Du concret à l'abstrait, de l'heuristique à la rigueur : un nouvel espoir pour l'enseignement des mathématiques ?

Dominique Barbolosi
UMR, MD3, laboratoire de Pharmacocinétique,
Faculté de Médecine-Pharmacie de Marseille.
27, avenue Jean Moulin 13385 Marseille Cedex 5
dominique.barbolosi@univ-cezanne.fr.

Résumé

Le fonctionnement du processus de découverte en mathématique est très complexe, néanmoins l'histoire montre que souvent la motivation de l'introduction des nouveaux concepts trouve son origine dans un problème concret (physique, biologique,...) et que la construction de nouveaux outils reposent sur des considérations heuristiques, qui trouvent leurs justifications rigoureuses parfois plusieurs années après qu'ils aient été largement utilisés. Paradoxalement, peu à peu l'étude des cheminements historiques qui ont conduits aux développements de nouvelles théories ont été éradiqué de nos enseignements, au profit de présentations très synthétiques, masquant l'origine et la genèse des idées, privilégiant une construction rigoureuse des théories au détriment de leurs applications. Dans cet article nous proposons un retour à un enseignement suivant une chronologie plus naturelle, sans hésiter à le motiver par une problématique concrète et à faire appel au raisonnement heuristique, en montrant le quintuple avantage qu'il en découlera : récréer le lien essentiel, quasi disparu, entre activité de recherche et d'enseignement, remettre en relief le rôle privilégié de l'enseignement des mathématiques dans l'apprentissage de la démarche scientifique, donner du sens aux objets mathématiques étudiés, montrer l'intérêt des mathématiques dans un contexte pluridisciplinaire, et enfin de permettre de comprendre le mode de fonctionnement spécifique aux mathématiques qui consiste à construire un cadre général et rigoureux afin de légaliser les concepts introduits. Notre propos sera illustré par les résultats de l'expérience acquise ces trois dernières années au cours desquelles nous avons pu mettre en pratique avec succès ces idées dans le cadre de stages "Hippocampe", dans une quinzaine de lycées différents de l'hexagone avec des classes de troisième, seconde, première et terminale dont les élèves provenaient de divers milieux sociaux.

1 Introduction

Pour les grecs "mathématique" est synonyme du mot "science", d'ailleurs l'étymologie de mathématique vient du grec $\mu\alpha\theta\eta\mu\alpha$ (máthēma) qui signifie " science, connaissance", il est devenu ensuite $\mu\alpha\theta\eta\mu\alpha\tau\iota o\varsigma$ (mathematikos). Ainsi paradoxalement, bien que les mathématiques soient l'une des sciences les plus anciennes, elle demeure la plus méconnue du grand public. En effet, quel mathématicien n'est pas régulièrement confronté, à propos de sa discipline, aux traditionnelles questions " à quoi ça sert ?, "y-a-t-il encore des choses à trouver en mathématiques ? "

Jusqu'à une époque très récente, la communauté mathématique considérait comme superflu d'apporter des réponses à ces questions. En refusant d'affronter ce questionnement, par ailleurs bien légitime, le champ libre a été laissé à d'autres (notamment aux médias) pour colporter des poncifs aussi faux que destructeurs sur ce que représentent les mathématiques et le rôle qu'elles jouent.

Afin de se faire une idée plus précise de l'image donnée par les mathématiques, parmi une vingtaine d'articles polémiques publiés à leur sujet dans la presse au cours des trois dernières décennies, je ne citerai qu'un extrait paru dans la revue Science et Vie en septembre 1971 : « *Une théorie terriblement dogmatique, formaliste à l'excès dont, les définitions, les axiomes et les théorèmes tombent du ciel comme les paroles du prophète* ».

Faute de réponses alternatives, ce genre d'information vient conforter l'idée que se font la plupart des gens sur les mathématiques, à savoir qu'il s'agit d'une discipline réduite à des règles arbitraires permettant de construire un jeu complexe, n'ayant pour unique finalité que de servir d'instrument de sélection dans notre système éducatif.

Au lieu de nous offusquer de ces attaques récurrentes, il vaut mieux s'interroger sur les origines d'une telle image et modifier nos méthodes d'enseignement afin d' inverser cet état d'esprit erroné, qui risque d'ailleurs d'être très nuisible pour notre société à court terme.

Je retiendrai deux points qui me semblent essentiellement être responsables d'une mauvaise perception des mathématiques :

1. La lutte stérile chez les scientifiques qui cherchent constamment à positionner hiérarchiquement la théorie par rapport aux applications, déjà fustigée par Louis Pasteur qui disait en son temps : "*Il n'existe pas une catégorie de sciences auxquelles on puisse donner le nom de sciences appliquées. Il y a la science et les applications de la science, liées entre elles comme le fruit à l'arbre qui l'a porté* ".
   Ainsi, les activités théoriques et appliquées, au contraire d'être opposées, sont complémentaires et indissociables ; chacune étant source d'alimentation de l'autre. Depuis longtemps dans les cours les exemples d'applications des mathématiques ont quasiment disparus au profit de larges développements théoriques, il conviendrait de les réhabiliter en leur accordant une place importante dans nos enseignements.
2. Un défaut de chronologie qui consiste à enseigner trop tôt les concepts théoriques, masquant ainsi la genèse des idées qui en sont à l'origine et gomme souvent l'aspect essentiel de la démarche scientifique qui permet à la fois de donner du sens aux objets introduits et de se familiariser avec leur utilisation pratique. A mon sens, les propos suivants de Jean-Marie Souriau résument bien les choses : "*Les fondements sont toujours postérieurs à la pratique,... l'exemple le plus net c'est les nombres complexes... Les outils préfabriqués ne sont bons, ni pour la découverte ni pour la didactique*". La restitution d'une chronologie, naturelle conforme au processus de découverte dans nos enseignements, pourrait grandement faciliter la compréhension du fonctionnement interne des mathématiques, tout en éliminant l'aspect artificiel induit par un cours synthétique.

