# DU CONCRET A L'ABSTRAIT, DE L'HEURISTIQUE A LA RIGUEUR : UN NOUVEL ESPOIR POUR L'ENSEIGNEMENT DES MATHEMATIQUES ?

Dominique BARBOLOSI
Faculté de Médecine-Pharmacie
Marseille

*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 repose sur des considérations heuristiques, qui trouvent leurs justifications rigoureuses parfois plusieurs années après qu'ils aient été largement utilisés. Paradoxalement, peu à peu les cheminements historiques qui ont conduits aux développements de nouvelles théories ont été éradiqués 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 qui en découlera : récréer le lien essentiel, quasi disparu, entre activité de recherche et activité d'enseignement, remettre en relief l'apprentissage de la démarche scientifique, donner du sens aux objets mathématiques étudiés, montrer l'intérêt des mathématiques dans un contexte pluridisciplinaire, et enfin permettre de mieux 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 lycées et collèges 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 $\mu\alpha\tau\eta\mu\alpha$ (máthēma) qui signifie « science, connaissance», il est devenu ensuite $\mu\alpha\tau\eta\mu\alpha\tau\iota\kappa o\sigma$ (mathematikos). Ainsi paradoxalement, bien que *les* mathématiques soient l'une des sciences les plus anciennes, elle demeure une des plus méconnues 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 n'en citerai que deux : un extrait d'un vieil article paru dans la revue Science et Vie en septembre 1971, à propos de la théorie des ensembles « *Une théorie terriblement dogmatique, formaliste à l'excès dont, les définitions, les axiomes et les théorèmes tombent du ciel comme les paroles du prophète* » et le titre d'un numéro monde de l'éducation paru en octobre 2006 « Non à la dictature des Maths ! ».

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 trois points qui semblent avoir une contribution importante dans la mauvaise perception des mathématiques :

1. Une lutte stérile assez répandue dans le milieu scientifique et qui consiste 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 (principalement à l'Université) les exemples d'applications des mathématiques ont quasiment disparu au profit de larges développements théoriques, il conviendrait de les réhabiliter en leur accordant une place importante dans nos enseignements. Soulignons à ce propos que la difficulté est de produire des exemples d'applications vraisemblables et non des problèmes factices, habillés par un langage concret, conduisant à des pseudo-applications, visiblement irréalistes.

2. Une certaine répugnance chez les mathématiciens à avoir recours à des notions empiriques. Pourtant, en citant J. Von Neumann [1] : « *Lorqu'une discipline mathématique s'éloigne de ses sources empiriques, ou, encore plus, si on en est à la seconde ou troisième génération, inspirée seulement de façon indirecte par les idées venant de la «réalité», elle est menacée de dangers très graves. Elle devient de plus en plus de l'esthétisme pur, de plus en plus purement l'art pour l'art* ».

Pour Von Neumann un sujet mathématique à grande distance de sa source empirique est en danger de « *dégénérescence* », dans ce cas un bon remède consiste à la réinjection d'idées empiriques afin de régénérer la fraicheur et la vitalité du sujet.

3. 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 en gommant 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 [2] 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* ». Il n'est évidemment pas question dans un cours de reprendre tous les cheminements historiques qui ont conduit à un concept, d'abord parce que l'histoire des sciences est complexe et requiert des compétences particulières, ensuite car cela serait certainement contre productif d'un point de vue pédagogique. Néanmoins la présentation de quelques éléments à propos de la chronologie naturelle d'un processus de découverte pourrait grandement faciliter la compréhension du fonctionnement interne des mathématiques, tout en éliminant l'aspect artificiel induit par un cours synthétique.

1 *Extrait de la contribution de Von Neumann au recueil «The works of the mind'', University of Chicago. Committee on Social Thought, University of Chicago Press, 1947*

2 Itinéraire d'un mathématicien, propos recueillis par Patrick Iglesias, 1995 : http://www.jmsouriau.com/Publications/JMSouriau-Entretien1995.pdf

