

Les mathématiques appliquées à l'oncologie

Objectifs :

- Initier les élèves à la démarche du chercheur, à savoir :
 - ◇ décrire par des équations des observations ;
 - ◇ utiliser ces équations pour répondre à des questions concrètes.
- Apporter une réponse (partielle) à une question que se posent de nombreux élèves : à quoi servent les mathématiques ?
- Créer un dialogue autour d'un sujet sensible, et faire ainsi le tri entre vérités et idées reçues.

Matériels :

- Article de M. Barbolosi (présente les objectifs et les activités) ;
- Mémoire de M. Brunini (présente une expérimentation avec des élèves de seconde) ;
- Diaporama de présentation ;
- Lettre de demande d'autorisation pour l'administration.

1 – Présentation

1 séance

Les enseignants présentent les objectifs, et donnent quelques informations (culture générale) sur les tumeurs cancéreuses : Origine, développement, traitement par le corps, par la médecine. Le sujet de la recherche est ensuite annoncé :

- Comment mesurer l'efficacité d'un traitement par chimiothérapie ? et donc en question préliminaire,
- Comment décrire l'évolution de la taille d'une tumeur ?

2 – Activités de recherche

≈ 8 séances

3 Activités de recherche sont proposées aux élèves qui sont regroupés par groupe de 3 ou 4 élèves. L'encadrement est de selon un taux approximatif de 2 adultes pour 22 élèves.

3 – Rédaction d'une présentation

≈ 3 séances

Les élèves élaborent une présentation de leur recherche, en mettant en avant le processus de questionnement et de modélisation qui a été suivi.

4 – Présentation aux élèves

1 séance

Présentation à des élèves de secondes, et aux élèves de la classe n'ayant pas souhaité participer à ce projet.

Présentation

Dans un premier temps, on rappelle brièvement les objectifs pédagogiques proposés :

- initier les élèves à la démarche du chercheur, à savoir :
 - ◇ décrire par des équations des observations ;
 - ◇ utiliser ces équations pour répondre à des questions concrètes.
- apporter une réponse (partielle) à une question que se posent de nombreux élèves : à quoi servent les mathématiques ?
- créer un dialogue autour d'un sujet sensible, et faire ainsi le tri entre vérités et idées reçues.

L'objectif principal de cette séance est de poser le support du thème de la recherche. On donne aux élèves une connaissance partielle mais suffisamment complète du processus d'évolution d'une tumeur cancéreuse, afin qu'ils puissent par la suite donner du sens aux questions qu'un traitement médical émet. Ainsi, on présente (images sur diaporama) :

- le processus naturel de reproduction des cellules (structure de l'ADN et fonctionnement de la mitose) ;
- l'éventualité d'erreurs au cours de ce processus, erreurs pas forcément conséquentes ;
- la formation d'une cellule cancéreuse, la réaction du corps efficace ou pas ;
- les réponses médicales apportées lorsqu'une tumeur cancéreuse a été détectée :
 - ◇ La radiothérapie ;
 - ◇ l'intervention chirurgicale ;
 - ◇ la chimiothérapie.

Enfin, on fait comprendre les questions nécessairement induites par une intervention humaine :

- Comment mesurer l'efficacité d'un traitement par chimiothérapie ? et donc en question préliminaire,
- Comment décrire l'évolution de la taille d'une tumeur ?

Modèle d'évolution de la taille d'une tumeur cancéreuse

Remarques : Afin de bien atteindre les objectifs visés, on sera attentif aux faits que :

- les élèves doivent chercher, éventuellement sécher, sur les questions apportées ; Le temps n'est pas une contrainte ; les durées données sont indicatives.
- les questions sont amenées par le professeur, ce n'est pas aux élèves de mettre en place la démarche de questionnement ;
- les élèves doivent sans cesse face à une question et jamais en train de suivre les développements théoriques du professeur. Ce dernier doit garder à l'esprit qu'il doit au maximum répondre à une question par une autre question.

Dans un premier temps, on présente ¹ les observations :

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.

(selon M. Barbolosi, REPERES-IREM n° 83 - avril 2011)

De cette observation vont découler des questions qui seront amenées progressivement, à l'oral et présentées comme des prolongements logiques aux réponses précédentes. On part d'un cas particulier (cancer du sein, estimation pour des temps t multiples de la période de doublement) pour aboutir à un modèle plus général (tumeur de période de doublement T , estimation pour un temps t quelconque). Au passage, on utilise les modèles à disposition pour répondre à des questions pratiques.

question 1 : "pour un cancer du sein, la période de doublement T de la tumeur peut varier de 12 à 14 semaines. Quel est le nombre de cellules cancéreuses qui composent une tumeur au bout de 14 semaines ? 28 semaines ? 140 semaines ? $k \times 14$ semaines ?"