2 Une preuve de ce concept pédagogique : l'exemple des stages Hippocampe

Partant du constat précédent, une idée est de construire de nouvelles activités pédagogiques s'inspirant de la démarche suivie en recherche, en s'appuyant sur le concept pédagogique qui est à la base des stages Hippocampe[1].

[1]Stages initiés par l'IREM de Marseille. Pour voir une description de ces stages voir par exemple [1].

2.1 Du concret à l'abstrait : introduction à la modélisation

Le recours à la modélisation est un bon moyen pour conduire les élèves à mettre en oeuvre divers outils mathématiques dans le but d'apporter des réponses à des questions issues de problématiques concrètes.

La modélisation est une démarche dont la méthodologie est complexe et n'appartient pas au domaine des mathématiques, mais une fois le modèle posé, nous sommes ramenés dans le champ des mathématiques. Pour couper court à d'interminables polémiques sur le choix d'un modèle plutôt qu'un autre nous suivrons la pensée suivante de G. E. Box : *"All models are wrong, but some are useful"*.

Il n'existe donc pas de "vrais" ou de "faux" modèles, il y a des modèles qui décrivent plus ou moins bien la réalité. Seule la confrontation aux faits expérimentaux permet de retenir ou de rejeter un modèle suivant son aptitude à en donner une description convenable, ce qui constituera, le cas échéant, une justification *a posteriori* de la pertinence du choix de ce modèle.

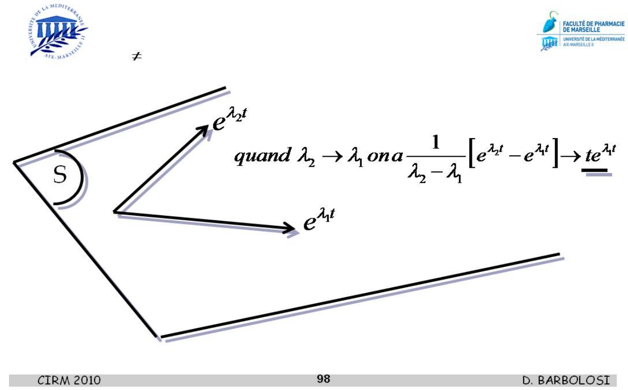
2.2 De l'heuristique à la rigueur

Le mot heuristique vient du grec $\varepsilon\upsilon\rho\iota\sigma\kappa\omega$ qui signifie « je trouve » d'où le célèbre Eureka d'Archimède. La démarche heuristique est omniprésente en recherche, étrangement elle a été quasiment bannie de nos enseignements au profit d'un excès d'exigence de rigueur qui a pour conséquence la paralysie intellectuelle de nombreux élèves qui se retrouvent en échec. Le recours aux méthodes heuristiques est très fructueux, il permet de découvrir la trame d'une démonstration en libérant l'esprit du souci de tout justifier avant de pouvoir avancer, ce qui entrave l'imagination. Donnons juste un exemple historique à ce propos. Examinons la méthode utilisée par Euler et Lagrange afin de déterminer deux solutions indépendantes de l'équation différentielles du second ordre à coefficients constants :

$$ay'' + by' + cy = 0.$$

Lorsque le discriminant Δ du trinôme ar^2+br+c est >0 les fonctions $t \to e^{\lambda_1 t}$ et $t \to e^{\lambda_2 t}$, où $\lambda_1$et λ_2 sont solutions réelles de l'équation caractéristique $ar^2+br+c=0$, répondent à la question. Lorsque $\Delta = 0$, $t \to e^{\lambda t}$ où λ est l'unique solution de l'équation caractéristique est aussi solution. Afin d'en trouver une deuxième, Euler et Lagrange font un raisonnement géométrique heuristique de la façon suivante (voir schéma ci-dessous) : ils considèrent que les fonctions $t \to e^{\lambda_1 t}$ et $t \to e^{\lambda_2 t}$ comme des "vecteurs" qui engendrent le "plan" S formé par l'ensemble des solutions, ainsi le vecteur $t \to e^{\lambda_2 t} - e^{\lambda_1 t}$ est lui-même contenu dans S, de même que le vecteur $t \to \frac{e^{\lambda_2 t}-e^{\lambda_1 t}}{\lambda_2-\lambda_1}$ qui lui est colinéaire. Ils cherchent alors la limite de ce vecteur lorsque $\lambda_1 \to \lambda_2 = \lambda$ et trouvent qu'il s'agit du vecteur $t \to te^{\lambda t}$ qui constitue la deuxième solution cherchée ! La compréhension du fonctionnement de la construction des mathématiques est essentielle mais nullemment évidente et ne doit pas intervenir en première intention dans un cours. L'exemple historique précédent conduit à remarquer qu'il n'est pas utile dans un premier temps de soulever les subtilités sous-jacentes à un outil pour utiliser celui-ci, d'autre part il illustre bien la pensée de Jean-Marie Souriau : " *les fondements sont toujours postérieurs à la pratique*". En substance ici, Euler et Lagrange découvrent implicitement la notion d'espace vectoriel fonctionnel dont le formalisme a été dégagé bien plus tard.