## 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 [3].

### 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 œuvre 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*».

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

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*

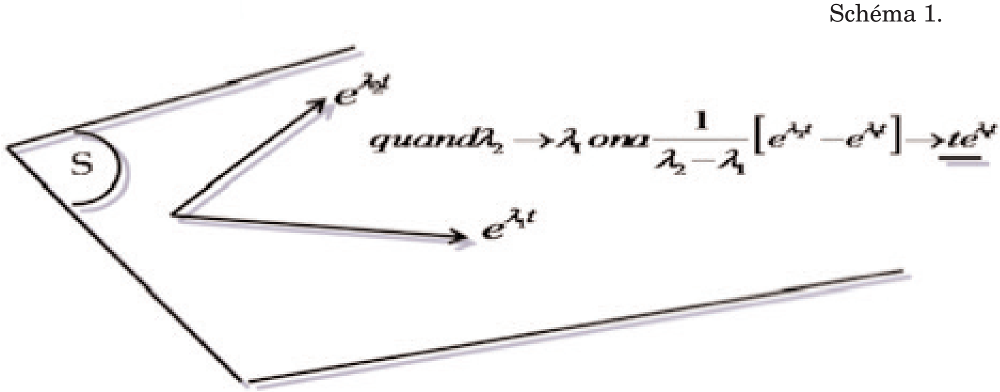
Le mot heuristique vient du grec *ευρισκω* qui signifie «je trouve» d'où le célèbre Eureka d'Archimède. La démarche heuristique est omniprésente en recherche, étrangement elle a été quasiment bannie de nos enseignements au profit d'un excès d'exigence de rigueur qui a pour conséquence la paralysie intellectuelle 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 sujet. Examinons la méthode[4] 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 que le discriminant $\Delta$ du trinôme $ar^2 + br + c$ est strictement positif les fonctions $t \longrightarrow e^{\lambda_1 t}$ et $t \longrightarrow e^{\lambda_2 t}$, où $\lambda_1$ et $\lambda_2$ sont solutions réelles de l'équation caractéristique $ar^2 + br + c = 0$ , répondent à la question.

Lorsque $\Delta = 0$ , $t \longrightarrow e^{\lambda t}$ , où $\lambda$ 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 1) : ils considèrent que

Schéma 1.




4 Cette méthode est décrite à la page 231 du livre « Equations différentielles ordinaires » ( Editions MIR) de V. Arnold.

les fonctions $t \longrightarrow e^{\lambda_1 t}$ et $t \longrightarrow e^{\lambda_2 t}$ comme des «vecteurs» qui engendrent le «plan» $S$ formé par l'ensemble des solutions, ainsi le vecteur $t \longrightarrow e^{\lambda_2 t} - e^{\lambda_1 t}$ est lui-même contenu dans $S$, de même que le vecteur

$$t \longrightarrow \frac{e^{\lambda_2 t} - e^{\lambda_1 t}}{\lambda_2 - \lambda_1}$$

qui lui est colinéaire. Ils cherchent alors la limite de ce vecteur lorsque $\lambda_1 \longrightarrow \lambda_2 = \lambda$ qui n'est autre que le vecteur $t \longrightarrow te^{\lambda t}$, qui constitue la deuxième solution cherchée !

La compréhension du fonctionnement de la construction des mathématiques est essentielle mais nullement 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 au problème initial ;
4. Discuter de la pertinence des réponses et éventuellement de la validité et des limites du modèle.
5. Enfin, soulever les problèmes théoriques sous-jacents aux notions mathématiques introduites.

Ces types d'activités n'ont pas pour vocation à 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.

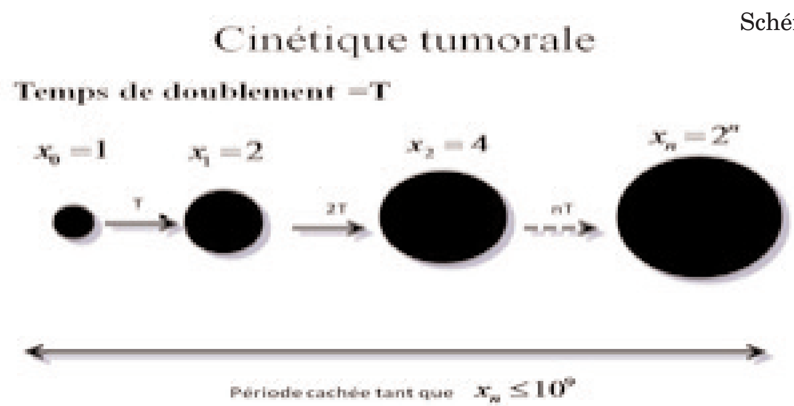
## 3. Quelques exemples d'activités proposées en classe de seconde et première.