question 2 : "Comment déterminer le nombre de cellules cancéreuses qui composent une tumeur au bout de 100 semaines ? à chaque instant ?"

question 3 : "Une tumeur étant détectable à partir du moment où elle comporte 10^9 cellules, combien de temps s'écoule-t-il entre l'apparition de la première cellule cancéreuse et le moment où la tumeur devient détectable ?"

question 4 : "Un cancer du sein se développe donc pendant environ 418 semaines, c'est à dire à peu près 8 ans, avant de devenir détectable. Qu'en est-il du cancer du colon ($T = 90$ semaines), d'un cancer d'un temps de doublement T ?"

question 5 : "Après le traitement d'un cancer, il est d'usage de surveiller la personne traitée. Sachant qu'une intervention chirurgicale peut laisser en résidu une tumeur de 1000 cellules, combien de temps doit-on surveiller une personne ayant subi une intervention chirurgicale ?"

1. pour plus de détails, voir description de la séance du 25 janvier 2010 dans le mémoire de M. Brunini et utiliser le diaporama de présentation

Étude de l'efficacité d'un traitement anti-cancéreux

Cette activité fait suite à l'activité 1. ²

Le cadre :

Une manière de traiter un cancer est de recourir à une chimiothérapie.

Les traitements par chimiothérapie détruisent les cellules cancéreuses, mais affectent également des cellules saines, en particulier les cellules impliquées dans le système immunitaire.

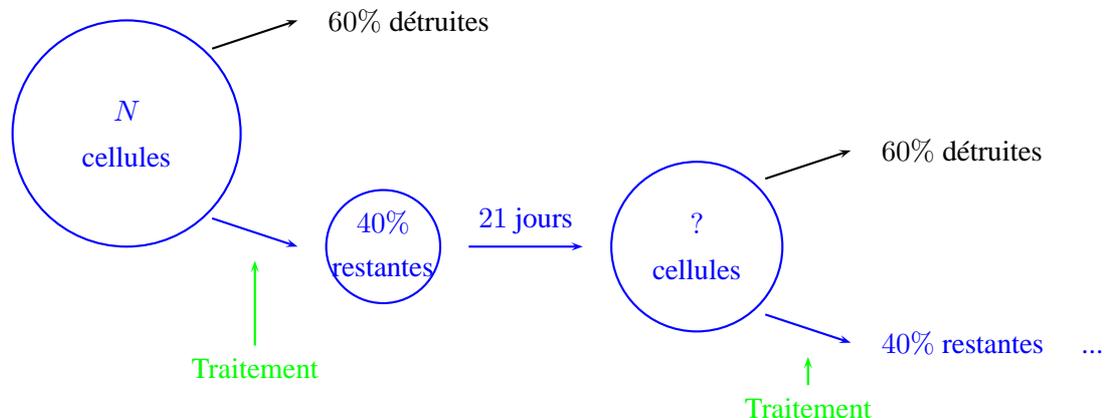
Il est donc nécessaire, entre chaque cycle de traitement, de laisser un temps de repos, afin de permettre le remplacement des cellules saines détruites. Ce temps de repos est généralement de 3 semaines.

Cependant, pendant cette période de repos, la tumeur recommence également à croître.

Un traitement par chimiothérapie peut-il alors être efficace ? Si oui, à quelle condition ?

On commencera par étudier un exemple, puis un deuxième avant de partir sur la recherche d'un critère de réussite du traitement.

exemple 1 : " On considère, dans le cas d'un cancer du sein, un traitement qui a chaque cycle élimine 60% des cellules cancéreuses. Ce traitement sera-t-il efficace ? Quel est son coefficient d'efficacité ?"



exemple 2 : " et si le traitement élimine seulement 10% des cellules cancéreuses ?"

question 1 : " existe-il une valeur critique d'efficacité en deçà de laquelle le traitement ne permet pas la remission de la maladie ? "

question 2 : " Déterminer le critère de réussite pour un cancer de temps de doublement T ?"

question 3 : " Mis à part sur l'efficacité, sur quel autre paramètre peut-on agir pour améliorer le traitement ?"

2. pour plus de détails sur la présentation de l'activité, voir description de la séance du 8 mars 2010 dans le mémoire de M. Brunini.

Affinement du modèle sur l'efficacité d'un traitement anti-cancéreux – Prise en compte des cellules résistantes

Cette activité fait suite à l'activité 2. On demande aux élèves d'affiner le modèle précédemment mis en place pour désormais prendre en compte l'apparition de cellules résistantes lors des traitements.

Le cadre :

L'étude qui précède nous donne une idée de l'efficacité d'un traitement anti-cancéreux. Cependant, elle ne prend pas en compte un phénomène régulièrement observé dans les études cliniques :

"A chaque prise de médicament, une partie des cellules composant la tumeur devient résistante au traitement."

