes de discipline.

— Le deuxième jour, les élèves poursuivent leur recherche et commencent à faire la synthèse de leur découverte.

— Le troisième jour, ils attaquent la construction d'un poster résumant l'ensemble de leur travail. Les posters sont ensuite affichés et visités par des personnes extérieures (chercheurs, enseignants...) qui, si elles souhaitent obtenir des précisions, peuvent poser

UN EXEMPLE DE DEMARCHE SCIENTIFIQUE

des questions aux élèves qui se trouvent devant leur poster.

2.2 *Présentation des intervenants et de l'origine de la thématique proposée*

J'ai dirigé à deux reprises un stage sur le thème mathématique-médecine l'un avec une terminale *S* du lycée Victor Hugo et l'autre avec une terminale *S* du lycée de la Ciotat. Les origines sociales des élèves étaient très diversifiées puisque le lycée Victor Hugo se situe en ZEP, dans les quartiers nord de Marseille, alors que la Ciotat est une petite ville du bord de mer, à proximité de Marseille. Tous les élèves étaient volontaires pour effectuer ce stage.

Les assistants qui ont participé au tutorat étaient : Christophe Meille (Docteur en Pharmacie, ATER), Julie Yeramian (Docteur en Mathématique, ATER), François Vivarelli (Agrégatif) et Aziz Ouahli (Agrégatif).

Le thème choisi n'est évidemment pas un hasard puisque mes travaux de recherche concernent l'utilisation des médicaments anticancéreux. Il y a une vingtaine d'années, après avoir effectué une thèse en théorie des nombres, je me suis intégré dans une équipe INSERM, de la faculté de Pharmacie de Marseille. Cette équipe est pluridisciplinaire et va du médecin clinicien, jusqu'au bio-mathématicien, en passant par les pharmacologues. L'objectif est d'optimiser les chimiothérapies, notamment en cancérologie.

Sans entrer dans les détails, expliquons très succinctement la problématique liée à ces recherches.

On conçoit intuitivement que les effets thérapeutiques d'un médicament sont reliés aux

taux des concentrations circulant dans le sang des médicaments injectés. Hélas, il en va de même pour les toxicités produites par ces mêmes médicaments. Ainsi, adapter la posologie d'un médicament consiste à trouver les doses qui induiront un effet thérapeutique maximal, tout en limitant les toxicités secondaires. Ce problème est d'autant plus important lorsqu'on manipule des médicaments très toxiques, ce qui est particulièrement le cas en cancérologie. Compte tenu de la variabilité entre les individus, on peut comprendre que la dose à administrer sera individu-dépendante et qu'il va être essentiel d'adapter le traitement à chaque cas.

C'est justement là que la modélisation intervient. La construction d'un modèle mathématique permettant de prévoir les concentrations du médicament au cours du temps s'avère être très efficace. En effet, l'inter-individualité est traduite dans la modélisation à travers les paramètres du modèle, ces paramètres étant propres pour chaque individu. Ainsi, pour une personne donnée, l'estimation des paramètres est une étape essentielle pour déterminer la dose à lui administrer.

Les domaines des mathématiques qui sont impliqués sont nombreux : théorie des équations différentielles ordinaires et aux dérivées partielles, contrôle optimal, probabilités, statistiques,....

2.3 *Description et commentaires sur le déroulement du stage*

2.3.1 *Problème 1 : Exemple d'adaptation de posologie d'un médicament anticancéreux*

Dans les années 1980, des oncologues marseillais [IL] étaient confrontés au problème suivant : lorsque qu'un patient doit

être traité par un médicament nommé méthotrexate l'objectif clinique est que la concentration du médicament atteigne un plateau donné pour lequel l'efficacité anti-tumorale est optimale et les effets toxiques acceptables. Lorsqu'un patient débute son traitement, comment faire pour déterminer la dose à lui perfuser pour atteindre le plateau sachant qu'un ou deux prélèvements sanguins de vérification sont autorisés.

Afin de pouvoir traiter ce problème avec des outils mathématiques de classe terminale nous allons simplifier le cadre mais nous verrons que l'étude gardera toute sa vraisemblance. Le travail de recherche guidé proposé aux élèves était le suivant :

1) Position du problème : on injecte un médicament par voie intraveineuse. L'hypothèse de base est que l'efficacité du médicament est liée aux taux plasmatiques du médicament (concentration du médicament dans le sang). Cette concentration est modélisée par une fonction $c(t)$. On se pose deux objectifs :

- Atteindre un plateau de perfusion c_p donné. Si la concentration $c(t)$ dépasse le seuil c_p il y a toxicité, si la concentration est au dessous de c_p il y a sous-efficacité.
- Disposant de deux concentrations $c_{\min}$ et $c_{\max}$ telles que si $c(t) > c_{\max}$ le médicament est toxique et si $c(t) < c_{\min}$ le médicament est inefficace. Faire en sorte qu'au cours du temps la concentration $c(t)$ demeure entre $c_{\min}$ et $c_{\max}$. L'intervalle $[c_{\min}, c_{\max}]$ est appelée fenêtre thérapeutique.