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 cliniques. 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.

Schéma 2.



3.1.2 *Modélisation*

La démarche expérimentale consiste à compléter le nuage de points représentant les puissances entières de  (voir schéma 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 :

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

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

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

**Commentaire.** A *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 (local ou métastatique), 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 correspond 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 nouvelle 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 anticancéreux*

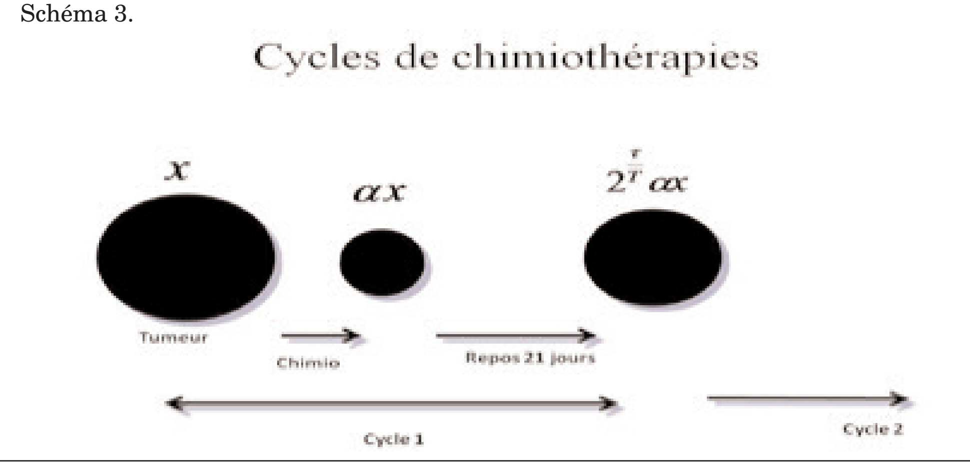
Cette activité fait suite à l'activité 1 .

#### 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) médicament(s), suivi d'une phase de repos de durée $\tau$. 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 $\alpha \in ]0,1[$ ; ainsi le nombre de cellules non détruites, qui restent encore sensibles à $M$ est $\alpha x$ ($\alpha$ quantifie donc l'efficacité du médicament $M$). Au cours de chaque période de repos, la tumeur recommence à croître (voir schéma 3), selon le processus présenté dans l'activité  .

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

Schéma 3.



D'autre part, dans la plupart des traitements, une proportion des cellules malignes qui n'ont pas été éradiquées par un médicament $M$ deviennent résistantes à celui-ci. Plus précisément, à partir de l'administration d'une dose $D$ du médicament $M$ sur $x$ cellules, la différence $x - \alpha x = (1 - \alpha)x$ représente la somme du nombre de cellules détruites et du nombre de cellules non détruites, mais qui sont devenues résistantes à $M$. Afin de quantifier le nombre de cellules résistantes, on fait l'hypothèse que celui-ci est égal à $R(1 - \alpha)x$ 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 on trouve que $a_T = 2^{\frac{21}{14\times 7}} = 1.16$ ).

On commence par des exemples numériques afin d'aboutir au formalisme séquentiel :

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

ce qui conduit à faire établir la condition d'efficacité du traitement : $2^{\frac{\tau}{T}} \alpha < 1$, $2^{\frac{\tau}{T}} \alpha$ étant la raison de la suite géométrique précédente.

**Commentaire**. *On fait remarquer aux élèves l'élégance de l'inégalité :*

$$2^{\frac{\tau}{T}} \alpha < 1$$

*qui donne une condition d'efficacité du traitement en condensant l'information disponible : le temps de doublement T, la durée de la phase de repos τ et l'efficacité du médicament M. Notamment cette condition permet de retrouver un fait clinique important. En effet, dans le cas où* $2^{\frac{\tau}{T}} \alpha > 1$ *le traitement étant inefficace, il serait alors intéressant d'agir sur la durée de repos* $\tau = 21$ *jours et de chercher à la raccourcir, par exemple à* $\tau' = 21$ *jours de manière à obtenir que* $2^{\frac{\tau'}{T}} \alpha < 1$ *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 courtes) d'un traitement améliore l'efficacité. Bien sûr de manière concomitante 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 collaboration avec le Professeur G. Freyer. Les résultats de cette étude sont présentés dans* [3].

