



THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES MATHÉMATIQUES

Modélisation de l'incidence du cancer dans une cohorte

Godefroid, Jean-Paul

Award date:
1979

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

FACULTES UNIVERSITAIRES NOTRE-DAME DE LA PAIX

NAMUR

MODELISATION DE L'INCIDENCE
DU CANCER DANS UNE COHORTE

Mémoire présenté pour l'obtention
du grade de licencié en
Sciences Mathématiques
par

PROMOTEUR : E. SCHIFFLERS

GODEFROID
Jean-Paul

Année académique 1978-1979

Au terme de ce mémoire, je tiens à remercier chaleureusement, et très sincèrement, Mr E. Schiffliers pour son aide efficace et ses conseils judicieux. En outre, que chacun de ceux qui m'ont permis de mener à bien ce travail, et en particulier Michel Smans, trouve ici la marque de ma reconnaissance.

RESUME.

On présente un modèle déterministe pour l'incidence de cancers dans une cohorte. A tout instant, un individu est soit sain, soit cancéreux latent, soit cancéreux actif. Les taux de transition entre ces états paramètrent le modèle. On a étudié le taux d'incidence du cancer en fonction de ces paramètres, et on a comparé les résultats théoriques obtenus à des données expérimentales. Il apparaît que la compétition entre cancers est un facteur important. On obtient des conditions suffisantes sur ces paramètres, pour reproduire quelques allures caractéristiques de courbes d'incidence.

SUMMARY.

We present a deterministic model for cancer incidence in a cohort. At a given moment, each individual is either healthy, or in a latent state, or in a clinical state. The rates of transition between these states parametrize the model. We study the cancer incidence rate as a function of these parameters, and we compare our theoretical results with some experimental data. Competition between cancers appears to be important. We finally obtain some sufficient conditions on the parameters to get some characteristic forms of incidence curves.

TABLE DES MATIERES.

-Chapitre I : Introduction.

pag

I.

-Chapitre II : Description du modèle.

§2.1 : Description de la population. II

§2.2 : Aspects pris en compte. II

§2.3 : Etats des individus. II

§2.4 : Transition entre les différents états. II

§2.5 : Taux d'incidence du cancer. II

§2.6 : Système différentiel de base. II

§2.7 : Système intégro-différentiel. II

§2.8 : Comparaison des deux systèmes. II

-Chapitre III : Propriétés du modèle.

§3.1 : Solutions du système différentiel de base. II

§3.2 : Interprétation des solutions. II

§3.3 : Etude du taux d'incidence. II

§3.4 : Cas particulier:un seul cancer,paramètres quelconques. II

§3.5 : Cas particulier:un seul cancer,paramètres constants. II

-Chapitre IV : Etude qualitative de l'incidence d'un cancer.

§4.1 : Paramètres observables et inobservables. IV

§4.2 : Description de C.I.5. IV

§4.3 : Approximation du taux d'incidence. IV

§4.4 : Incidence d'un seul cancer,paramètres du second degré. IV

§4.5 : Courbes d'incidence observées.

-Chapitre V : Conclusions et perspectives.

-Bibliographie.

ii

IV

V.

o o
o

CHAPITRE I : INTRODUCTION.

§I.1 : Introduction.

Depuis une vingtaine d'années, un nombre considérable d'articles proposant des modèles mathématiques décrivant l'incidence du cancer, a été proposé. Ils analysent généralement une population soumise au risque d'un (ou de plusieurs) cancer(s). [Armitage et Doll, 1961] proposent une synthèse des modèles jusqu'alors présentés.

Ils peuvent se répartir en deux grandes classes:

1. Un processus de points fixe l'instant de contamination, ensuite une distribution de probabilité détermine la durée de latence, c'est-à-dire la période qui s'écoule entre le moment où l'individu contracte le cancer et le moment où apparaissent les premiers symptômes de la maladie.

2. Les "k-stages models". [Whittemore, 1977] en dit que: "*The k-stage theory of cell transformation was first proposed by Muller and Nordling to account for their observations that the mortality rates for many forms of adult human cancer increase as the fifth or sixth power of age. According to this theory, a cell generates a malignant neoplasm after it has suffered a certain number, say k, of changes. Armitage and Doll assumed that the k changes have different transition rates and that they must occur sequentially. We further assumed that the time required for clonal growth to tumor is negligible, so that the rate of tumor occurrence in a tissue of age x at time t equals the rate of cell transformation in the tissue.*" (p.418-419).