2) Modélisation heuristique du problème (écriture des équations) : on visualise le système sanguin comme un compartiment (voir

fig. 4) dans lequel on injecte le produit avec un débit représenté par une fonction $u(t)$ (homogène à des grammes par heure (g/h)). Ensuite, à partir de ce compartiment le médicament va s'éliminer. On fait l'hypothèse que pendant l'intervalle de temps Δt la masse $m(t)$ éliminée à partir du compartiment est

$$km(t)\Delta t.$$

3) On introduit un volume virtuel V (on peut le visualiser comme le volume du compartiment) tel que la concentration $c(t)$ soit $c(t) = m(t)/V$. D'où pendant Δt on injecte la masse $u(t)\Delta t$ ce qui montre que pendant Δt la variation de la masse de médicament est

$$\Delta m \approx -km(t)\Delta t + u(t)\Delta t$$

ce qui donne

$$c'(t) = -kc(t) + u(t)/V.$$

4) La fonction débit d'entrée u sera modélisée par la fonction constante par morceaux :

$$\begin{cases} u(t) = d & \text{si } t \in [0, t_0] \\ u(t) = 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

où d est le débit de la perfusion, t_0 est la

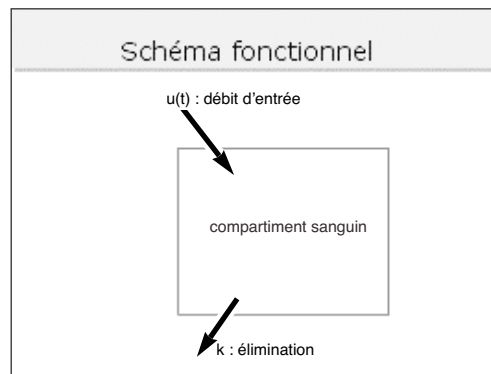


Figure 4 – Schéma compartimental

UN EXEMPLE DE DEMARCHE SCIENTIFIQUE

durée de la perfusion et $D = dt_0$ est la dose totale de médicament qui est administrée pendant le temps t_0 .

Ainsi, on conduit les élèves à remarquer que le modèle est conditionné par deux paramètres k et V . On préfère alors introduire le paramètre $Cl = kV$, appelé *clairance* (dont l'unité est le litre par heure), qui quantifie l'aptitude d'élimination d'une personne donnée : plus Cl est grand, plus le médicament est éliminé rapidement.

Ces paramètres sont propres à chaque individu, pour utiliser notre modèle afin d'adapter la posologie (c'est-à-dire trouver la dose qu'il faut administrer à chaque individu) il est essentiel d'estimer (c'est à dire de donner des valeurs numériques approchées) les valeurs de ces paramètres pour chaque individu.

Commentaire : On explique aux élèves que le terme "clairance" vient de l'anglais "clearance" qui signifie "déblayage" et qu'ils peuvent retrouver ce terme sur leurs propres analyses médicales où on mesure la "clairance de la créatinine" pour avoir une idée du fonctionnement du rein : Si la clairance est basse, le rein ne fait pas son travail, il y a insuffisance rénale. C'est donc par analogie que l'on a choisi le terme de clairance pour mesurer l'élimination d'un médicament.

La modélisation pose d'énormes difficultés aux élèves, ce qui est normal, c'est une partie délicate. L'aide des assistants est essentielle, l'important est d'encourager les élèves à poursuivre quitte à ne pas trop insister sur les subtilités du type :

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

Pour ne pas ajouter d'obstacle, dans toute la suite on décide de ne pas perturber les

élèves avec les unités, bien que cela soit essentiel.

1) Résolution de l'équation. On fait établir que

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

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

L'allure du graphe de $c(t)$ est donnée à la figure (fig. 5) pour une même durée de perfusion $t_0 = 10h$. Ensuite on fait constater que la concentration plateau est $c_{lim} = d/Cl$, obtenu pour t assez grand et donc pour atteindre une concentration c_P donnée il faut administrer un débit

$$d = Cl \times c_P.$$

Ainsi, la concentration plateau à atteindre c_P étant donnée, fixée par le médecin, le débit à perfuser est parfaitement déterminé si on est capable d'estimer la clairance Cl .