Dans un deuxième temps, on pourra supposer que l'effet du médicament $M$ 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 : on choisit $\alpha = 0{,}4$, $T = 14$ semaines, $R = 0{,}01$ . A partir d'une tumeur composée de 1000 cellules sensibles et 10 cellules résistantes, après administration du médicament $M$ :

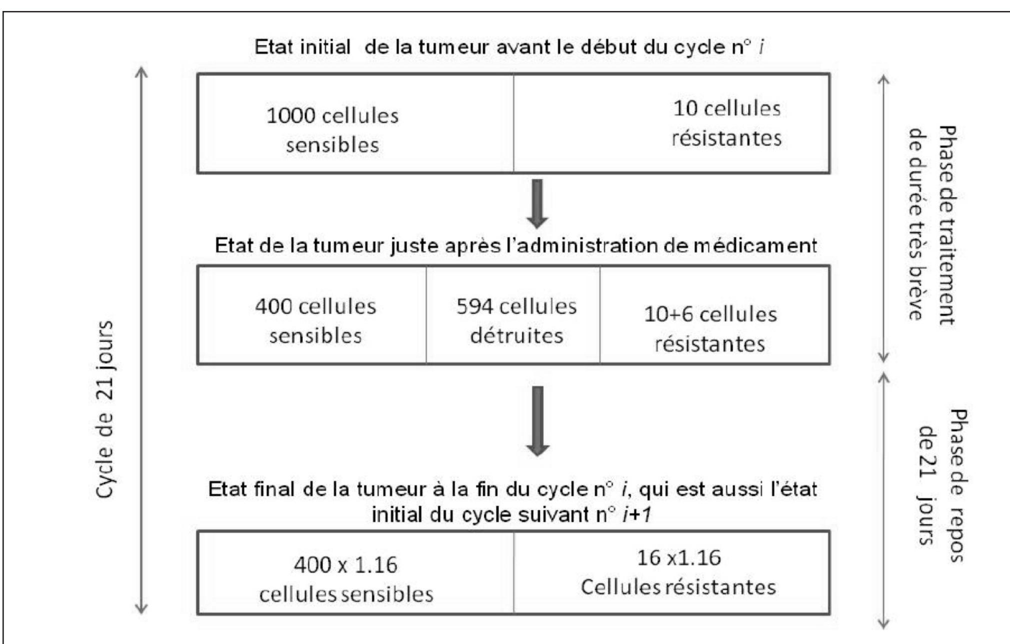
- les 10 cellules résistantes ne sont pas affectées.
- 40 % des 1000 cellules sensibles demeurent ($\alpha = 0{,}4$).
- parmi les 60 % autres, 1 % de cellules deviennent résistantes ($R = 0{,}01$) et 99 % sont détruites.

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). On rappelle que pour $T = 14$ semaines nous avons $a_T = 2^{\frac{21}{14\times 7}} = 1.16$.

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

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

où et désignent respectivement le nombre de cellules sensibles et résistantes présentent après la nième 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 cycles 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 inefficaces risque-t-on d'avoir pu administrer avant de constater l'inefficacité du traitement ?

3.2.4 *Prolongement de l'étude pour une bithérapie* (voir aussi [2])

3.2.4.1 *Ecriture du modèle et simulations*

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*, ce qui se traduit quantitativement en multipliant leur nombre par un réel $\beta \in ]0,1[$.

Avec les élèves on procède toujours par étapes : on commence par des exemples numériques en expliquant le passage du premier cycle au deuxième cycle, puis on