Armitage et Doll décrivent aussi les problèmes d'observation de la durée de latence. On sait pourtant que c'est un élément essentiel pour l'étude de l'incidence du cancer.

Notre modèle se propose d'étudier une cohorte soumise au risque simultané de n cancers. Nous confronterons ensuite nos résultats théoriques avec ceux de

C.I.5, (Cancer Incidence in Five Continents), bien que ce fichier de données ne contiennent que des observations sur des populations et non des cohortes. Mais cet abus est généralement admis, du moins pour une étude qualitative.

Nous sommes partis de l'idée de [Gani, 1978] qui étudiait le comportement d'une cohorte soumise au risque de la variole. Il classait ses individus en deux états: sain et malade, et s'intéressait au nombre de survivants en fonction du taux de contamination et des taux de mortalité, "normale" ou due à la variole. Notre optique est quelque peu différente, notre cohorte est répartie entre $2n+1$ états: sain et, pour chaque site de cancer, cancéreux, latent ou actif. Nos buts, aussi, sont différents. Notre attention se portera sur un des trois taux communément employés pour mesurer l'impact du cancer dans une population. Ces trois taux sont: le taux d'incidence, le taux de mortalité et le taux de prévalence. Le taux d'incidence est le nombre de nouveaux cas de cancer actifs rapporté à la population totale (les cancers latents ne sont en effet pas diagnosticables). Le taux de mortalité est le nombre de morts dues au cancer rapporté à la population totale. Quant au taux de prévalence, c'est le nombre total de cas de cancers actifs toujours rapporté à la taille de la population. C'est le taux d'incidence qui est le plus directement lié au risque du cancer et il est donc du plus grand intérêt pour les épidémiologues du cancer, bien que le taux de mortalité soit parfois utilisé comme une mesure indirecte de l'incidence du cancer.

Nous nous sommes surtout attachés à une étude qualitative de ce taux d'incidence, c'est-à-dire, ne pas chercher une forme analytique vraiment exacte, mais plutôt essayer de voir quand il est croissant, décroissant, où sont les maximums, s'il y en a, En comparant nos résultats théoriques avec les données de C.I.5, nous sommes arrivés à reproduire quelques allures spécifiques de courbes d'incidence et partant, de formuler quelques conjectures quant à la contamination et ^a la latence.

Mentionnons encore que ce travail est destiné autant à des mathématiciens qu'à des médecins, biologistes et cancérologues, ce qui entraîna quelques contraintes dans la rédaction.

o o
o

CHAPITRE II : DESCRIPTION DU MODELE.

- §2.1 : Description de la population.
- §2.2 : Aspects pris en compte.
- §2.3 : Etats des individus.
- §2.4 : Transition entre les différents états.
- §2.5 : Taux d'incidence du cancer.
- §2.6 : Système différentiel de base.
- §2.7 : Système intégral-différentiel.
- §2.8 : Comparaison des deux systèmes.

§2.1 : Description de la population.

Nous appellerons une cohorte toute population où tous les individus sont nés en même temps, et de plus nous ne nous intéresserons qu'aux cohortes qui ne sont soumises à aucune émigration ou immigration.

Considérons maintenant une telle cohorte soumise au risque simultané de n cancers ($n \in \mathbb{N}_0$). Nous noterons par $\xi(t)$ le nombre de personnes vivantes à l'instant t .

Dans cette cohorte, chaque personne est susceptible de contracter un cancer. Nous ferons ici l'hypothèse que lorsque quelqu'un est atteint d'un cancer, il ne peut plus en développer d'autres. On peut lire à ce sujet dans [Cancer Rates and Risks, 1974] que: "*The occurrence of multiple cancers in the same person (...) was first reported by Billroth about a century ago (...). It is now generally agreed that cancer of certain sites is associated with a very substantial excess risk of a second cancer in the same organ (skin, oral cavity, large intestine and rectum) or in a paired organ (opposite breast, opposite ovary, perhaps opposite lung), presumably due to the same factors responsible for the first primary (...). The number of individuals actually developing second primary tumors is quite small compared to those developing first tumors.*" (§29. Is a person who has already had one cancer likely to develop a second cancer? pp. 54-55). Nous excluons aussi la possibilité de guérison du cancer (voir par exemple dans [Cancer Rates and Risks, 1974] le §45. What are the chances of survival for cancer patients? pp. 85-89). Ces deux hypothèses ne restreignent donc pas trop la réalité.

