AP Thème 1 : Évolution d'une tumeur cancéreuse sans traitement, avec traitements

Aide personnalisée en TS Année 2012-2013

Ce document est issu du travail réalisé lors de stages « Hippocampe »dirigés par **Dominique Barbolosi** [1], professeur des universités en mathématiques à l'université *Paul Cézanne* de Marseille.

Objectifs de l'AP :

- Résolution de problèmes.
- Consolidation de méthodes mathématiques de première et de terminale S.
- Remédiation.
- Expérimentation.
- Modélisation en temps discret, en temps continu.
- Approfondissement, en particulier découverte des équations différentielles.
- Travail de groupe pour la réalisation des différentes synthèses.
- Exposés oraux devant la classe, puis devant public lors de la journée « Portes ouvertes »qui a lieu au lycée le 25 janvier, et en fin d'année lors d'une « mini-conférence »à destination des parents.
- Interdisciplinarité [2] travail en collaboration avec les professeurs de SVT et de Physique

Thème 1

Tout cancer débute par la production d'une cellule cancéreuse. 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 par cette tumeur pour doubler son nombre de cellules) est sensiblement constant et dépend du type de cancer. Ce temps de doublement, appelé *période* ci-dessous, peut être évalué sur des cellules prélevées dans la tumeur et mises en culture. Par exemple, pour un cancer du sein, $T = 14$ semaines ; pour certains cancers du poumon $T = 21$ semaines et pour les cancers du colon et du rectum, $T = 90$ semaines.

Supposons qu'une cellule cancéreuse apparaît dans l'organisme d'un individu.

Question :

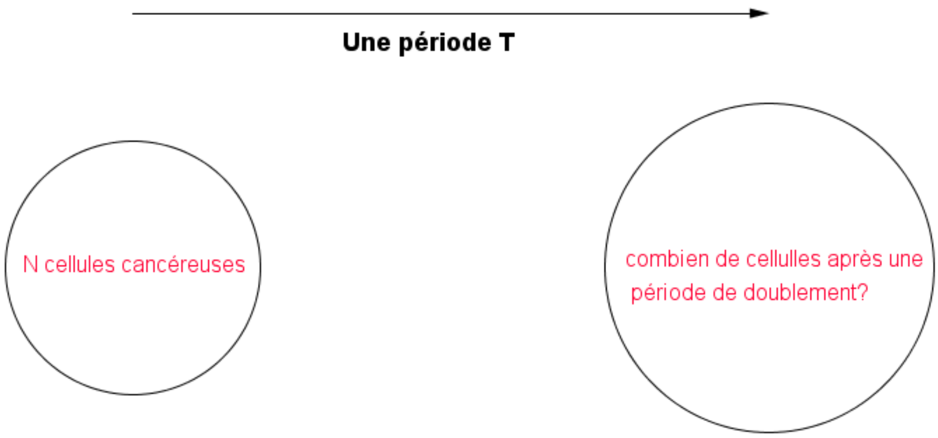
▶ comment modéliser le nombre de cellules cancéreuses qui composeront la tumeur engendrée, **sans ou avec traitement(s)**, après une période, 2 périodes, 3 périodes, etc... ?

1. Membre de l'*UMR, MD3*, Faculté de Médecine-Pharmacie de Marseille / *Inserm*. Spécialiste de la théorie des nombres, ses activités de recherche récentes se sont centrées sur les modélisations mathématiques décrivant les mécanismes du cancer et l'action des chimiothérapies afin de déterminer des protocoles d'administration d'efficacité optimale tout en contrôlant leur toxicité.
2. voir la section **5**

1 Période 1 : Sans traitement

Problématique :

1. **Modélisation discrète** : voici un schéma, mis en place par les élèves, qui décrit le processus de division cellulaire.