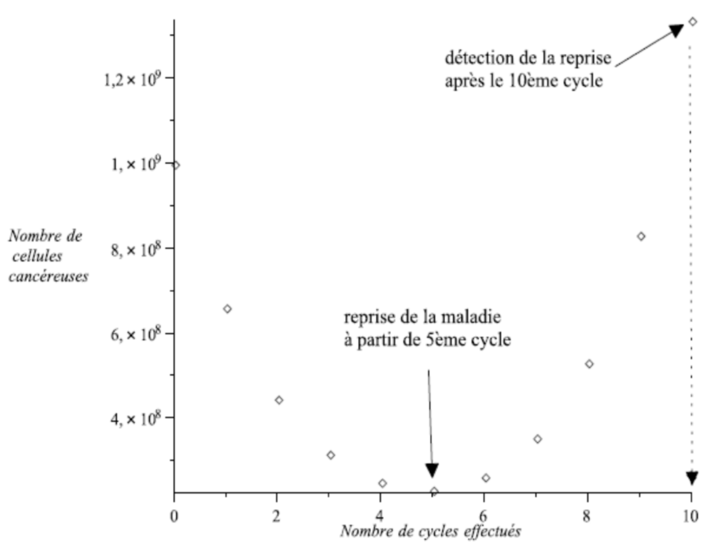



Fig. 2 – Exemple de traitement inefficace, $\alpha = 0.4$, $R = 0.01$, $a_T = 1.62$

aboutit aux relations de récurrence générales suivantes :

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

Faire alors des simulations pour différentes valeurs de $\alpha$ et $\beta$ et faire conjecturer les conditions d'efficacité du traitement (voir [2]). En 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 obtenir une rémission dans le traitement d'un cancer du sein ( $a_T = 1.16$ ), en prenant par exemple (voir l'exemple, FIG.3) :

$$\alpha = 0.4,\ R = 0.01,\ x_0 = 10^9,\ \beta = 0.5.$$

3.2.4.2 *Prolongements théoriques*

On pourra aussi faire établir l'expression de $x_n$ et $y_n$ en fonction de l'entier $n$. En effet, en posant $a = \alpha\, 2^{\frac{\tau}{T}}$, $b = \beta\, 2^{\frac{\tau}{T}}$ et $\gamma = R(1-\alpha)\, 2^{\frac{\tau}{T}}$, il vient immédiatement que $x_n = x_0 a^n$ et $y_{n+1} = by_n + \gamma x_n$.

D'autre part, en introduisant $c_n = y_n b^{-n}$ il vient que

$$\begin{aligned} c_{n+1} - c_n &= b^n \gamma\, x^n \\ &= \gamma\, x_0 \frac{a^n}{b^n} \end{aligned}$$

d'où

$$\begin{aligned} c_n &= c_0 + \sum_{k=0}^{n-1} c_{k+1} - c_k \\ &= c_0 + \gamma\, x_0 \frac{1-(\frac{a}{b})^n}{1-\frac{a}{b}}. \end{aligned}$$

En définitive :

$$y_n = y_0 b^n + b\gamma\, x_0 \frac{b^n - a^n}{b-a}.$$

Il découle alors immédiatement de ce qui précède que le traitement sera efficace si, et seulement si, les deux conditions

$$2^{\frac{\tau}{T}}\alpha < 1 \ et\ 2^{\frac{\tau}{T}}\beta < 1$$

sont réalisées.

Remarquons que le cas $\beta = 1$ correspond au cas où il n'y a qu'un médicament (le médicament *M'* n'ayant aucune efficacité), dans ces conditions on retrouve bien que $y_n \to \infty$ quand $n \to \infty$. Cela signifie en particulier qu'au bout de certains temps il ne restera plus que des cellules résistantes qui continueront à croître.

## Commentaires

**1.** *L'étude précédente n'a pas encore été expérimentée dans la cadre d'un stage hippocampe, bien qu'elle aurait parfaitement pu l'être, le niveau mathématique requis restant élémentaire. Je l'ai rajoutée ici suite à une suggestion de Daniel Perrin que je tiens à remercier pour son soutien et ses critiques et remarques pertinentes qui ont permis une amélioration substantielle de ce texte.*

**2.** *Ces activités ont été expérimentées avec des classes de seconde du lycée de Porto-Vecchio (Corse du sud) lors d'un stage Hippocampe dans lequel un agrégé stagiaire, Michael Brunini participait en tant qu'observateur. A la suite de ce stage Michael Brunini a mis en pratique ces activités avec un groupe d'élèves volontaires d'une de ses classes, une seconde option arts plastiques. Il a rédigé un mémoire [5] très intéressant détaillant le déroulement de cette expérience.*

