Approfondissement en Terminale S

Groupe Mathématiques Liaison Lycée-Université

Suites, fonction exponentielle et traitement des tumeurs

Discipline mises en jeu : Mathématiques et Sciences de la Vie et de la Terre

Objectifs : Modéliser l'évolution d'une tumeur.

Mise en place : Travail de recherche en groupe ou individuel en salle informatique (plusieurs séances sur l'année)

Contenu : Les deux premières activités sont très largement inspirées des documents écrits par Dominique Bartolosi (Université Paul Cézanne à Marseille) dans le cadre des stages Hippocampes. La première modélise la croissance d'une tumeur par une suite géométrique. La seconde étudie l'impact sur la croissance de la tumeur d'un traitement par chimiothérapie. La troisième activité propose de travailler sur les propriétés de la courbe de Gompertz et de chercher les constantes permettant de l'adapter à la croissance tumorale.

Activité 1 : Evolution de la taille d'une tumeur cancéreuse

Tout cancer débute par une cellule cancéreuse. Au cours du temps, cette cellule va produire un ensemble de cellules filles appelées tumeur. On observe que le temps de doublement T d'une tumeur cancéreuse (c'est-à-dire le temps mis par une tumeur pour doubler son nombre de cellules) est sensiblement constant et dépend du type de cancer.
Par exemple, pour le cancer du sein T = 14 semaines (T est appelée période).

1) A l'aide d'un tableur, réaliser et compléter la feuille de calcul suivante :

	A	B
1	période	nombre de cellules cancéreuses
2	0	1
3	1	2
4	2	4
5	3	

   Quelle formule faut-il entrer dans la cellule B3 et recopier vers le bas ?

2) Pour tout entier naturel n, on note u_n le nombre de cellules cancéreuses au bout de n périodes après la naissance de la première cellule cancéreuse. On a donc $u_0 = 1$.
   Calculer u_1; u_2; u_3 et u_4.
   Exprimer u_{n+1} en fonction de u_n puis exprimer u_n en fonction de n.

3) Actuellement, la plus petite tumeur détectable est constituée de 10^9 cellules, ce qui correspond à peu près à une tumeur de masse 1 g. Si on découvre une tumeur aujourd'hui ayant 10^9 cellules, peut-on savoir quand est apparue la première cellule cancéreuse ?
   A l'aide des deux méthodes suivantes, répondre à la question posée en expliquant votre démarche et en joignant les fichiers (algorithme et tableau excel).
   a) **Méthode 1:** En utilisant le tableur.
   b) **Méthode 2 :** A l'aide d'un algorithme :
   Compléter l'algorithme pour qu'il puisse donner une réponse à la question posée.

```
Variables
n, u
Initialisation
        n prend la valeur 0
        u prend la valeur 1
Traitement
        Tant que u< …. Faire
                n prend la valeur n+1
                u prend la valeur ….
        Fin du Tant que
Sortie
        Afficher n
```

   Conclusion: quand la première cellule cancéreuse est-elle apparue ? (donner la réponse en périodes puis en semaines puis en années)

4) Après le traitement du cancer du sein, il est d'usage de surveiller la personne traitée sur une période de 5 à 6 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 à 6 ans comme période de surveillance d'un cancer du sein après traitement.

Commentaire :
Dans cette activité, la résolution de l'inéquation $2^n \geq 10^9$ se fait à l'aide de logiciels de calcul. L'activité peut être adaptée ou reprise dans le cadre de la classe de terminale en utilisant la fonction logarithme.

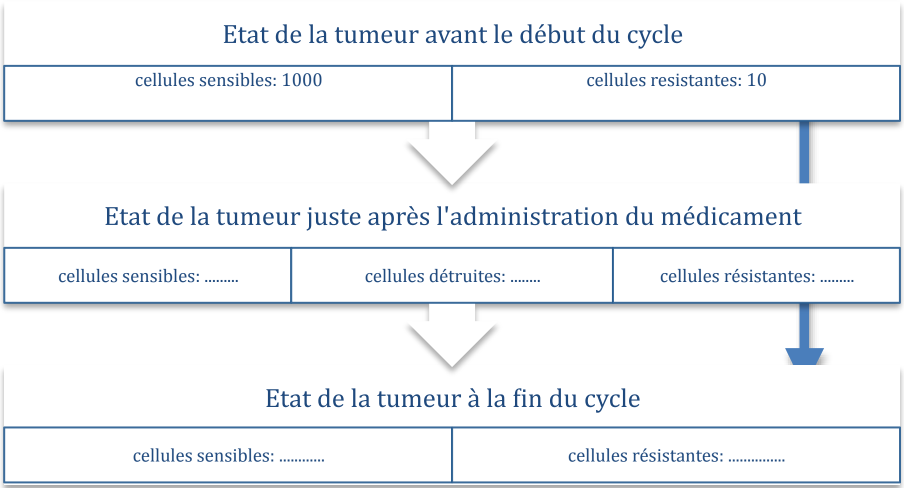
Activité 2 : Efficacité des traitements par chimiothérapie