En outre, d'un point de vue pédagogique une démarche heuristique est très intéressante lorsqu'on a besoin d'introduire et d'utiliser des outils qui ne sont pas directement au programme des élèves concernés. C'est ainsi l'occasion d'approcher des outils mathématiques nouveaux dont la présentation théorique rigoureuse sera abordée dans une phase ultérieure de leur scolarité (suites, fonction exponentielle, dérivée, équation différentielle...) ; insistons sur le fait qu'il n'est



pas question de traiter avant l'heure des notions hors programme, mais simplement de motiver et de préparer leur future introduction.

2.3 Objectifs et retombées attendues

Chaque activité proposée s'efforce de respecter le plan indicatif suivant :

1. Position d'un problème concret et description des faits observés (physique, économique, biologique...). Formulation des hypothèses de travail.
2. Construction d'une modélisation mathématique en s'appuyant sur les hypothèses faites au point 1) ;
3. Utilisation de la modélisation pour apporter des réponses aux problème initial ;
4. Discuter de la pertinence des réponses et éventuellement de la validité et les limites du modèle ;
5. Enfin, soulever les problèmes théoriques sous-jacents aux notions mathématiques introduites ;

Ces types d'activités n'ont pas pour vocation de se substituer aux cours traditionnels mais de les compléter, en outre elles donnent l'occasion de faire prendre conscience aux élèves que l'acquisition de connaissances élémentaires en mathématiques peut avoir un grand intérêt dans la compréhension et la résolution de problèmes issus d'autres sciences et sont des armes indispensables pour la résolution de problèmes issus de la vie courante.

L'objectif n'est pas tant de faire des mathématiques, mais surtout de déclencher l'envie d'en faire. Par conséquent, il est préférable d'éviter tout excès sur l'étude des outils mathématiques introduits. Il suffit de faire ressortir les concepts essentiels, sous-jacents aux outils mis en jeu, au fur et à mesure que les besoins se font sentir.

L'objectif pédagogique final est à plusieurs étages selon la demande et les capacités des élèves concernés : pour les plus modestes, l'acquisition du calcul élémentaire et son intérêt dans le monde réel. Pour les autres, on peut aller plus loin et soulever les problèmes théoriques nécessaires à résoudre afin de donner un sens rigoureux aux notions utilisées.

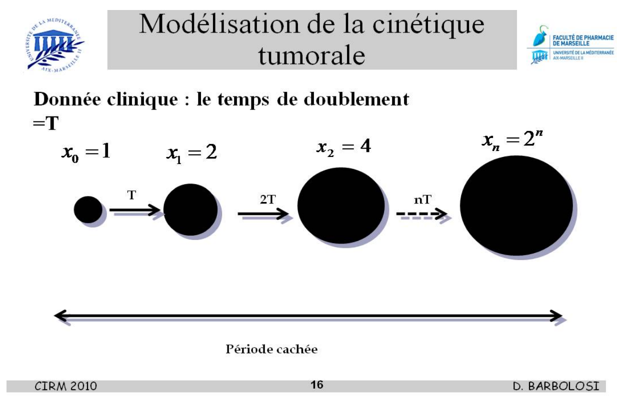
Les activités sont choisies de manière à se prêter à une approche pluridisciplinaire et expérimentale. L'expérimentation est développée au moyen d'outils logiciels (calculatrices, ordinateurs) permettant de réaliser des calculs, des représentations graphiques ou des simulations. Certains exemples permettent la mise en œuvre d'une activité algorithmique débouchant sur l'utilisation d'un langage de programmation (les langages disponibles sur calculatrices scientifiques peuvent suffire). Le but est de mettre tous les élèves en activité et de les initier à la démarche scientifique sous toutes ses formes par le biais d'une problématique mathématique.

3 Quelques exemples d'activités proposées en classe de seconde et première.

3.1 Activité 1 : modèle d'évolution de la taille d'une tumeur cancéreuse.

3.1.1 Le problème

Tout cancer débute par la production d'une cellule cancéreuse (on dit que son origine est monoclonale). Au cours du temps, cette cellule va produire un ensemble de cellules filles appelé tumeur. On observe que le temps de doublement T d'une tumeur cancéreuse (c'est-à-dire le temps mis pour une tumeur donnée de doubler son nombre de cellules) est sensiblement constant et dépend du type de cancer. Ce temps de doublement peut-être estimé par diverses observations clinique. Par exemple, pour un cancer du sein T peut varier de 12 à 14 semaines. La question est de disposer d'un moyen de prévoir à chaque date t le nombre $N(t)$ de cellules cancéreuses qui composent une tumeur dont le temps de doublement T est supposé connu.



3.1.2 La modélisation

La démarche expérimentale consiste à compléter le nuage de points représentant les puissances entières de 2. Si une tumeur a un temps de doublement évalué à T, à partir d'une cellule cancéreuse le nombre de cellules de la tumeur aux temps $t_1 = T,\ t_2 = 2T, \ldots,\ t_n = nT$ (dont l'unité est le jour) est donc :

$$N(t_n) = 2^{\frac{t_n}{T}} = 2^{\frac{nT}{T}} = 2^n.$$

On souhaiterait disposer d'une fonction N donnant à tout instant t le nombre de cellules cancéreuses $N(t)$ composant la tumeur. La discrétisation précédente conduit à penser à une fonction que l'on s'autorise à définir, par un "prolongement heuristique", de la manière suivante :

$$N(t) = 2^{\frac{t}{T}}.$$

Enfin, si nous partons de N_0 cellules les élèves établissent facilement que

$$N(t) = N_0\ 2^{\frac{t}{T}}.$$

Commentaire : *à ce stade, il ne s'agit en aucun cas de construire ou d'étudier la fonction $x \mapsto 2^x$. Il s'agit seulement d'en donner une présentation heuristique permettant d'obtenir des résultats conformes aux observations. L'utilisation d'un ordinateur permet de faire les calculs nécessaires. Une fois la présentation réalisée, les élèves font à l'aide d'un logiciel les représentations graphiques des fonctions correspondant à différentes valeurs de T, et peuvent effectuer* *à l'aide d'une calculatrice les calculs du type $2^{\frac{t}{T}}$. Pour les plus curieux on peut soulever les problèmes théoriques relatifs à la construction de la fonction exponentielle.*