5 Ce mémoire est téléchargeable à l'adresse :
http://fst.univ-corse.fr/Mathematiques-et-modelisation_a24.html

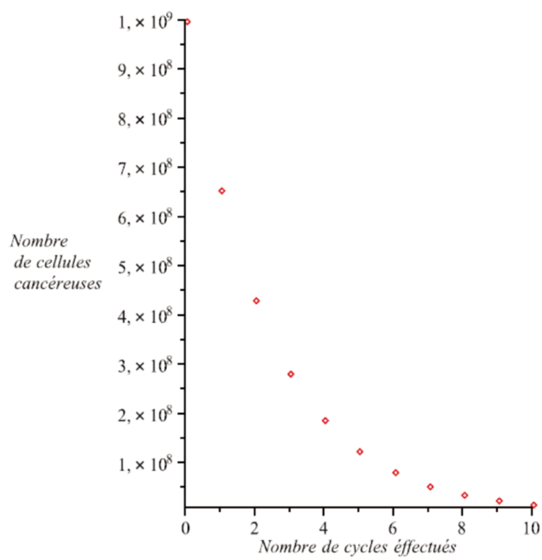



FIG. 3 – Exemple de traitement efficace avec deux médicaments, $\alpha = 0.4$, $\beta = 0.5$, $R = 0.01$, $a_T = 1.62$.

### 3. 1 Activité 3 : *Etude du processus métastatique*

#### 3. 1.1 *Le 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, 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 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 souci essentiel pour le médecin car celles-ci peuvent provoquer quelques années après le traitement de la tumeur initiale des cancers dits 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 $10^8$ cellules, au-dessous de ce seuil elles ne sont pas visibles. D'où les questions : peut-on construire un modèle qui décrive l'évolution d'une tumeur tout en 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. 1. 2 *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 $mx_n^\alpha$ où $m$ et $\alpha$ 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 : $x_{n+1} = 2x_n - mx_n^\alpha$.

**Commentaire.**

1. *La formation d'une métastase est due essentiellement à deux phénomènes biologiques : une perte de molécules d'adhésion (appelées 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* $\alpha$ *censés traduire ces deux faits biologiques. L'idée de cette activité est issue du travail de thèse*[6] *de Federico Verga qui a été financé par l'INCA (Institut National du Cancer). Dans cette thèse une modélisation plus complexe est étudiée, elle est basée sur une équation aux dérivées partielles avec une condition aux limites particulière. (voir* [2]*).*

2. *Une modélisation plus naturelle que celle proposée serait plutôt du type* $x_{n+1} = \rho x_n - mx_n^\alpha$*, où* $\rho > 1$. *Par souci de simplicité nous nous sommes restreint au cas* $\rho = 2$ *afin de ne pas avoir trop de paramètres à estimer. Néanmoins la modélisation proposée reste très vraisemblable dans la mesure où dans la réalité les pertes cellulaires peuvent être très importantes*[7]*. En effet, lorsque l'on parle de temps de doublement il s'agit du temps au bout duquel on observe que la tumeur a doublé sa taille, mais entre temps il y a eu des pertes cellulaires ; on peut donc imaginer qu'en réalité la tumeur double plus rapidement mais, compte tenu des pertes cellulaires, le temps de doublement observé est plus long. Le temps de doublement moyen observé d'une tumeur humaine étant de 2 mois, on peut considérer que ce temps résulte en fait de la combinaison d'une croissance tumorale en réalité plus rapide (ici tous les quinze jours) et d'une décroissance due aux pertes cellulaires, ce qui fait qu'au total les observations montrent des temps de doublement observés qui peuvent varier de 1 mois à 1 an. Comme on le verra dans les exemples qui suivent, cette modélisation bien que simplifiée permet de retrouver les divers temps de doublement observés dans la réalité.*

3. 1. 3 *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.

6 Cette thèse a été co-encadrée par F. Hubert et A. Benabdallah.

7 Par exemple, le nombre de cellules tumorales larguées dans la veine rénale de patients porteurs de cancers du rein de 6 à 10 cm de diamètre varie de 2,3 à 5 milliards par 24 heures [4]. Ce nombre est considérable et augmente avec la taille de la tumeur.