Les traitements par chimiothérapie détruisent les cellules cancéreuses mais aussi des cellules saines. Il est donc nécessaire de laisser un temps de repos entre deux traitements.
On suppose qu'immédiatement après l'administration d'un médicament A, il ne reste plus que 40% des cellules cancéreuses (60% ont été détruites). Le coefficient $\alpha = 0{,}40$ quantifie l'efficacité du médicament A.
Le temps de repos habituellement pratiqué est de trois semaines. Au cours de cette phase de repos, la tumeur recommence à croître. La croissance de la tumeur pendant les trois semaines sans traitement est propre à chaque cancer. Le nombre de cellules est multiplié par un coefficient α_T lié au temps de doublement de la tumeur T.
Par exemple pour le cancer du sein $a_T \approx 1{,}16$, pour le cancer du colon $a_T \approx 1{,}02$,
pour certains lymphomes $a_T \approx 1{,}62$ *(on a précisément $\alpha_T = 2^{\frac{3}{T}}$, progression en 3 semaines d'une tumeur qui double en T semaines)*

1) A l'aide d'un tableur, calculer le nombre de cellules qui demeurent après n cycles de traitement sur une tumeur initialement constituée de 10^9 cellules. Admettant qu'il y a rémission de la maladie lorsque la tumeur contient moins de 500 cellules cancéreuses, calculer le nombre minimal de cycles à effectuer pour le traitement d'un cancer du sein.
2) Quelle est la nature de la suite donnant le nombre de cellules cancéreuses après n cycles de traitements ? A quelle condition sur les coefficients α et a_T le traitement est-il efficace ?

En réalité, dans la plupart des traitements, une proportion des cellules malignes qui n'ont pas été éradiquées par le médicament devient résistante à celui-ci. Dans l'exemple choisi, après chaque administration du médicament A, 40 % des cellules sensibles au traitement le demeurent, et parmi les 60% autres, 1 % des cellules deviennent résistantes et 99 % sont détruites. Au cours de la phase de repos, les cellules survivantes se multiplient en transmettant respectivement les caractères de sensibilité et de résistance.

3) Compléter le diagramme suivant représentant l'évolution d'une tumeur pendant un cycle de traitement :



4) A l'aide d'un tableur, étudier l'évolution du nombre de cellules sensibles et résistantes au bout de n cycles de traitement par le médicament A d'une tumeur initialement constituée de 10^9 cellules. Calculer et représenter par un nuage de points le nombre total de cellules cancéreuses en fonction du nombre de cycles de traitement. Le traitement est-il efficace ? Justifier.
5) Sachant qu'une tumeur n'est détectable que si elle contient 10^9 cellules, combien de cycles de traitement risque-t-on d'administrer avant de constater l'inefficacité du traitement ?

Pour limiter le phénomène de résistance au médicament A, on administre, en même temps que le médicament A, un médicament B qui ne détruit que les cellules résistantes à A. On suppose qu'après l'administration du médicament B, 50 % des cellules résistantes ont été détruite. Le coefficient $\beta = 0,5$ quantifie l'efficacité du médicament B.

6) Compléter le diagramme suivant représentant l'évolution d'une tumeur pendant un cycle de traitement :

Etat de la tumeur avant le début du cycle	
cellules sensibles: 1000	cellules resistantes: 10

$\Downarrow$

Etat de la tumeur juste après l'administration des médicaments A et B		
cellules sensibles:	cellules détruites:	cellules résistantes: ....

$\Downarrow$

Etat de la tumeur à la fin du cycle	
cellules sensibles:	cellules résistantes: ....

7) A l'aide d'un tableur, étudier l'évolution de la tumeur dans le cas de l'administration couplée des médicaments A et B. Ce nouveau traitement est-il efficace ? Justifier.
8) A l'aide d'un algorithme, déterminer au bout de combien de cycles on peut considérer qu'il y a rémission de la maladie.