Commentaire : La résolution de cette équation différentielle pose de grosses difficultés techniques. On rappelle à cette occasion la méthode de résolution de l'équation différentielle $y' = ay + b$ qui figure dans les programmes actuels de terminale S. Il est remarquable que certains élèves n'acceptent plus d'admettre le résultat tel quel et réclament la démonstration ! Je demande aux tuteurs de le faire pour les élèves qui le souhaitent. La limite de

$$\frac{d}{Cl} \left(1 - e^{-\frac{Cl}{V}t} \right) \quad \text{quand } t \rightarrow +\infty \text{ et son inter-}$$

prétation prend aussi un certain temps, le cours sur les fonctions $\ln$ et $\exp$ ayant été traité récemment.

2) Mise en évidence de la *variabilité inter-individuelle*. Dans toute la suite on fixe $V = 80L$.

L'arrivée d'un patient qui doit être traité à l'hôpital est simulée en faisant un tirage aléatoire de différentes valeurs du paramètre Cl (on utilise pour cela un générateur de nombre aléatoire de scilab :

$$Cl = 7.17 + \text{sqrt}(0.5) * \text{rand}(1, 'normal')$$

et on fait tracer divers graphes correspondants aux valeurs de Cl qui sont générées, voir figures (fig.5 et 6).

Commentaire : Dans cette partie on familiarise les élèves avec l'expérimentation sur ordinateur. Le modèle précédemment établi est programmé sur scilab (on ne demande pas de faire la programmation seulement d'utiliser les petits programmes que j'ai faits). L'objectif est de faire le lien entre le modèle mathématique et la situation réelle en faisant des simulations de la réalité. Une personne qui arrive dans un service hospitalier est inconnue en ce sens que sa clairance est inconnue (mathématiquement cette situation est simulée par un tirage aléatoire de Cl . On fait constater aux élèves les conséquences qui en découlent si on néglige la variabilité et que l'on administre la même dose pour chaque personne.

a) Dans la première figure ci-contre (fig. 5), on voit que, suivant la clairance, pour un même débit de perfusion et pour une même durée de perfusion $t_0 = 10h$ le pic de concentration est d'autant plus élevé que la clairance est plus faible (ce qui est normal, plus l'élimination est réduite, plus le médicament s'accumule dans le sang)

b) Dans la deuxième figure (fig. 6), on fait trois tirages, qui correspondent à l'arrivée de trois personnes et on les perfuse avec un même débit. On constate alors que suivant les cas, soit on est toxique (on dépasse $c_P = 15$ une courbe sur trois), soit on est sous-thérapeutique (on est au-dessous de $c_P = 15$ deux courbes sur trois). La courbe repré-

sentée qui atteint asymptotiquement le plateau permet de servir de référence.

3) Utilisation du modèle pour apporter des réponses au problème posé initialement :

- La dose totale D étant donnée, étudier la possibilité d'atteindre une concentration donnée c_P en plateau de perfusion. Choisir par exemple $c_P = 15$.
- Une personne doit-être traitée, *a priori* on ne connaît pas sa clairance. Comment esti-

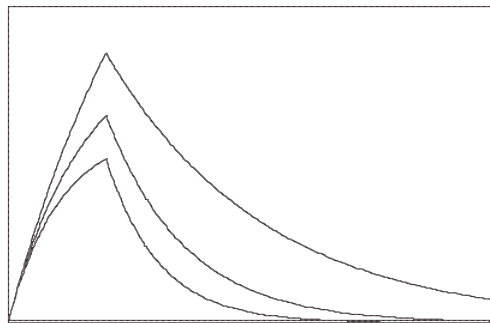


Figure 5 – Variabilité du pic de concentration en fonction de Cl

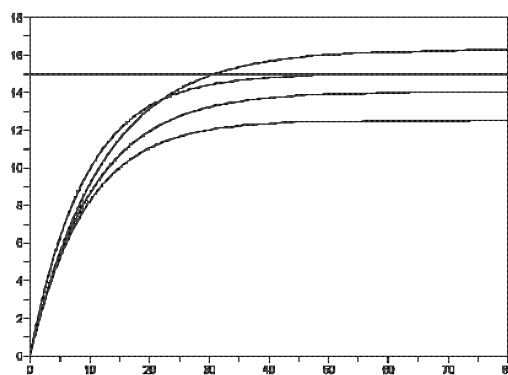


Figure 6 – Variabilité du plateau atteint en fonction de Cl

UN EXEMPLE DE DEMARCHE SCIENTIFIQUE

mer Cl sachant que l'on a le droit d'effectuer un prélèvement sanguin pour mesurer la concentration ? Les élèves sont guidés vers la méthode suivante pour estimer Cl : on commence une perfusion avec une clairance moyenne de $Cl = 7.17$, ce qui donne un débit moyen $d = Cl \times c_P = 15 \times 7.17$, on fait alors un prélèvement sanguin à $6h$ et on trouve une concentration de 5.9 . En déduire la "vraie" valeur de Cl . En déduire le nouveau débit à administrer à partir de $12h$ pour atteindre c_P (voir fig.7) ; on montrera que le problème revient d'abord à résoudre l'équation non linéaire suivante, d'inconnue Cl :