Lors du diagnostic d'une tumeur 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. 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 quinze jours le nombre de cellules a augmenté de $\Delta = 1{,}5 \times 10^5$ cellules. En déduire que $\alpha = 1{,}011763...$ et déterminer le nombre $n$ d'itérations minimum nécessaires pour que $x_n \geq 10^9$ cellules, c'est-à-dire pour atteindre la taille de la masse tumorale observée le jour du diagnostic. On déduit alors approximativement le temps de doublement (on trouve à peu près 1 mois et demi dans ce cas) de la tumeur étudiée et la date de naissance de la première cellule cancéreuse (on trouve à peu près 5,7 ans). En admettant qu'en moyenne une cellule sur 10 milliards de cellules qui se détachent de la tumeur est susceptible de devenir une métastase, on montrera qu'au moment du diagnostic il est probable qu'une métastase soit présente.

- Le schéma FIG. 4 représente le cas $\Delta = 1{,}95 \times 10^5$ qui conduit cette fois à l'esti-

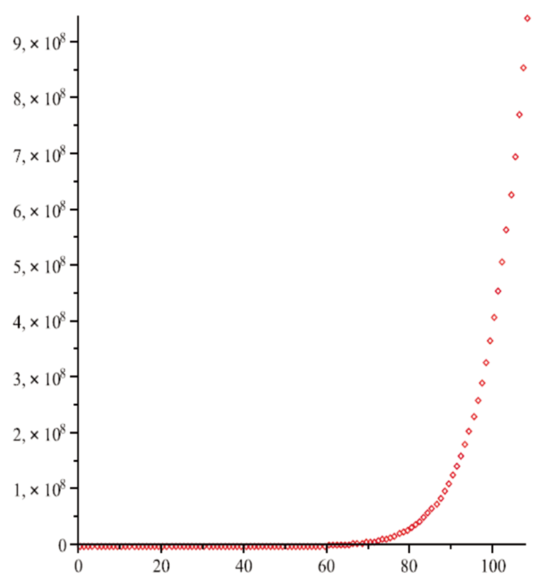



FIG. 4 – Exemple de profil d'évolution de la tumeur durant la période cachée de 4 ans et demi, $\alpha = 1.157$

mation $\alpha$ = 1,0157006... Le calcul donne $n = 109$ pour atteindre $1{,}04438 \times 10^9$ cellules ce qui correspond à une période cachée de 4,47 ans. Le temps de doublement est estimé à peu près à 1 mois. Enfin, pour les valeurs de $m$ et $\alpha$ estimées précédemment le calcul donne $\frac{m}{10^{10}} \sum_{n=1}^{109} x_n^{\ \alpha} \approx 0.799...$ Ce calcul montre qu'en moyenne parmi les cellules qui se sont détachées de la tumeur primitive, il y en a 0.799 qui seraient réellement devenues des métastases. On peut donc considérer que dans ce cas aucune métastase ne sera présente lors du diagnostic.

- On suppose maintenant que l'on est dans le cas où $\Delta = 20510$. Reprendre les calculs précédents et montrer que $\alpha = 1{,}001499...$ En déduire que $x_{751} = 1{,}002 \times 10^8$ et que $x_{945} = 1{,}00144 \times 10^9$, ce qui donne la taille de la tumeur respectivement 30.8 et 38.8 années après l'origine du cancer. Montrer que le nombre de métastases susceptibles d'être présentes à ces deux dates est respectivement 0.65 et 8.50. On constatera que le temps de doublement est de l'ordre de 9 mois.

**Commentaire**. *Ce dernier exemple illustre bien le cas d'un cancer du colon dont le temps de doublement est très grand, en général de l'ordre de 1 an. Souvent d'origine génétique, la première cellule cancéreuse peut apparaître vers l'âge de 20 ans. Les calculs précédents montrent que la période cachée peut durer 38.8 années, la découverte surviendrait alors à l'âge de 58-59 ans et dans ce cas il y aurait plusieurs métastases présentent (leur nombre est estimé ici 8.5). Par contre, 30.8 ans après, donc vers l'âge de 50 ans, le nombre de métastases est quasi nul (leur nombre est estimé ici 0.65). Ceci permet de comprendre pourquoi la prévention consiste à pratiquer des examens endoscopiques (coloscopie) à partir de la cinquantaine (principalement pour des personnes ayant un parent qui a développé un cancer colorectal) afin de détecter d'éventuelles lésions précancéreuses qui apparaissent souvent sous forme de petits polypes. L'éradication de ces polypes évite alors l'apparition quelques années plus tard d'une vraie tumeur, qui plus est aurait de grandes chances d'avoir produit plusieurs métastases.*

**Remarque**. La figure FIG.5 montre le profil d'évolution d'une tumeur qui évoluerait jusqu'à son plateau de $10^{12}$ cellules, on retrouve bien un profil de croissance tumorale observé expérimentalement dit de type Gompertz. Nous pouvons retrouver ce type de profil en supposant que le nombre de cellules cancéreuses au cours du temps vérifie une équation différentielle du type : $x' = a\,x \ln\left(\frac{b}{x}\right)$, où $a$ et $b$ sont deux constantes strictement positives.