(a) L'algorithme suivant a été mis en scène :

```
Algorithme Évolution au cours de n périodes
Variable
    n : entier naturel
    u : entier naturel
Début
    Saisir la valeur de l'entier n
    u ← 1
    Pour i variant de 1 à n Faire
        u ← 2 × u
    FinPour
    Afficher u
Fin
```

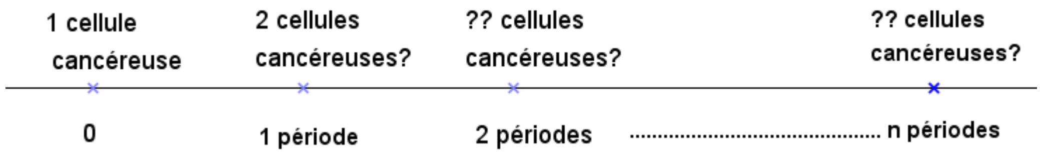
(b) Notation.

i. Pour tout entier naturel n, on note u_n le nombre de cellules cancéreuses de la tumeur après n périodes à partir de la naissance de la première cellule cancéreuse. On a donc $u_0 = 1$. Remplir le tableau suivant en utilisant cette notation.

Période	0	1	2	3	......	n périodes
Nombre de cellules cancéreuses	u_0	u_1	...	...	......	....

ii. Pour tout entier naturel n, exprimer u_{n+1} en fonction de u_n.

(c) Calcul direct de u_n. Voici un autre schéma qui décrit le même processus de division cellulaire. :



Remplir le tableau suivant :

Nombre de périodes écoulées	0	1	2	3	......	n périodes
Nombre de cellules cancéreuses	1	2	...	...	......	....

Cette partie aura été l'occasion pour certains élèves de consolider les notions de suite géométrique et de modélisation « simple ».

2. **Problème posé aux élèves : au bout de combien de périodes découvre-t-on une tumeur ?**

   Actuellement, la plus petite tumeur cancéreuse détectable est constituée de 10^9 cellules, ce qui correspond à peu près à une tumeur de masse égale à 1 gramme.

   Question : si on découvre aujourd'hui une tumeur ayant 10^9 cellules, depuis combien de périodes la première cellule cancéreuse est-elle apparue ?

   L'algorithme suivant a été mis en place :

   Algorithme `Nombre de périodes avant la détection d'une tumeur`

   Variable

   - n : *entier naturel*
   - u : *entier naturel*
   - A : *nombre réel*

   Début

   - `Saisir la valeur du nombre réel` A
   - $u \leftarrow 1$
   - $n \leftarrow 0$
   - **TantQue** $u < A$ **Faire**
     - $u \leftarrow 2 \times u$
   - **FinTantQue**
   - `Afficher` n

   Fin

3. **Les questions supplémentaires qui suivent ont été proposées aux élèves**

   (a) Après le traitement d'un cancer du sein ($T = 14$ semaines), il est d'usage de surveiller la personne concernée sans traitement nouveau sur une période de 5 ans. Sachant qu'un traitement chirurgical peut laisser en résidu indétectable une masse tumorale de 10^3 cellules, expliquer le choix de 5 ans comme durée de surveillance.

   (b) Pour le cancer du colon (T=90 semaines), on préconise un dépistage à partir de 50 ans. Expliquer ce choix. Justifier la réponse.

1.1 Synthèse Période 1

Cette première période a permis notamment :

- Consolidation **Suites** : la modélisation à l'aide d'une suite.
- Consolidation **Suites** : de consolider le cours de première sur les suites géométriques.
  Les élèves ont réalisé la fiche suivante qu'ils ont, bien évidemment, complétée :

  1. Définition d'une suite géométrique :
     q est un réel positif.
     La suite (u_n) définie sur $\mathbb{N}$ est géométrique de raison q si
  2. Pour tout entier naturel n,
     $$u_n =$$
     par exemple $u_{19} = u_0 \times q^{\cdots}$.
  3. pour tous entiers naturels n et p,
     $$u_n =$$
     par exemple $u_{19} = u_6 \times q^{\cdots}$.
  4. pour tout entier naturel n,si $q \neq 1$,
     $$S = u_0 + u_1 + u_2 + ... + u_n =$$
  5. la suite (u_n) est croissante ssi
  6. la suite (u_n) est décroissante ssi
  7. si [3] $q > 1$, alors
     $$\lim_{n \to +\infty} u_n = ...$$
  8. si $0 \leqslant q < 1$, alors
     $$\lim_{n \to +\infty} u_n = ...$$

  Ont été consolidées les notions suivantes :
  - le calcul de n termes d'une suite géométrique,
  - la représentation graphique de ces n termes,
  - la détermination d'un seuil (*à partir de quel rang, $u_n > A$, A réel saisi à l'exécution de l'algorithme*).
- Consolidation **Algorithmie** : la recherche d'un seuil, l'interprétation asymptotique, le codage des différents algorithmes utilisés en langage *Scilab*.