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

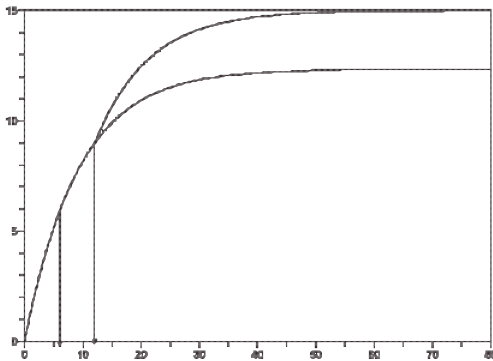


Figure 7 – Changement de débit

Commentaire : Ici on fait résoudre le premier problème posé. Pour simplifier on ne conserve qu'une inconnue Cl , V est supposé connu. On commence par perfuser avec un débit moyen, ce qui permet d'obtenir une information sur le métabolisme de la personne traitée en faisant un prélèvement à $6h$ par

exemple on trouve après analyse de l'échantillon sanguin $c(6) = 5,9$. On fait alors comprendre aux élèves que la clairance cherchée est solution de l'équation (Clair). Pour la résolution de l'équation (Clair) on fait d'abord utiliser la procédure `fsolve` de `scilab`, puis on fait remarquer le lien entre la résolution de ce type d'équations et l'étude des suites récurrentes du type $u_{n+1} = f(u_n)$. Certains élèves programment avec l'aide des tuteurs le calcul des termes de la suite

$$u_{n+1} = \frac{107}{5,9} \left(1 - e^{-\frac{6}{80}u_n} \right)$$

et constatent empiriquement que cette suite converge bien vers la valeur donnée par le solveur de `scilab`.

Certains élèves progressent bien, on leur pose alors le problème plus général d'estimer deux paramètres V et Cl . Ils sont conduits à utiliser deux prélèvements en des temps t_1 et t_2 qui donnent les mesures c_1 et c_2 . Ils comprennent qu'il faut résoudre un système de deux équations non linéaires suivantes, aux deux inconnues V et Cl :

$$\begin{cases} \frac{107}{Cl} \left(1 - e^{-\frac{t_1}{V}Cl} \right) = c_1 \\ \frac{107}{Cl} \left(1 - e^{-\frac{t_2}{V}Cl} \right) = c_2 \end{cases}$$

Remarque : Dans la réalité, la modélisation est plus complexe et fait intervenir en général plusieurs paramètres qu'il faut estimer à partir d'une seule information. C'est particulièrement le cas en pédiatrie où les prélèvements sont peu nombreux, pour des raisons éthiques compréhensibles. Les méthodes déterministes précédentes sont donc inefficaces (plus d'inconnues que d'équations). En pratique, on a recours à des méthodes pro-

babilistes du type maximum *a posteriori* (voir par exemple [IL]) qui donnent de très bons résultats.

2.3.2 Problème 2 : Association médicamenteuse et efficacité des traitements

Les médicaments utilisés en chimiothérapie induisent de la part des cellules cancéreuses des phénomènes de résistance. Les mécanismes biologiques à l'origine de ces phénomènes, qui consistent à bloquer les modes de destruction du médicament, sont passionnants mais trop complexes pour être décrits ici (les biologistes sont d'ailleurs loin d'en avoir élucidé tous les mystères). Disons simplement qu'au cours du temps les cellules cancéreuses qui ne sont pas détruites par un médicament donné se modifient et deviennent moins, voire plus du tout, vulnérables à celui-ci. Ce problème est l'une des principales raisons de l'échec des chimiothérapies. Beaucoup d'axes de recherche sont orientés vers la mise au point de stratégies limitant ces chimio-résistances. Entre autre, pour pallier ces résistances les médecins sont conduits à utiliser simultanément plusieurs médicaments (polychimiothérapie) qui ont des mécanismes de destruction différents de manière à ce que lorsque les cellules cancéreuses deviennent résistantes à l'une des molécules, elles demeurent sensibles aux autres.