En tenant compte de ce fait, un traitement par chimiothérapie peut-il alors être efficace sur le long terme ?

exemple 1 : " On considère le cas pour le traitement d'un cancer du sein où :

- 60% des cellules sont détruites,
- 40% des cellules restent, parmi lesquelles
 - ◊ 1% deviennent résistantes au traitement,
 - ◊ 99% restent sensibles au traitement.

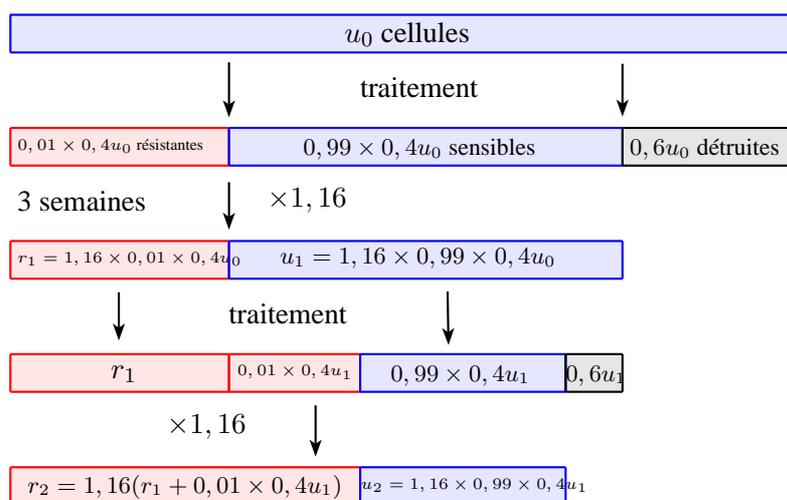
Représenter avec un schéma les deux premiers cycles de traitement puis simuler à l'aide d'un tableur l'évolution du nombre de cellules de la tumeur.

question 1 : Sachant qu'une tumeur n'est détectable que si elle contient 10^9 cellules, combien de cycles de traitement inefficaces risque-t-on d'avoir pu administrer avant de constater l'inefficacité du traitement ?

exemples 2 : Adapter le tableur pour mesurer l'évolution du nombre de cellules d'une tumeur pour différentes valeurs d'efficacité et de proportion de cellules résistantes ?

question 2 : Quelle solution peut-apporter au problème de la multiplication des cellules résistantes ?

Remarques : Exemple de schéma pour les deux premiers cycles :



La modélisation finale qui sera simulée sur un tableur est :

Si on note u_n le nombre de cellules sensibles et r_n le nombre de cellules résistantes à la fin du cycle n , on a

- $\begin{cases} u_0 = 10^9, \\ \forall n \geq 0, \quad u_{n+1} = 1,16 \times 0,4 \times 0,99 \times u_n, \end{cases}$
- $\begin{cases} r_0 = 0, \\ \forall n \geq 0, \quad r_{n+1} = 1,16(0,01 \times 0,4u_n + r_n). \end{cases}$

Le nombre total de cellules composant la tumeur à la fin du cycle n est alors donné par

$$u_n + r_n.$$

On demandera aux élèves de tracer avec le tableur le graphique de la taille de la tumeur en fonction du nombre de cycle.

Etude du processus métastatique

Cette activité est dans le prolongement de l'activité 1. Le but est d'affiner le modèle en prenant en compte les métastases.

Le cadre pour les élèves :

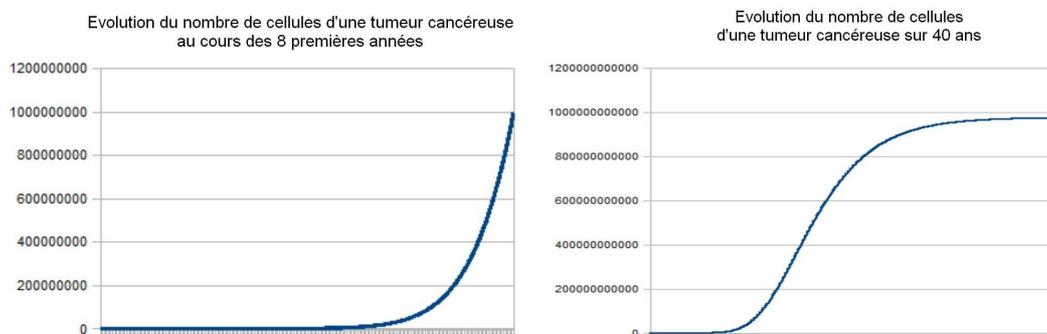
Nous avons, au début de notre étude, développé un modèle mathématique basé sur l'affirmation :

"Le nombre de cellules d'une tumeur cancéreuse **double à intervalle de temps régulier.**"

Nous avons ainsi étudié le modèle

$$u_{n+1} = 2u_n$$

Ce modèle correspond bien aux observations jusqu'au stade 10^9 cellules. Toutefois, un tel modèle implique que la tumeur grossit indéfiniment et ceci contredit les observations effectuées sur de longues périodes. Il semble en effet que la taille de la tumeur se stabilise aux environs de 10^{12} cellules.