2 Avec traitement : deux problématiques

2.1 Période 2 : Une chimiothérapie

Les traitements par chimiothérapie détruisent les cellules cancéreuses, mais aussi des cellules saines. Il est donc nécessaire de laisser un temps de repos dans chaque cycle de traitement. Ainsi chaque cycle de traitement est composé de deux phases : une phase d'administration (considérée

3. Cette partie sera développée en cours par la suite.

comme quasi instantanée) d'un (ou des) médicaments, suivie d'une phase de repos de durée τ (usuellement $\tau = 21$ jours, ou τ =3 semaines). Au cours de cette période de repos, la tumeur recommence à croître, selon le processus présenté dans la partie précédente.

Faisons l'hypothèse que l'on administre une chimiothérapie A.

On veut traiter une tumeur cancéreuse par une série de cycles consécutifs, chacun de durée τ. On suppose qu'après chaque phase de traitement par le médicament A, le nombre x des cellules de la tumeur sensibles à A, est multiplié par un coefficient $\alpha \in]0;1[(1-\alpha$ quantifie donc l'efficacité du médicament A).

Autrement dit, Le nombre $(1-\alpha)x$ représente le nombre de cellules détruites et αx le nombre de cellules encore présentes à l'issue de cette chimiothérapie A.

Modélisation : Si x_0 représente le nombre de cellules cancéreuses au départ du traitement, que vaut x_1 à l'issue d'une cure de chimiothérapie, et comment exprimer, pour tout entier naturel n, x_{n+1} en fonction de x_n ?

Après quelques atermoiements, les élèves modélisent la suite (x_n) de la façon suivante :

$$x_0 = 10^9, \text{ et, pour tout entier naturel } n,\ x_{n+1} = 2^{\frac{\tau}{T}} \times \alpha \times x_n$$

Ils constatent que les valeurs de α et de T influencent l'évolution de la suite (x_n).

La partie « modélisation »aura été très délicate pour les élèves.

2.2 Synthèse Période 2

Cette première partie permet d'établir la synthèse suivante :

- Approfondissement **Fonctions puissances** et découverte de la fonction ln : Les élèves ont éprouvé beaucoup de difficultés à écrire la notation $2^{\frac{\tau}{T}}$, aussi sera-t-il important de développer l'activité « *Duplication du cube* »permettant de découvrir l'existence de la fonction $x \longmapsto x^{\frac{1}{3}}$(voir ***DuplicationDuCubeFiche1.pdf***), puis, en procédant de la même manière, la fonction ln à partir de la fonction exponentielle (voir Période3). D'autre part, les fonctions puissances n'étant pas inscrites au programme de mathématique en terminale S, la notation $2^{\frac{\tau}{T}} = e^{r.\tau}$ sera rendue indispensable pour la suite du travail.
- Consolidation **Algorithmie** : Écrire les différents algorithmes utilisés codés en langage *Scilab*, permettant :
  - ▶ le calcul de n termes d'une suite géométrique,
  - ▶ de représenter graphiquement ces n termes,
  - ▶ de suivre l'évolution de la suite suivant la valeur des paramètres α et T,
  - ▶ de déterminer un seuil (*à partir de quel rang, $u_n > A$, A réel saisi à l'exécution de l'algorithme*).
- Consolidation **Suites géométriques** :
- **Étude d'un cas particulier** :
  Si on fixe $\tau = 3$ et $T = 9$ semaines, et si x_n représente le nombre de cellules cancéreuses à l'issue de n cures de chimiothérapie, on montre que la suite (x_n) est géométrique de raison : $\alpha \times 2^{\frac{1}{3}}$.
  On pourra étudier le nombre réel $2^{\frac{1}{3}}$ en consultant la fiche ***DuplicationDuCubeFiche1.pdf***
  Les élèves se heurtent au problème suivant : Comment résoudre, sans avoir recours à un algorithme, l'inéquation d'inconnue n : $2^n \geqslant 10^9$?