Certaines questions se posent alors naturellement : Quels sont les paramètres qui conditionnent l'efficacité d'un traitement donné ? la chronologie d'administration des différents médicaments a-t-elle une influence sur le développement des résistances (voir par exemple [NO]) ? Si oui, peut-on déterminer un mode d'administration qui minimise l'apparition de clones chimio-résistants ?

Nous allons présenter une modélisation qui, bien que très simplifiée, va permettre d'apporter des réponses qualitatives aux questions posées (voir par exemple [PA]). Le plan de travail de recherche proposé aux élèves était le suivant :

Imaginons que l'on administre deux produits notés A et B . Le produit A peut détruire certaines cellules cancéreuses qui lui sont sensibles, cependant après administration de A certaines cellules qui survivent deviennent insensibles à A . On administre conjointement alors un autre produit pour détruire les cellules devenues résistantes à A mais qui sont sensibles à B . Le problème est de déterminer la procédure à suivre pour éradiquer complètement la tumeur. Pour modéliser ce problème notons x_n le nombre de cellules sensibles à A et y_n le nombre de cellules sensibles à B et pas à A après le n -ième traitement (il s'agit là d'une version discrétisée, très simplifiée, de la réalité mais qui va être très instructive comme nous allons le voir).

Ainsi, $x_n + y_n$ est le nombre total de cellules cancéreuses composant la tumeur après le n -ième traitement. On fait les hypothèses suivantes :

- 1) Immédiatement après administration d'une dose D la proportion des cellules sensibles à A qui ne sont pas détruites et qui restent sensibles à A vaut $A(D)$.
- 2) Immédiatement après administration d'une dose D la proportion des cellules sensibles uniquement à B qui ne sont pas détruites et qui restent sensibles à B vaut $B(D)$.
- 3) Immédiatement après administration d'une dose D la proportion des cellules qui ne sont pas détruites et qui deviennent insensibles à A et sensibles à B vaut $R(D)$.

UN EXEMPLE DE DEMARCHE SCIENTIFIQUE

Remarque : Dans nos hypothèses nous supposons donc que le médicament B ne produit pas de résistance tumorale, ce qui bien sûr n'est qu'une approximation idéale de la réalité mais permettra d'obtenir des calculs manipulables par un élève de terminale.

A chaque cure on administre une même dose D pour A et B. On note τ le temps entre deux cures successives (le temps entre deux cures est justifié par le fait que les produits détruisent aussi les cellules saines, par exemple certains globules blancs, les neutrophiles, essentiels pour lutter contre les infections. Un temps de récupération est donc nécessaire aux personnes traitées avant d'entamer une prochaine cure avec un système de défense immunitaire convenablement reconstitué.

Cette durée est habituellement de $\tau = 21$ jours) et on commence au jour 0. Ainsi les dates de début de chaque cure sont 0, τ , 2τ , 3τ , ... En notant x_0 et y_0 le nombre de cellules composant la tumeur juste avant la première cure, il vient qu'immédiatement après la première cure :

$$\begin{aligned}x_1 &= x_0 A(D) \\ y_1 &= x_0 (1 - A(D)) R(D) + B(D) y_0\end{aligned}$$

On laisse écouler un temps de récupération de durée τ au bout duquel on recommence le même traitement.

Si on admet que la taille x de la tumeur se développe suivant un modèle exponentiel

$$dx/dt = rx,$$

le nombre de cellules de chaque sorte à τ^- est donc :

$$x_1 e^{r\tau} \text{ et } y_1 e^{r\tau}.$$

Dire pourquoi.

Ainsi, expliquer que juste après le traitement à τ^+ il vient :

$$\begin{aligned}x_2 &= x_1 A(D) e^{r\tau} \\ y_2 &= x_1 (1 - A(D)) R(D) e^{r\tau} + B(D) y_1 e^{r\tau}\end{aligned}$$

Par récurrence, il vient qu'après la n -ième cure,

$$\begin{aligned}x_n &= A(D) e^{r\tau} x_{n-1} \\ y_n &= (1 - A(D)) R(D) e^{r\tau} x_{n-1} + B(D) e^{r\tau} y_{n-1}\end{aligned}$$

Commentaire : La compréhension du problème et la mise en place des relations de récurrence pose d'énormes difficultés aux élèves. Les tuteurs s'y reprennent à plusieurs fois. Les notations littérales déstabilisent la plupart d'entre eux. Pour relâcher la pression, nous décidons de faire quelques expérimentations sur machine. Les élèves reprennent confiance et montrent beaucoup d'aisance dans la manipulation des petits programmes que l'on met à leur disposition, certains proposent même quelque amélioration.