3.1.3 Utilisation du modèle

- Actuellement, la plus petite tumeur cancéreuse détectable par palpation est constituée de 10^9 cellules, ce qui correspond à peu près à une tumeur de masse égale à 1 gramme. Si une tumeur est détectée lorsqu'elle contient 10^9 cellules, connaissant son temps de doublement T trouver la date de l'origine de la première cellule cancéreuse.
- De source médicale, le temps nécessaire à la détection d'une tumeur issue d'une seule cellule cancéreuse est égal à 30 fois son temps de doublement. Justifier cette affirmation, en admettant que pour qu'une tumeur soit détectable elle doit être composée d'au moins 10^9 cellules.
- Après le traitement d'un cancer du sein, il est d'usage de surveiller la personne traitée sur une période de 5 ans. Sachant qu'un traitement chirurgical peut laisser en résidu indétectable une masse tumorale de 10^3 cellules, expliquer l'origine du choix de 5 ans comme période de surveillance d'un cancer du sein après traitement chirurgical.

Commentaire : *les applications précédentes nécessitent souvent de savoir résoudre une équation du type $2^x = a$. On peut faire trouver une valeur approchée de la solution par dichotomie, puis faire remarquer aux élèves que la calculatrice contient une touche* ln *qui correspend à une fonction qu'ils ne connaissent pas encore et joue le rôle de fonction "inverse" qui vérifie en plus la propriété* $\ln(a^b) = b\ln(a)$. *Cette fonction permet alors de trouver que* $x = \frac{\ln(a)}{\ln(2)}$. *On constate que les élèves se familiarisent très vite avec ce genre de calculs.*

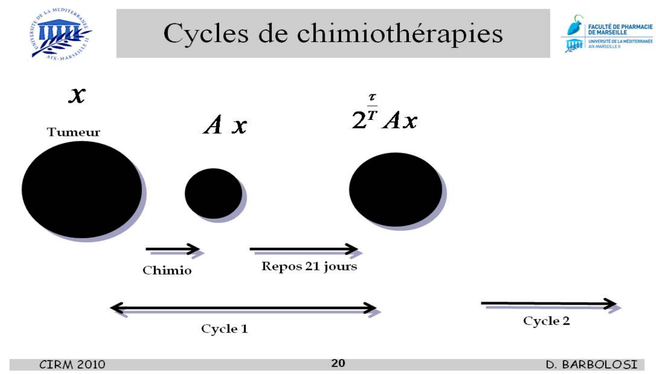
3.2 Activité 2 : étude de l'efficacité d'un traitement anti-cancéreux

Cette activité fait suite à l'activité 1.

3.2.1 Le problème.

Les traitements par chimiothérapie détruisent les cellules cancéreuses, mais aussi des cellules saines (notamment ils détruisent des cellules sanguines essentielles à notre survie telles que les *neutrophiles* qui jouent un rôle important pour lutter contre les infections ou les *plaquettes* nécessaires à la coagulation du sang, c'est ce que l'on appelle des *toxicités hématologiques*). Il est donc nécessaire de laisser un temps de repos dans chaque cycle de traitement afin que la moelle osseuse puisse remplacer les globules sanguins détruits. Ainsi chaque cycle de traitement est composé de deux phases : une phase d'administration (considérée ici comme quasi instantanée) d'un (ou des) médicaments, suivi d'une phase de repos de durée τ. On suppose qu'après chaque administration d'une dose D du médicament M, le nombre x des cellules de la tumeur sensibles à M, est multiplié par un coefficient $A \in]0,1[$; ainsi le nombre de cellules non détruites, qui restent encore sensibles à M est $A\,x$ (A quantifie donc l'efficacité du médicament M). Au cours de chaque période de repos, la tumeur recommence croître, selon le processus présenté dans l'activité 1.

On veut traiter une tumeur cancéreuse, dont le temps de doublement est T, par une série de cycles consécutifs chacun de durée τ usuellement $\tau = 21$ jours. Le traitement sera dit efficace si le nombre de cellules composant la tumeur décroit en fonction du nombre de cycle et en échec dans le cas contraire. Peut-on trouver une condition, exprimée en fonction de A, T et τ, qui garantisse l'efficacité du traitement ?



D'autre part, dans la plupart des traitements, une proportion des cellules malignes qui n'ont pas été éradiquées par un médicament A deviennent résistantes à celui-ci. A partir de l'administration d'une dose D du médicament A sur x cellules, Le nombre $(1-A)x$ représente la somme du nombre de cellules détruites et du nombre de cellules non détruites, mais devenues résistantes à A. On fait l'hypothèse que le nombre de cellules devenues résistantes est $R(1-A)x$, où le coefficient $R \in]0,1[$ traduit l'aptitude du médicament M à créer des cellules résistantes.

Peut-on prévoir en fonction du nombre n de cycles effectués, le nombre de cellules sensibles et résistantes composant la tumeur ?