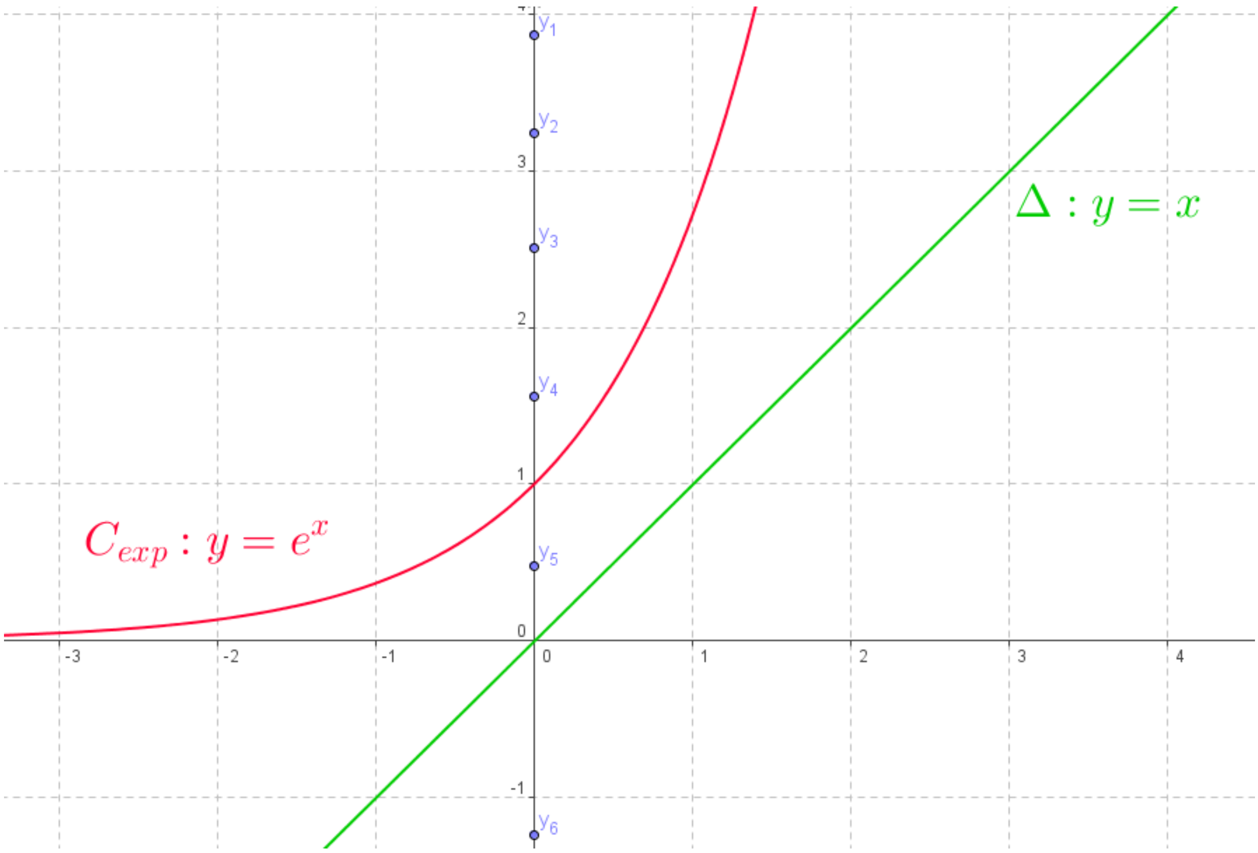
Cela nous permet de faire le lien avec la période qui suit et qui permet de découvrir la fonction logarithme.