La résolution et l'étude de cette équation pourrait faire l'objet d'une activité de recherche en classe terminale. On établit facilement que la solution vérifiant $x(0) = 1$ est définie pour tout $t > 0$ par : $x(t) = b^{1-e^{-at}}$ .

3. 1. 4 *Prolongement théorique*

Au niveau d'une classe terminale, ou pour des élèves motivés de niveau première, on peut aborder quelques problèmes théoriques relatifs à la *consistance* de cette modélisation.

Notamment on peut faire établir que pour $\alpha \in ]1,2[$ et $m \in ]0,1[$ , la suite définie par

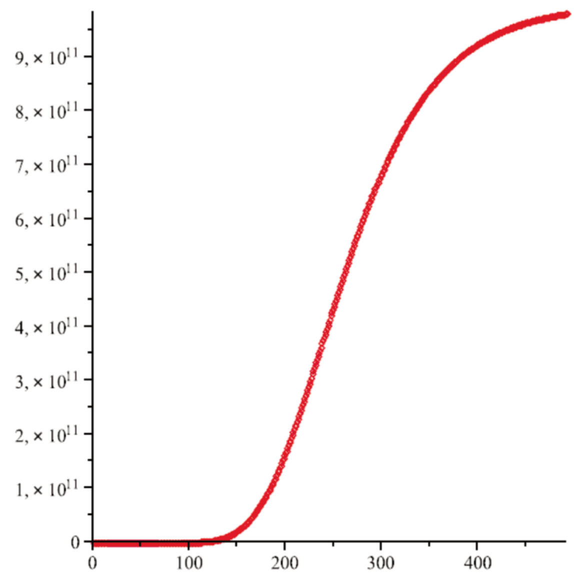



FIG. 5 – Exemple de profil d'évolution d'une tumeur sur plus de 15 ans, $\alpha = 1.157$

$x_0 = 1$ et $x_{n+1} = 2x_n - mx_n^{\alpha}$ est à termes positifs et qu'elle est croissante et majorée par le nombre θ vérifiant : $\theta = m^{\frac{1}{1-\alpha}}$.

On en déduit enfin que la suite converge vers θ.

**Remarque.** *Le nombre θ représente le nombre maximal de cellules que peut contenir une tumeur. Comme nous l'avons déjà dit précédemment ce nombre est de l'ordre de* $10^{12}$*, il correspond à une tumeur de masse 1kg.*

**Commentaire.** *Cette activité a été proposée en particulier à des élèves de première scientifique au lycée de Givet (Ardennes) lors de la semaine du collège des sciences organisée par le Recteur Alexandre Steyer, en octobre 2009. Anne Burban, Inspectrice Générale de mathématique et C. Meille Chercheur dans l'industrie pharmaceutique ont participé à l'encadrement de ce stage qui a suscité un grand enthousiasme de la part des élèves. La partie prolongement n'a pas été abordée par manque de temps, néanmoins nous avons soulevé les problèmes théoriques sous-jacents à la modélisation proposée. Ainsi, les élèves ont parfaitement pu saisir la nécessité et l'importance d'apporter des réponses à ces questions afin d'assoir la consistance du modèle.*

## 4. Conclusion

En grande majorité les 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'enseignement 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 mathématiques véhiculée par les médias ; du côté des hommes politiques 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 : « M*oi 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, N°71, avril 2008. Topiques éditions.

[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.

[4] D. Glaves, RP. Huben, L. Weiss. Hematogenous dissemination of cells from human renal carcinomas. Br J Cancer 1988 ; 57 : 32-5.

**Remerciements.** Je tiens à remercier J.P Guichard pour son travail de relecture très précis ainsi que J.P Raoult qui a fortement insisté afin que j'écrive cet article et qui n'aurait certainement jamais vu le jour sans lui.