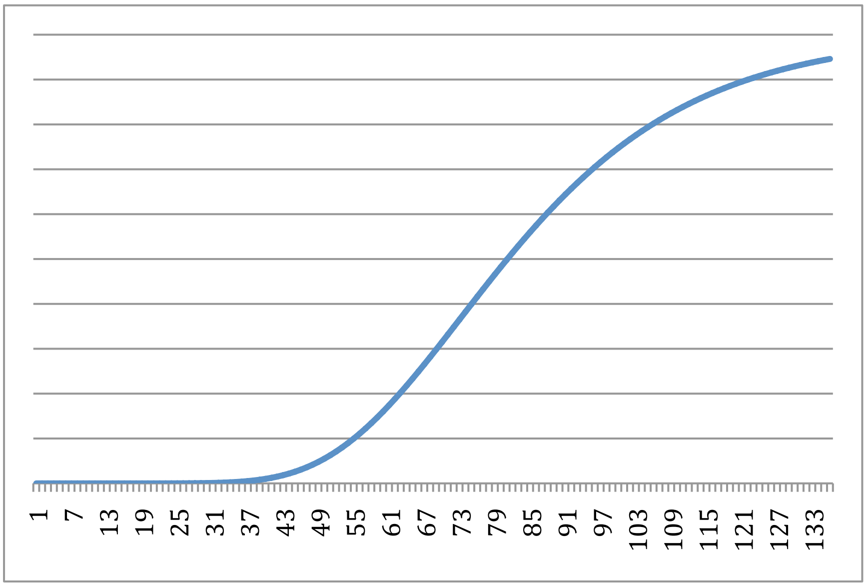
Prolongement possible :
On peut étudier l'efficacité du traitement par l'administration couplée des 2 médicaments en fonction des coefficients d'efficacité α et β des médicaments A et B administrés et du coefficient de prolifération de la tumeur α_T (voir tableur).

Activité 3 : Evolution de la taille d'une tumeur cancéreuse
Modèle mathématique de Gompertz

Tout cancer débute par une cellule cancéreuse. Au cours du temps, cette cellule va produire un ensemble de cellules filles appelées tumeur. A chaque nouvelle division, il y a deux fois plus de cellules qu'avant, on a donc à faire à une croissance exponentielle. Le modèle exponentiel décrit bien le début de la progression de la tumeur qui augmente de plus en plus en plus vite, mais ce modèle s'avère inadapté à décrire à long terme la croissance d'une tumeur. En effet, contrairement au modèle exponentiel, une tumeur ne croit pas indéfiniment car sa croissance est influencée par plusieurs paramètres. La prolifération tumorale entraîne des défauts de vascularisation de la tumeur aboutissant notamment à une anoxie (privation d'oxygène) de la cellule ralentissant son cycle cellulaire et l'entraînant dans une phase de non prolifération voire de nécrose. Autrement dit, quand le nombre de cellules augmente, l'espace dans l'environnement local est de plus en plus réduit et ne suffit plus à alimenter les cellules, il survient donc un plateau lié à la nécrose de certaines cellules. Il faut donc trouver une fonction similaire à l'exponentielle dont la croissance doit être de plus en plus rapide jusqu'à un certain temps mais doit ensuite ralentir pour arriver à un stade où le nombre de cellules se stabilise. Le nombre maximal de cellules atteint est en moyenne de 10^{12} cellules (tumeur d'environ 1 kg). A ce stade, la maladie est souvent mortelle.
On observe que le temps de doublement T d'une tumeur cancéreuse est sensiblement constant et dépend du type de cancer.
Un des modèles le plus souvent utilisé pour décrire la croissance tumorale est dû à B. Gompertz.
Le nombre de cellules en fonction du temps (t, exprimé en nombre de périodes) est donné par une fonction f de la forme $f(t) = Me^{Ke^{Ct}}$ où M, K et C sont des constantes réelles.

1) Etude du signe des constantes :
   a) Compte tenu du contexte, que peut-on dire du signe de M ?
   b) Si les constantes K et C sont positives, quelle est la limite en $+\infty$ de la fonction f ?
   c) Si la constante C est positive et la constante K est négative, quelle est la limite en $+\infty$ de la fonction f ?
   d) Si la constante C est négative, quelle est la limite en $+\infty$ de la fonction f ?
   e) En déduire le signe de la constante C pour que le modèle corresponde à la croissance tumorale.
   f) Calculer la fonction dérivée f' de la fonction f en fonction des constantes M, K et C. En déduire le signe de la constante K.
2) L'observation de l'évolution de la tumeur impose deux conditions:
   - Il y a une cellule au départ.
   - Au bout d'un certain temps, le nombre de cellule tend vers 10^{12}.

   A l'aide de ces informations, déterminer la valeur des constantes M et K. On admet désormais que $C \approx -0{,}046$.
3) Actuellement, la plus petite tumeur détectable est constituée de 10^9 cellules, ce qui correspond à peu près à une tumeur de masse 1 g. Combien de temps après l'apparition de la première cellule la tumeur est-elle détectable ?
4) On s'intéresse à la vitesse de croissance de la tumeur, qui est donnée par la fonction dérivée de la fonction f. Etudier les variations de la fonction f'. Ces variations correspondent-elle à la croissance tumorale décrite dans l'énoncé ? Pour quelle valeur de t la croissance est-elle maximale ? Indiquer, sur le graphique ci-dessous, le point correspondant sur la courbe représentant la fonction f.



1
7
13
19
25
31
37
43
49
55
61
67
73
79
85
91
97
103
109
115
121
127
133