3 Période 3 : Fonction logarithme néperien

Remarque importante : les élèves semblent connaître la fonction ln, utilisée en physique. Il parait donc naturel de leur proposer une activité permettant de découvrir l'existence, puis les propriétés de cette fonction. Une discussion avec la classe et la lecture de l'activité **Duplication du cube légitiment** la fiche qui suit.

3.1 La fonction ln

Le graphique ci-dessous est donné aux élèves.
Il donne le graphe C_{exp} de la fonction exponentielle et la droite Δ d'équation $y = x$.



1. On a placé plusieurs réels y_i sur l'axe des ordonnées. Déterminer graphiquement s'il existe, pour chaque nombre réel y_i, un nombre réel x_i vérifiant $y_i = e^{x_i}$ (on laissera les traits de construction apparents sur le graphique). S'il existe, on notera ce nombre réel $x_i = \ln(y_i)$.
2. On **admet** qu'il existe une fonction que l'on appellera **fonction logarithme néperien**, notée ln, qui vérifie
$$y = e^x \iff x = \ln(y)$$
Quel est l'ensemble de définition de la fonction ln ?
3. En remarquant que l'on a interverti dans ce qui précède les rôles de x et y, compléter l'équivalence suivante :
$$\forall x \in ..., \ y = \ln(x) \iff x = e^y$$
4. Compléter les égalités suivantes :
$$\forall x \in ...., \ e^{\ln(x)} = ...$$
$$\forall x \in ...., \ \ln(e^x) = ...$$
$$e^{\ln(2)} = ...$$

3.2 Représentation graphique de la fonction ln

1. À l'aide de la calculatrice, compléter le tableau de valeurs suivant (arrondir à 10^{-2} près) :

x	0.2	0.6	1	1.5	2	2.5	3	5	10
$\ln(x)$									

2. Placer sur le graphique précédent les points $M(x; \ln(x))$. Tracer à main levée le graphe supposé de la **fonction logarithme néperien**, que l'on notera C_{ln}.
3. Valider le résultat obtenu à l'aide du logiciel *GeoGebra*. (taper dans le champ de saisie $\boxed{\text{f(x)=exp(x)}}$, puis $\boxed{\text{g(x)=ln(x)}}$)
4. Conjecturer les positions des graphes C_{exp} et C_{ln} par rapport à la droite Δ.
5. Conjecturer le sens de variation de la fonction ln, puis compléter les égalités suivantes :

$$\lim_{x\to+\infty} \ln(x) = ...$$

et

$$\lim_{x\to 0} \ln(x) = ...$$

6. Compléter l'équivalence suivante en justifiant à l'aide de ce qui précède :

$$\forall x \in ..., \ \forall x' \in ..., \ \ln(x') \geqslant \ln(x) \iff .....$$

3.3 Propriétés algébriques de la fonction ln

1. À l'aide de la calculatrice, compléter le tableau suivant (arrondir à 10^{-2} près)

a	2	1	6	0.1	e
b	3	0.5	4.5	2.3	e^2
$\ln(a)$					
$\ln(b)$					
$\ln(a \times b)$					
$\ln(a) + \ln(b)$					
$\ln\left(\frac{a}{b}\right)$					
$\ln(a) - \ln(b)$					
$\ln\left(\frac{1}{a}\right)$					
$\ln(a^2)$					
$\ln(a^3)$					
$\ln(\sqrt{a})$					

2. Quelles conjectures peut-on émettre ?

3.4 Synthèse Période 3

Cette partie a permis aux élèves de conjecturer les propriétés suivantes :
Pour tous nombres réels a, b strictement positifs, et tout entier naturel n :
- $\ln(a \times b) = \ln a + \ln b$
- $\ln\left(\frac{a}{b}\right) = \ln(a) - \ln(b)$

- $\ln\left(\dfrac{1}{a}\right) = -\ln a$
- $\ln(a^n) = n \times \ln a$
- $\ln(\sqrt{a}) = \dfrac{1}{2} \times \ln a$
- La fonction ln étant strictement croissante sur $]0;+\infty[$, on a l'équivalence : $\ln a \geqslant \ln b \iff a \geqslant b$
- $\ln 1 = 0$
- $0 < a < 1 \iff \ln a < 0$
- $a > 1 \iff \ln a > 0$