3.2.2 La modélisation

On remarque que pendant chaque phase de repos de durée $\tau = 21$ jours, la taille de la tumeur est multipliée par un coefficient $a_T = 2^{\frac{\tau}{T}}$. Dans un premier temps, on peut supposer qu'il n'y a pas apparition de cellules résistantes au médicament M. On peut calculer le nombre de cellules qui demeurent au bout de n cycles du traitement pour différentes valeurs de a_T (pour un cancer du sein, si $T = 14$ semaines il vient que $a_T = 2^{\frac{21}{14\times 7}} = 1.16$). On commence par des exemples numériques afin d'aboutir au formalisme séquentiel :

$$x_{n+1} \;=\; 2^{\frac{\tau}{T}} A\, x_n \;,$$

ce qui conduit à faire établir la condition d'efficacité du traitement ($2^{\frac{\tau}{T}} A$ étant la raison de la suite géométrique précédente)

$$2^{\frac{\tau}{T}} A < 1. \tag{1}$$

Commentaire : *On fait remarquer aux élèves l'élégance de la formule 1 qui donne une condition d'efficacité en condensant l'information disponible : le temps de doublement T, la durée de la phase de repos τ et l'efficacité du médicament A. Notamment cette condition permet de retrouver un fait clinique important. En effet, dans le cas où $2^{\frac{\tau}{T}} A > 1$ le traitement est inefficace, il serait alors intéressant d'agir sur la durée de repos $\tau = 21$ jours et de chercher à la raccourcir, par exemple à $\tau' = 14$ jours de manière à obtenir $2^{\frac{\tau'}{T}} A < 1$ afin de rendre le traitement efficace. On retrouve ainsi par le raisonnement un fait clinique important observé par les médecins : la densification (administration du médicament sur des périodes plus courte) d'un traitement améliore l'efficacité. Bien sûr de manière concomitente les traitements densifiés accroissent les toxicités hématologiques ce qui ouvre de nouveaux problèmes à résoudre avant de pouvoir les réaliser. Ce problème de densification des chimiothérapies a fait l'objet d'une étude de modélisation complexe et a été appliqué dans le cadre du cancer du sein métastatique à l'hôpital Lyon-Sud en colaboration avec le Professeur G. Freyer. Les résultats de cette étude sont présentés dans [3].*

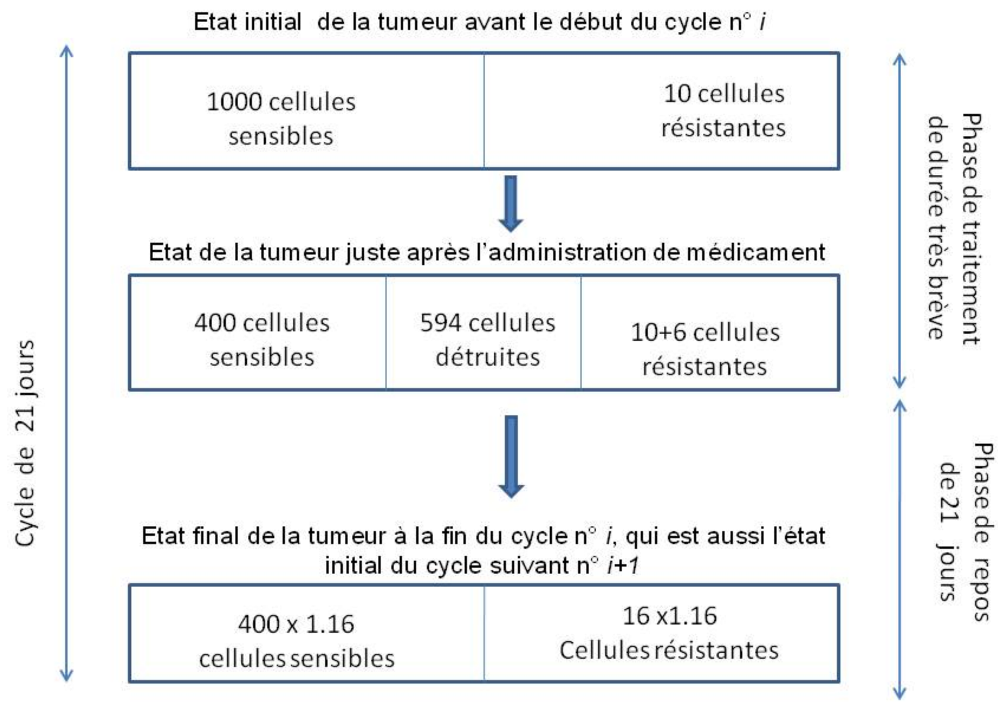


FIG. 1 – Exemple d'évolution de l'ensemble des cellules (sensibles+résistantes) au cours d'un cycle.

Dans un deuxième temps, on pourra supposer que l'effet du médicament A sur les cellules cancéreuses qui lui sont sensibles est de diminuer leur nombre, mais aussi de créer des cellules résistantes.

On commence par l'exemple numérique suivant décrit dans le schéma FIG.1 ci-dessous : on choisit $A = 0.4$, $T = 14$ semaines, $R = 0.01$. A partir d'une tumeur composée de 1000 cellules sensibles et 10 cellules résistantes, après administration du médicament M :

- les 10 cellules résistantes ne sont pas affectées.
- 40% des 1000 cellules sensibles demeurent ($A = 0.4$).
- parmi les 60% autres, 1% de cellules deviennent résistantes ($R = 0.01$) et 99% sont détruites.