- 1) Le paramètre r caractérise l'agressivité de la tumeur en ce sens qu'il quantifie sa rapidité d'évolution. Montrer que si la tumeur double sa taille tous les T jours alors

$$r = \frac{\ln(2)}{T}.$$

- 2) Trouver une condition suffisante portant sur $A(D)$, $B(D)$, τ et r pour avoir Ainsi, $x_n + y_n \rightarrow 0$ quand $n \rightarrow \infty$. Si la condition que vous trouvez n'est pas remplie, dans quel sens peut-on agir pour rendre le traitement efficace ? Montrer que si on observe que le nombre de cellules cancéreuses double tous les trente jours une valeur approchée de r est 0,023. On pourra choisir les valeurs numériques $A(D) = 0,1$,

$B(D) = 0,3$, $R(D) = 0,25$, $\tau = 21$. Pour les simulations, on partira d'une tumeur initiale composée de 10^5 cellules.

Commentaire : Après avoir fait quelques rappels sur les suites géométriques nous conduisons les élèves à conjecturer que $x_n + y_n \rightarrow 0$ quand $n \rightarrow \infty$ si sont vérifiées les deux conditions (nous dirons que ce sont les conditions d'éradication de la tumeur) :

$$A(D)e^{r\tau} < 1 \text{ et } B(D)e^{r\tau} < 1 \quad (\text{Erad})$$

Ensuite nous faisons faire des simulations sur ordinateur avec différentes valeurs de $A(D)$, $B(D)$ qui confirment la conjecture. Les élèves comprennent alors que chaque fois qu'ils choisissent des valeurs $A(D)$, $B(D)$ qui vérifient les conditions (Erad) la tumeur ne fait que décroître au cours des différents traitements. La figure 8 montre trois cas : la courbe qui décroît vers 0 correspond au cas

$$A(D) = 0,1 \quad B(D) = 0,3$$

pour lequel les conditions (Erad) sont satisfaites. Les deux autres courbes correspondent respectivement aux cas :

$$A(D) = 0,7; B(D) = 0,3 \text{ et } A(D) = 0,1 \quad B(D) = 0,7$$

pour lesquels chaque fois l'une des deux conditions (Erad) n'est pas satisfaite.

Cependant, l'ensemble des valeurs possibles pour $A(D)$, $B(D)$ vérifiant (Erad) étant infini on ne peut pas toutes les tester, les élèves en arrivent naturellement à la conclusion qu'ils ne peuvent pas avoir la certitude qu'il n'existe pas un jeu de valeur pour lequel on obtiendrait un scénario inverse ce qui, tout le monde en convient, serait fâcheux... Ainsi, les élèves arrivent naturellement à la conclusion que seule une démonstration peut établir l'universalité du résultat, pouvant ainsi garantir que nous sommes à l'abri d'une telle

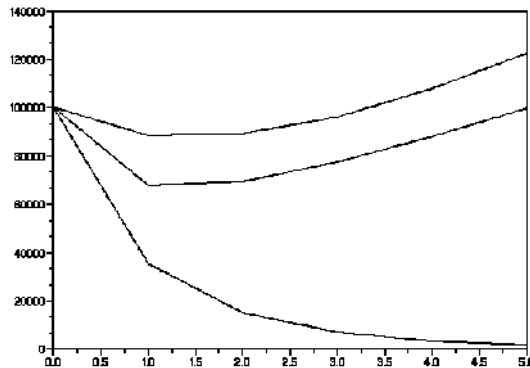


Figure 8 – Evolution tumorale en fonction des valeurs de $A(D)$ et $B(D)$.

éventualité : la démonstration mathématique du résultat apparaît donc ici comme une nécessité. Il me paraît important de souligner que certains élèves ont tenu à rédiger une preuve jusqu'au bout avec l'aide soutenue des tuteurs et ce malgré les immenses difficultés qu'ils ont rencontrées. Nous reproduisons ci-dessous les grandes lignes de leur démonstration :