Ceci est dû à l'existence de métastases. Les métastases sont des cellules cancéreuses qui se détachent de la tumeur principale pour aller coloniser d'autres régions du corps. Nous devons faire évoluer le modèle qui doit désormais tenir compte de l'existence des métastases.

$$u_{n+1} = 2 u_n - \text{métastases}$$

Les observations amènent à un modèle du type :

$$u_{n+1} = 2 u_n - m u_n^\alpha,$$

où m et α sont des nombres réels qui dépendent de la tumeur considérée.

question 1 : Sachant qu'une tumeur se stabilise à 10^{12} cellules, exprimer α en fonction de m .

question 2 : On considère une tumeur dont le temps de dédoublement est trente jours (cas des lymphomes). Lors du diagnostic, cette tumeur est composée d'à peu près 10^9 cellules. On souhaite déterminer la date de l'origine de ce cancer et le nombre de métastases potentiellement présentes au moment diagnostic. Pour cela, on effectue un prélèvement de 1 mm^3 que l'on met en culture (1 mm^3 contient 10^6 cellules). On constate qu'au bout de trente jours (temps de dédoublement considéré) le nombre de cellules est d'environ $1,85 \times 10^6$ cellules.

1. Déterminer les valeurs de m puis de α pour cette tumeur.
2. Simuler pour cette tumeur et à l'aide d'un tableur :
 - l'évolution du nombre de cellules tout en prenant en compte la production de métastases.
 - une estimation du nombre de métastases potentiellement présentes dans l'organisme à l'issue de chaque dédoublement des cellules.

3. Déterminer la date de l'origine de ce cancer et le nombre de métastases potentiellement présentes au moment du diagnostic.

Élément de réponse :

question 1 : Déterminer les valeurs de m puis de α pour cette tumeur.

En notant l la limite de la suite u_n , on a

$$\begin{aligned} u_{n+1} &= 2u_n - m u_n^\alpha \\ l &= 2l - ml^\alpha \\ ml &= l^\alpha \\ l^{\alpha-1} &= \frac{1}{m} \\ (\alpha - 1) \ln(l) &= \ln\left(\frac{1}{m}\right) = -\ln(m) \\ \alpha &= 1 - \frac{\ln(m)}{\ln(l)} \end{aligned}$$

et dans le cas cité, on a $l = 10^{12}$ et donc

$$\alpha = 1 - \frac{\ln(m)}{\ln(10^{12})}$$

question 2 : 1. Déterminer les valeurs de m puis de α pour cette tumeur.

Pour $n = 2$, la formule s'écrit $u_2 = 2u_1 - m u_1^\alpha$. (Les observations donnant u_1 et u_2 permettent de déterminer le nombre de métastase, noté N , et qui vaut $2u_1 - u_2 = m u_1^\alpha$).

$$\begin{aligned} m u_1^\alpha &= 2u_1 - u_2 \\ m u_1^{1 - \frac{\ln(m)}{l}} &= 2u_1 - u_2 \\ \ln(m) + \left(1 - \frac{\ln(m)}{l}\right) \ln(u_1) &= \ln(2u_1 - u_2) \\ \ln(m) \left(1 - \frac{\ln(u_1)}{l}\right) + \ln(u_1) &= \ln(2u_1 - u_2) \\ \ln(m) &= \frac{\ln(2u_1 - u_2) - \ln(u_1)}{1 - \frac{\ln(u_1)}{\ln(l)}} \\ \ln(m) &= \frac{\ln\left(2 - \frac{u_2}{u_1}\right)}{1 - \frac{\ln(u_1)}{\ln(l)}} \end{aligned}$$

et dans le cas cité, on a $u_1 = 10^6$, $u_2 = 1.85 \times 10^6$, $l = 10^{12}$ et donc

$$\ln(m) = \text{d'où } m = 0.0225 \text{ et } \alpha = 1 - \frac{\ln(m)}{\ln(l)} = 1.13732$$

2. Simuler pour cette tumeur et à l'aide d'un tableur :

- l'évolution du nombre de cellules tout en prenant en compte la production de métastases.
 - une estimation du nombre de métastases potentiellement présentes dans l'organisme à l'issue de chaque dédoublement des cellules.
3. Déterminer la date de l'origine de ce cancer et le nombre de métastases potentiellement présentes au moment du diagnostic.