Au total, on se retrouve en fin de la phase de traitement avec 400 cellules sensibles, $10 + 6$ cellules résistantes et 594 cellules mortes. Au cours de la phase de repos, les cellules survivantes (sensibles et résistantes) se multiplient en transmettant respectivement les caractères de sensibilité et de résistance (voir tableau fig.1).

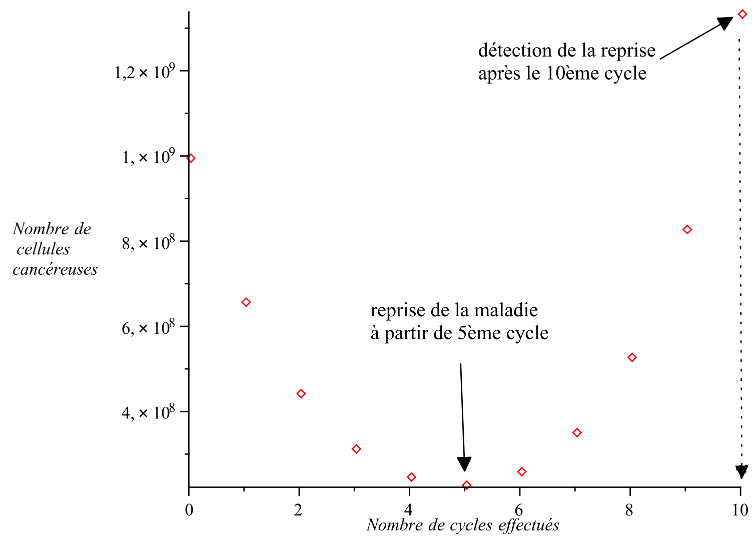


FIG. 2 – Exemple de traitement inefficace, $\alpha = 0.4$, $R = 0.01$, $a_T = 1.62$

Ensuite, on formalise le cas général en établissant les relations de récurrences suivantes

$$\begin{cases} x_{n+1} &= & 2^{\frac{\tau}{T}} A\, x_n \\ y_{n+1} &= & (y_n + R\,(1-A)\,x_n)\,2^{\frac{\tau}{T}} \end{cases}$$

où x_n et y_n désignent respectivement le nombre de cellules sensibles et résistantes présentent après la $n-$ième cure de chimiothérapie.

3.2.3 Utilisation du modèle

On pourra étudier l'évolution du nombre total de cellules cancéreuses (sensibles et résistantes) en fonction du nombre n de cyles de traitement. On pourra déterminer le nombre de cycles nécessaires pour conclure à l'inefficacité du traitement (c'est-à-dire le nombre de cycles à partir duquel le nombre de cellules malignes recommence à croître, voir fig.2). Sachant qu'une tumeur n'est détectable que si elle contient 10^9 cellules, combien de cycles de traitement risque-t-on pu administrer avant de constater l'inefficacité du traitement ?

3.2.4 Prolongement de l'étude pour une bi-thérapie

Après avoir constaté l'inefficacité du traitement précédent, on peut étudier l'effet d'un médicament M', agissant simultanément avec le médicament M, et qui ne détruit que les cellules résistantes à M, en multipliant leur nombre par un réel $B \in]0,1[$, et faire des simulations pour différentes valeurs de B (voir l'exemple, fig.3). Admettant qu'il y a rémission de la maladie lorsque la tumeur contient moins de 500 cellules cancéreuses, on pourra calculer le nombre minimal de cycles à effectuer pour le traitement d'un traitement d'un cancer du sein pour lequel $a_T = 1,16$ et on prendra $A = 0,4,\ R = 0,01,\ x_0 = 10^9,\ B = 0,5$.

3.3 Activité 3 : Etude du processus métastatique

3.4 Problème

L'observation montre que la taille d'une tumeur humaine ne peut croitre indéfiniment et qu' après une phase de croissance elle se stabilise autour d'une taille maximale de 10^{12} cellules,

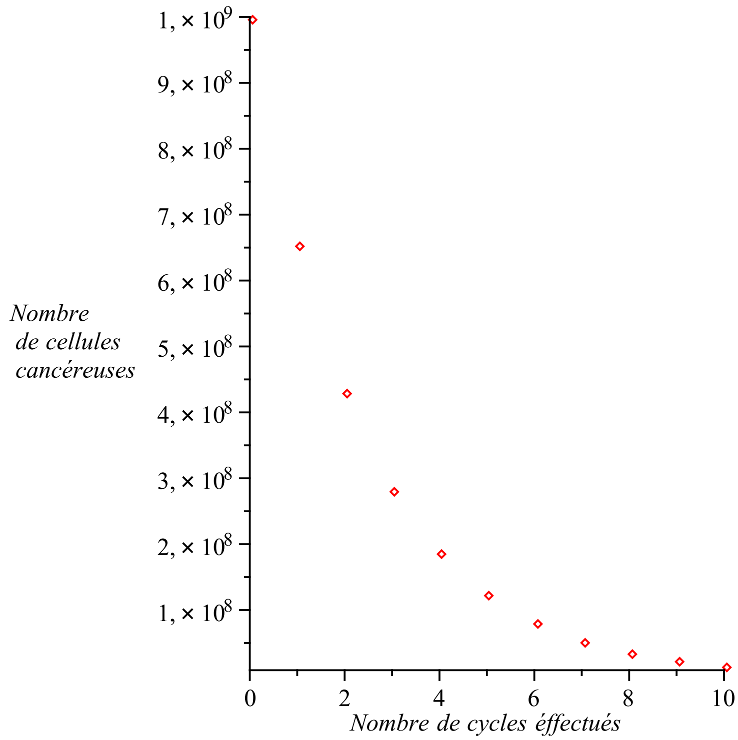


FIG. 3 – Exemple de traitement efficace avec deux médicaments, $\alpha = 0.4$, $\beta = 0.5$, $R = 0.01$, $a_T = 1.62$.