Elle permet aussi de mettre en place le raisonnement suivant :

$$2^n \geqslant 10^9 \iff \ln(2^n) \geqslant \ln\left(10^9\right)$$
$$2^n \geqslant 10^9 \iff n \times \ln(2) \geqslant \ln\left(10^9\right)$$
$$2^n \geqslant 10^9 \iff n \geqslant \frac{\ln\left(10^9\right)}{\ln 2}$$

Le calcul de $\dfrac{\ln\left(10^9\right)}{\ln 2}$ à la calculatrice permet de retrouver la valeur du nombre de périodes nécessaires pour dépasser la première fois 10^9 cellules cancéreuses, à partir d'une cellule.

3.5 Prolongement possible : deux chimiothérapies et des résistances

Approfondissement : Cette partie, plus délicate, est l'occasion pour les élèves les plus avancés dans la compréhension du problème, de modéliser une situation plus complexe que les précédentes.

Problématique :

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. Il est donc nécessaire d'administrer au malade un autre médicament B capable de détruire les cellules devenues résistantes au médicament A (on notera β le coefficient d'efficacité du médicament B).

On pourra faire l'hypothèse que le nombre de cellules devenues résistantes est $R(1-\alpha)x$, où le coefficient $R \in]0;1[$ traduit l'aptitude du médicament A à créer des cellules résistantes. Chaque phase de traitement est suivie d'une phase de repos de durée $\tau = 3$ semaines, au cours de laquelle la taille de la tumeur est multipliée par un coefficient α que l'on a déjà déterminé dans la partie précédente.

Pour tout entier naturel n, on note x_n le nombre de cellules cancéreuses sensibles à A et y_n celles qui ne le sont pas après la n$^{\text{ième}}$ chimiothérapie.

Les élèves montrent assez facilement que :

- Pour tout entier naturel n, le nombre $x_n + y_n$ représente le nombre de cellules cancéreuses présentes à l'issue n cures de chimiothérapie.
- Pour tout entier naturel n, $x_{n+1} = \alpha \times 2^{\frac{\tau}{T}} \times x_n$.

Par contre, l'aide du professeur de mathématique s'avère indispensable pour justifier que, pour tout entier naturel n, $y_{n+1} = (1-\alpha) \times R \times 2^{\frac{\tau}{T}} \times x_n + \beta \times 2^{\frac{\tau}{T}} \times y_n$.

4 Période 4 : Exemple d'une équation différentielle et coefficient d'agressivité r

4.1 Notation exponentielle

Remarque importante :

▶ La notation $2^{\frac{\tau}{T}}$ ayant été l'occasion de faire de l'approfondissement, il est maintenant nécessaire de revenir à une notation inscrite au programme, à savoir la notation exponentielle.

On admet que la taille x de la tumeur (nombre de cellules cancéreuses) se développe suivant un modèle exponentiel

$$(\star): \ dx/dt = rx$$

$(\star)$ est appelée **équation différentielle**[4], dont l'inconnue est la fonction x et le paramètre r caractérise l'agressivité de la tumeur en ce sens qu'il quantifie sa rapidité d'évolution.

On **admet** que la fonction x, définie sur $[0;+\infty[$, par $x(0) = x_0$ et, pour tout nombre réel $t \geqslant 0$, $x(t) = x_0 e^{rt}$ est l'unique solution de $(\star)$.