Preuve : notons $\alpha = A(D)e^{r\tau}$, $\beta = B(D)e^{r\tau}$, $\gamma = B(D)e^{r\tau}$. Les relations de récurrence s'écrivent :

$$x_n = \alpha x_{n-1}$$

$$y_n = (1 - \alpha) \gamma x_{n-1} + \beta y_{n-1}.$$

et en notant $\delta = (1 - \alpha) \gamma$ il vient enfin

$$x_n = \alpha x_{n-1}$$

$$y_n = \delta x_{n-1} + \beta y_{n-1}.$$

Montrons que les conditions $\alpha < 1$ et $\beta < 1$ suffisent pour que $x_n + y_n \rightarrow 0$ quand $n \rightarrow \infty$. En effet, pour $n \geq 1$

$$x_n = \alpha^{n-1} x_1$$

$$y_n = \delta \alpha^{n-1} x_1 + \beta y_{n-1}.$$

UN EXEMPLE DE DEMARCHESCIENTIFIQUE

Il s'ensuit déjà que $x_n \rightarrow 0$ quand $n \rightarrow \infty$.
De plus :

$$y_n = \delta \alpha^{n-1} x_1 + \beta \delta \alpha^{n-2} x_1 + \beta^2 y_{n-2}$$

$$y_n = \delta x_1 (\alpha^{n-1} + \beta \alpha^{n-2} + \dots + \beta^{n-1}) + \beta^n y_1$$

On comprend alors que, de proche en proche, on obtient la relation :

$$y_n = \delta x_1 (\alpha^{n-1} + \beta \alpha^{n-2} + \dots + \beta^{n-1}) + \beta^n y_1$$

qu'il est facile de valider par récurrence sur n . En notant $\rho = \max(\alpha, \beta)$ il vient alors que :

$$\alpha^{n-1} + \beta \alpha^{n-2} + \dots + \beta^{n-1} \leq n \rho^{n-1}$$

et donc

$$y_n \leq \delta x_1 n \rho^{n-1} + \beta^n y_1$$

Compte tenu que ρ et β sont < 1 il s'ensuit que $y_n \rightarrow 0$ quand $n \rightarrow \infty$. CQFD.

Ensuite, nous faisons remarquer que la condition

$$A(D) e^{r\tau} < 1$$

contient une information importante, les trois paramètres qui conditionnent l'efficacité du traitement sont : La constante d'efficacité du médicament $A(D)$, le taux d'évolution tumorale r et la durée de chaque cycle de traitement τ .

Si nous sommes dans le cas $A(D) e^{r\tau} < 1$, le traitement sera inefficace. Pour le rendre efficace, on ne peut jouer ni sur la valeur de $A(D)$ qui est caractéristique du médicament utilisé, ni sur r qui est caractéristique de la tumeur. On ne peut alors que chercher à réduire la durée entre deux cures successives, par exemple passer de $\tau = 21$ jours à $\tau = 14$ jours. On le fait confirmer aux élèves par quelques simulations, comme cela est illustré par la figure 9 qui présente un médicament non efficace sur $\tau = 21$ jours (la tumeur repart après un début de décrois-

sance) puisque $A(D) = 0,70$ et $A(D) e^{r\tau} = 0,7 \times e^{0,023 \times 21} = 1,1347 > 1$; qui devient efficace sur $\tau = 14$ jours (la tumeur décroît constamment) puisque cette fois :

$$A(D) e^{r\tau} = 0,7 \times e^{0,023 \times 14} = 0,96592 < 1.$$

On explique alors aux élèves que la réduction des temps de chaque cycle est justement un des objectifs actuels des médecins mais que l'obstacle majeur est le fait que la réduction du temps entre deux cures favorise les toxicités hématologiques des médicaments, d'où l'apparition de nouvelles perspectives de recherche pour les modélisateurs afin de découvrir comment obtenir des compromis entre réduction du temps d'administration et toxicités acceptables (voir par exemple [BA]), mais ça c'est une autre histoire...

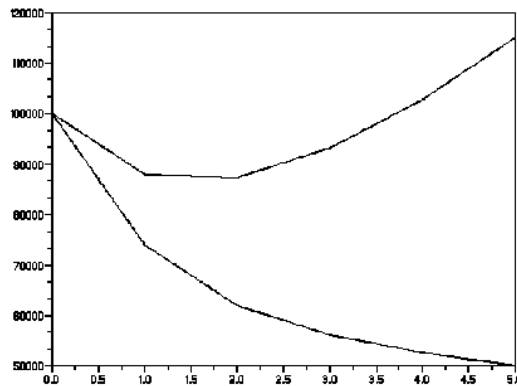


Figure 9 – Influence de la durée d'un cycle sur l'efficacité du traitement.

3) Comparaison de l'influence sur l'efficacité des traitements de la chronologie d'administration. Regarder en particulier les schémas ci-contre.