ce qui fait à peu près une masse de 1 Kg. Ainsi, le modèle exponentiel n'est pas réaliste pour décrire l'évolution complète d'une tumeur. Le fait que que la taille d'une tumeur finisse par se stabiliser est dû entre autre à des pertes cellulaires, qui sont notamment à l'origine de ce que l'on appelle des *métastases*. Prévoir l'existence de métastases est un soucis essentiel pour le médecin car celles-ci peuvent provoquer quelques années après le traitement de la tumeur initiale des cancers secondaires, c'est ce que l'on appelle une récidive de la maladie. Actuellement la plus petite métastase détectable par imagerie médicale est de l'ordre de $10^7 - 10^8$ cellules, au-dessous elles ne sont pas visibles. D'où la question, peut-on construire un modèle qui décrive l'évolution d'une tumeur prenant en compte la production de métastases ? Peut-on en déduire une estimation du nombre de métastases potentiellement présentes dans l'organisme lors du diagnostic de la tumeur primitive ?

3.5 Une modélisation

On s'intéresse à l'évolution d'une tumeur par période de quinze jours. On note x_0 le nombre de cellules composant la tumeur initiale et x_n le nombre de cellules composant la tumeur à la $n-ième$ période (c'est à dire au bout de $15n$ jours). On suppose que le nombre de cellules perdues lors d'une période est de la forme mx_n^α où m et α sont deux paramètres positifs, $\alpha > 1$. Sans perte cellulaire, à partir d'une tumeur de taille x_n, au bout d'une période de doublement la taille de la tumeur serait $2x_n$. En tenant compte des pertes cellulaires on cherche x_{n+1} sous la forme

$$x_{n+1} = 2x_n - mx_n^\alpha.$$

Remarque : *La formation d'une métastase est due essentiellement à deux phénomènes biologiques : une perte de molécules d'adhésion (appelée cadhérines E) qui permettent aux cellules* *de rester "collées" et la production par la tumeur de nouveaux vaisseaux par lesquels les cellules qui se sont détachées vont pouvoir migrer vers d'autres organes. C'est pourquoi le modèle choisi fait intervenir deux paramètres m et α censés traduire ces deux faits biologiques. L'idée de cette activité est issue d'un travail de thèse dont la recherche est financée par l'INCA (Institut National du Cancer). Dans cette thèse une modélisation plus complète, basée sur une équation aux dérivées partielles avec une condition aux limites particulière est proposée dans [2].*

3.6 Suggestions d'étude

Dans le but de décrire les observations lorsque $n \to \infty$ la suite $(x_n)_n$ doit tendre vers un nombre $\theta = 10^{12}$. Montrer alors que $m = 10^{-12(\alpha-1)}$ ce qui montre qu'il reste un seul paramètre à estimer sur deux.

Après diagnostic d'une tumeur composée d'à peu près 10^9 cellules, on effectue un prélèvement de 1mm^3 qui est composée de 10^6 cellules que l'on met en culture. On constate qu'au bout de quinze jours le nombre de cellules a augmenté de $\Delta = 1.5 \times 10^5$ cellules.

- En déduire que $\alpha = 1.011$ et le nombre n d'itérations nécessaires pour atteindre $x_n = 10^9$ cellules. On déduit alors approximativement le temps de doublement (on trouve à peu près 2 mois dans ce cas) de la tumeur étudiée et la date de naissance de la première cellule cancéreuse (on trouve 6 ans).
- En admettant qu'en moyenne une cellule sur 10 milliards de cellules qui se détachent de la tumeur est suceptible de devenir une métastase, montrer qu'au moment du diagnostic il est probable qu'une métastase soit présente.
- Le schéma ci-dessous le schéma FIG. 4 représente le cas $\Delta = 1.95 \times 10^5$ qui conduit à une estimation $\alpha = 1.0157$. Le calcul donne $n = 109$ pour atteindre 10^9 cellules ce qui correspond à une période cachée de 4 ans et demi ; le temps de doublement est estimé à peu près à 1 mois. Enfin, pour les valeurs de m et α estimées précédemment le calcul donne
$$\frac{m}{10^{10}} \sum_{n=1}^{109} x_n^\alpha \approx 0.79..,$$
on peut donc considérer qu'aucune métastase ne sera présente lors du diagnostic. La courbe FIG.5 montre le profil d'évolution d'une tumeur qui évoluerait jusqu'à son plateau de 10^{12} cellules, c'est un profil dit de type Gompertz que nous pouvons retrouver en supposant que le nombre de cellules cancéreuses au cours du temps vérifie une équation différentielle du type $x' = ax\ln(\frac{b}{x})$, où a et b sont deux constantes > 0.