On pose les questions suivantes aux élèves :

1. Vérifier que la fonction x ainsi définie est bien solution de l'équation $(\star)$.
2. Supposons qu'il existe une deuxième fonction y solution de $(\star)$ vérifiant la condition initiale $y(0) = x_0$. Poser, pour tout nombre réel $t \geqslant 0$, $f(t) = \dfrac{y(t)}{x(t)}$.
   (a) Après avoir remarqué que la fonction f est dérivable sur $[0;+\infty[$, calculer $f'(t)$.
   (b) Justifier que, pour tout nombre réel $t \geqslant 0$, $f(t) = 1$.
   (c) Conclure.
3. Justifier que le nombre de cellules à l'instant τ est donc $x_0 e^{r\tau}$.
4. Si on se place dans les mêmes conditions thérapeutiques que dans le paragraphe **3 5.**, justifier que, si l'on note, pour tout entier naturel n, x_n le nombre de cellules cancéreuses après l'administration de n chimiothérapies, on a :

$$x_{n+1} = x_n \times \alpha \times e^{r\tau}, \ \alpha \text{ étant le coefficient d'efficacité de la chimiothérapie}$$

5. En comparant les deux formules qui donnent x_n en fonction de n et τ, démontrer[5] que

$$r = \frac{\ln 2}{T}$$

6. Déterminer les valeurs de α pour lesquelles la suite (x_n) est convergente.
7. Si on se place dans le cas thérapeutique de deux chimiothérapies, justifier que, pour tout entier naturel n,

$$\begin{cases} x_{n+1} = x_n \times \alpha \times e^{r\tau} \\ y_{n+1} = (1-\alpha) \times R \times e^{r\tau} \times x_n + \beta \times e^{r\tau} \times y_n \end{cases}$$

8. En simulant l'évolution de la suite $(x_n + y_n)$ pour différentes valeurs de α et β, τ et r étant respectivement égaux à 3 et $\dfrac{\ln 2}{14}$, conjecturer une condition suffisante sur ces paramètres pour que la suite $(x_n + y_n)$ converge vers 0.
9. Démontrer[6] la conjecture énoncée. (on pourra poser $a = \alpha e^{rt}$ et $b = \beta e^{rt}$).

4. L'objectif de cette partie n'est pas d'étudier en détail la théorie des équations différentielles, partie qui n'est pas(plus) au programme de terminale S, mais d'en donner un exemple.
5. Il faudra réinvestir les propriétés de la fonction ln établies lors de la séance précédente.
6. Ce travail en groupe sera effectué dans le cadre d'un devoir à la maison.

10. Remarque : La constante d'efficacité du médicament α , le taux d'évolution tumorale r et la durée de chaque cycle de traitement τ sont fixés et ne peuvent varier.

    En effet, α est caractéristique du médicament utilisé, r est caractéristique de la tumeur. Dans ce cadre thérapeutique, on ne peut donc chercher qu'à réduire la durée entre deux cures successives, par exemple passer de $\tau = 21$ jours à $\tau = 14$ jours.

    Procéder à plusieurs simulations en faisant varier la valeur de τ. Que constate-t-on ?

11. Quelles conclusions peut-on en tirer quant à l'efficacité du traitement ?

Conclusion : La réduction des temps de chaque cycle est justement un des objectifs actuels des médecins mais 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 médecins et mathématiciens afin de découvrir comment obtenir des compromis entre réduction du temps d'administration. et toxicités acceptables.

4.2 Synthèse Période 4

Remarque importante : l'équation différentielle $\star$ est l'occasion de modéliser l'évolution du nombre de cellules cancéreuses en temps continu, et non pas en temps discret. Même si par la suite, on discrétise de nouveau, il sera essentiel de le faire remarquer aux élèves.

- Consolidation **Fonction exponentielle** : représentation graphique et propriétés algébriques. de la fonction exponentielle.
- Consolidation **Fonction exponentielle** : dérivée de la fonction $x \longmapsto e^{u(x)}$.
- Consolidation **Fonctions exponentielle et logarithme népérien** : résolution d'équation ou d'inéquation.
- Approfondissement **Équation différentielle** : modélisation d'une situation à l'aide d'une équation différentielle linéaire du premier ordre sans second membre.
- Approfondissement **Équation différentielle** : preuve de l'unicité de la solution de l'équation différentielle vérifiant une condition initiale donnée.
- Consolidation **Suite et algorithmie** : conjecturer une condition suffisante de convergence d'une suite.
- Consolidation **Suite** : condition suffisante de convergence d'une suite.