On pourra choisir les valeurs numériques $A(D) = 0,1$, $B(D) = 0,3$, $R(D) = 0,25$, $r = 0,023$,

$$\begin{array}{l} \underbrace{AB}_{2\tau} \rightarrow \underbrace{AB}_{2\tau} \rightarrow AB \rightarrow \dots \\ \underbrace{A}_{\tau} \rightarrow \underbrace{B}_{\tau} \rightarrow A \rightarrow B \rightarrow \dots \\ \underbrace{B}_{\tau} \rightarrow \underbrace{A}_{\tau} \rightarrow B \rightarrow A \rightarrow \dots \\ \underbrace{AA}_{2\tau} \rightarrow \underbrace{BB}_{2\tau} \rightarrow AA \rightarrow \dots \end{array}$$

$\tau = 21$. On pourra faire un petit programme avec le logiciel scilab et observer l'évolution du nombre de cellules cancéreuses dans les quatre cas.

Vérifier que si on administre AB sur une période 2τ il vient que

$$\begin{aligned} x_n &= A(D) e^{2r\tau} x_{n-1} \\ y_n &= (1 - A(D)) R(D) e^{2r\tau} x_{n-1} + B(D) e^{2r\tau} y_{n-1} \end{aligned}$$

Donner de même les relations de récurrence pour les autres schémas d'administration.

Commentaire : Dans cette dernière partie, pris par le temps, nous ne pouvons pas faire établir les différentes relations de récurrence pour chaque cas. Nous nous bornons à faire faire des simulations sur ordinateur qui permettent d'observer que la chronologie d'administration des médicaments a une influence sur l'efficacité du traitement et de comparer les performances des quatre modes d'administrations proposés. Les élèves conjecturent facilement quel est le meilleur.

3. Conclusion

La société évolue hélas souvent en passant d'un extrême à l'autre, balayant d'un revers de main des idées anciennes, en occultant tout ce qu'elles ont apportées de positif, au profit d'autres qui promettent monts et merveilles. L'histoire montre que ce genre d'attitude conduit généralement à d'amères désillusions et nous maintient en va et vient permanent entre un excès et son contraire.

Soyons reconnaissant envers l'enseignement "traditionnel" qui a fait ses preuves et demeure essentiel. Le type d'activités que l'on vient de présenter ne prétend nullement se substituer à lui. Néanmoins, il faut prendre conscience que ces dernières décennies les présentations des cours de mathématiques se sont souvent coupées de toute problématique, au point de donner à nos élèves la vision d'une science vivant en autarcie, bâtie sur une abstraction purement gratuite. Cela n'est certainement pas la seule cause de la désaffection de nos étudiants pour l'étude de mathématiques, mais y contribue pour une part non négligeable. Si nous voulons inverser cette tendance, il est urgent d'introduire dans nos enseignements des activités complémentaires permettant aux étudiants de saisir l'origine et la genèse des théories mathématiques, souvent issues d'autres sciences telles que la physique, la biologie ou l'économie.

L'expérience que je retire de ces stages "Hipocampe" me conforte dans cette idée et montre que si nous savons exploiter de nouveaux horizons, tous les espoirs de réconcilier nos élèves et étudiants avec les mathématiques sont permis.

Références

[AU] Audin, P., Duchet, P., La recherche à l'école : Math en Jeans. Séminaire de didactique des mathématiques et de l'informatique n°126. La Pensée sauvage. Grenoble (1992) 107-131.

[BA] Barbolosi, D., Freyer, G, Ciccolini, J., Iliadis A., Optimisation de la posologie et des modalités d'administration des agents cytotoxiques à l'aide d'un modèle mathématique, Bulletin du cancer. Vol 90, Numéro 2, Février 2003 : 167-75, Articles originaux.

[BE] Bernstein, S., Démonstration du théorème de Weierstrass fondée sur le calcul des probabilités. Comm. Soc. Math. Kharkov 13, 1-2, 1912.

[GA] Gabriel, P., Matrices, géométrie, algèbre linéaire. Cassini (2001), (nouvelle bibliothèque mathématique).

[IL] Iliadis,A.,Bachir-Raho, M., Bruno, R., Favre, R., Bayesian estimation and prediction of clearance in high-dose methotrexate infusions, Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Vol 13, Number 1, février 1985 -101-115.

[PA] Panetta, J. C., A mathematical Model of Drug Resistance: Heterogeneous Tumors. Mathematical Biosciences 147: 41-61 (1998).

[NO] Norton, L., Kinetic Concepts in the Systemic Drug Therapy of Breast Cancer, Seminars in Oncology, Vol 26, Suppl 2 (February), 1999: pp 11-20.

Remerciements : Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont encouragé à publier ce document, notamment l'ensemble des collègues de l'ADIREM et tout particulièrement G. Kunz pour ses suggestions judicieuses et son soutien constant, ainsi que J. P Guichard qui a fait un travail de relecture d'une grande précision.