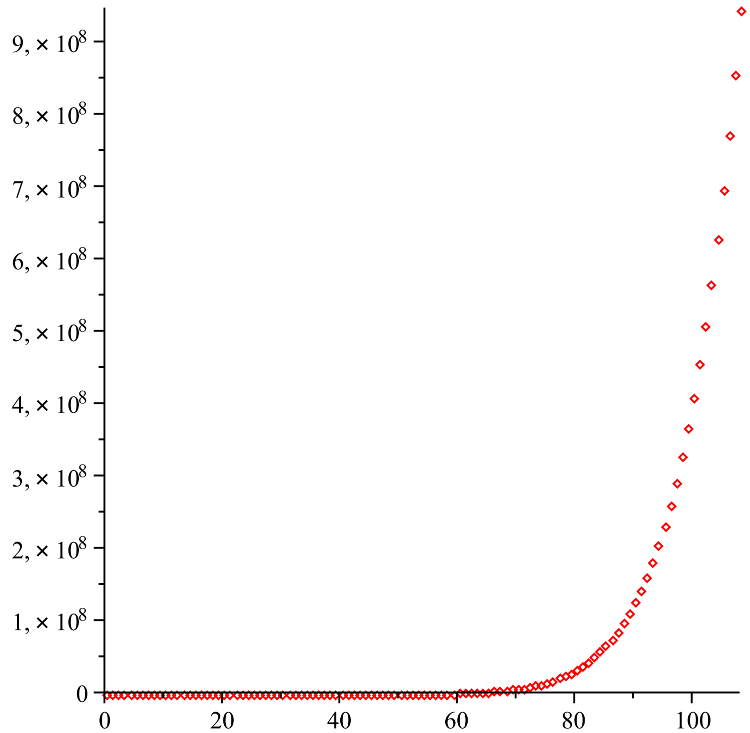


FIG. 4 – Exemple de profil d'évolution de la tumeur durant la période cachée de 4 ans et demi, $\alpha = 1.157$

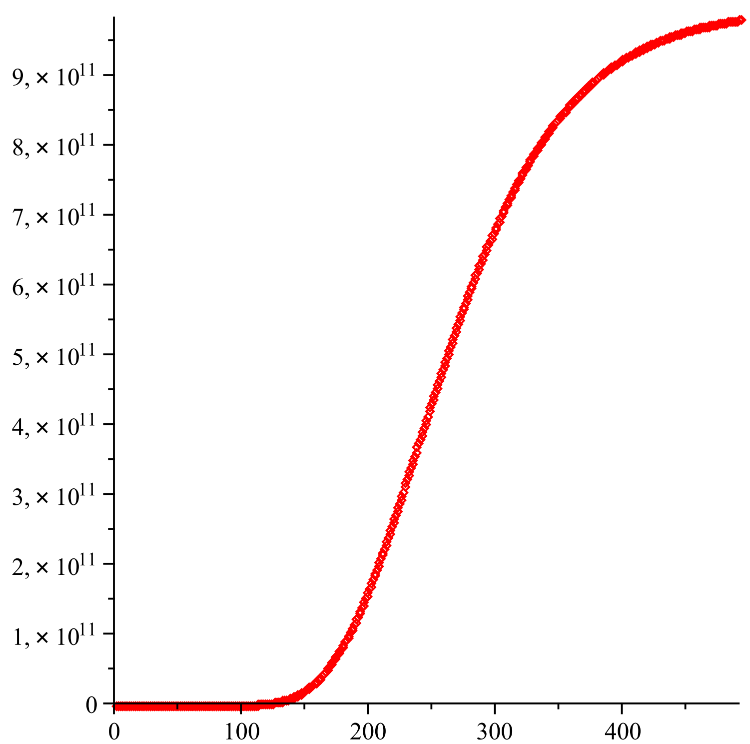


FIG. 5 – Exemple de profil d'évolution d'une tumeur sur plus de 15 ans, $\alpha = 1.157$

4 Conclusion

Un certain nombre d'élèves ont besoin de donner du sens aux mathématiques qu'ils doivent apprendre, faute de trouver ce sens, ils s'acheminent vers un état de blocage, pensant non seulement que le travail qui leur est demandé n'aura aucune retombée concrète pour eux, mais aussi qu'il est hors de leur portée. Les stages Hippocampe sont source d'espoir, ils permettent de constater que des voies d'exploration sont encore possibles pour modifier nos méthodes d'enseignements afin de récupérer de nombreux élèves en échec. Une des pistes est de leur proposer des mathématiques accessibles et des projets réalisables, d'une part en différant les subtilités théoriques, d'autre part en leur montrant tout l'intérêt qu'ils pourront tirer en acquérant des bases solides en mathématiques lorsqu'ils seront confrontés à diverses situations concrètes, notamment professionnelles.

Au cours de ce texte nous avons évoqué la perception négative des mathématique par les médias, du côté des hommes politique ce n'est guère mieux, afin de bien apprécier l'ampleur du problème que l'enseignement des mathématiques doit affronter, nous terminerons en laissant méditer le lecteur sur ces quelques phrases extraites d'un discours tenu par notre Président Nicolas Sarkozy devant des élèves du Lycée Galilée de Gennevilliers (Hauts-de-Seine), le 10 Juin 2009 : *Moi je n'ai pas fait S,... D'ailleurs je n'ai pas compris pourquoi pour faire médecine il faut faire S. Est-ce que vous demandez au médecin d'être capable de faire un contrôle algébrique ?*

Références

[1] Barbolosi D. Un exemple de démarche scientifique. Repère-IREM, N71, avril 2008.

[2] Barbolosi D, Benabdallah A, Hubert F, Verga F. Mathematical and numerical analysis for a model of growing metastatic tumors. Mathematical Biosciences, 2009 ; 218 : 1-14.

[3] B. You, C. Meille, D. Barbolosi, B. Tranchand, J. Guitton, C. Rioufol, A. Iliadis and G. Freyer, «A mechanistic model predicting hematopoiesis and tumor growth to optimize docetaxel +epirubicin (ET) administration in metastatic breast cancer (MBC) : Phase I trial» Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007 : 13013.