Comme de nombreuses maladies, le cancer se développe en deux temps (on peut lire e.g. la synthèse de [Armitage et Doll, 1961] sur ce point). Tout d'abord, après la contamination, on n'observe aucun symptôme et la personne atteinte n'est pas cliniquement malade, c'est ce que nous appellerons la période

de latence. Après celle-ci, le cancer devient actif, le malade entre dans l'état malade ou actif ou encore clinique.

§2.2 : Aspects pris en compte.

Une différence fondamentale entre le cancer et les autres maladies est la longueur de la durée de latence, qui est de plusieurs années pour le cancer et de quelques jours ou semaines pour les autres maladies. A propos du développement de la leucémie après l'explosion de la bombe atomique à Hiroshima, [Armitage and Doll, 1961] rapportent que "*The incidence of leukemia began to rise within a few years of the explosion, reached a peak after five to eight years and subsequently declined; after 12 years the incidence had, however, still not reached the base line from which it is presumed to have started.*" (p.21). Plus loin, ils disent encore que: "*For cancers of the thyroid in children following irradiation of the thymus shortly after birth, the induction period has been of the order of five to ten years; but for other types of radiation induced cancer (for example, cancer of the pharynx or larynx following irradiation of the thyroid for thyrotoxicosis) the induction period has usually been over 20 years. No quantitative data are however available to enable the distribution of induction times to be analysed apart from those already referred to for leukemia.*" (pp.21-22). [Doll, 1970] mentionne que: "*Examples include the incidence of leukemia in the survivors of the atomic explosions at Hiroshima and Nagasaki, in patients irradiated for ankylosing spondylitis or metropathia hemorrhagica, and in children irradiated in utero. In all of these groups a maximum incidence occurred four to eight years after irradiation.*" (pp.9-10). Il nous paraît donc nécessaire d'inclure l'état latent à notre modèle, bien que les observations sur la durée de latence soient assez réduites ("*No quantitative data are however,...*" dans [Armitage and Doll, 1961]

En cela, il se différencie de modèles épidémiologiques plus généraux, (et non spécifiques au cancer), qui ne considéreraient pas l'état latent (e.g. [Gani, 1978]).

Une autre caractéristique de ce modèle est qu'il étudie l'exposition simultanée à plusieurs cancers. Or, nous avons remarqué dans les données du C.I.R.C., que l'incidence d'un cancer dans une population n'est pas indépendante de l'incidence d'autres cancers dans cette même population. Par exemple, le cancer de l'estomac et le cancer du colon pourraient donner lieu à des risques ^{pas} compétitifs.

Nous ne prendrons en compte les aspects stochastiques du problème, nous travaillerons d'un point de vue déterministe. De plus, nous ne tiendrons pas compte ni du sexe des individus, ni de l'hypothèse de contagion que l'on retrouve dans [Bayley, 1964] p.170 et dans [Gani, 1978] p.332. Nous supposons aussi qu'à la naissance, personne n'est encore contaminé par un cancer (étudié entre autres dans [Cancer Rates and Risks, 1974] §7. How common is cancer among children?).

§2.3 : Les états des individus.

Au temps t , la taille de la cohorte est $\xi(t)$, et elle se compose de:

- $x(t)$ personnes saines,
- $y_i(t)$ personnes atteintes du i ème cancer, à l'état latent,
- $z_i(t)$ personnes atteintes du i ème cancer, à l'état actif.

Dès lors, nous obtenons l'égalité suivante:

$$\xi(t) = x(t) + \sum_{i=1}^m y_i(t) + \sum_{i=1}^m z_i(t), \quad \forall t \geq 0. \quad (2)$$

A l'instant 0, nous n'avons par hypothèse aucun cancer latent et aucun cancer actif, ce qui implique que:

$$\begin{aligned} \xi(0) &= x(0) = x_0, \\ \text{et } y_i(0) &= z_i(0) = 0, \quad \forall i = 1, \dots, n. \end{aligned} \quad (2)$$

§2.4 : Transition entre les différents états.

La population se répartit donc en $(2n+2)$ états, à savoir: sain, cancéreux latent de site i , cancéreux actif de site i , mort.

Nous pouvons décrire le fonctionnement du système dans deux optiques différentes quant à leur interprétation:

1. par un système d'équations différentielles où interviennent les taux de transition entre ces états,
2. par un système intégral-différentiel où interviennent les durées de séjours dans les différents états.

Nous avons écrit les deux systèmes. Nous étudierons plus loin les avantages et inconvénients de chacun.

La figure 1. représente schématiquement une cohorte soumise au risque de trois cancers.

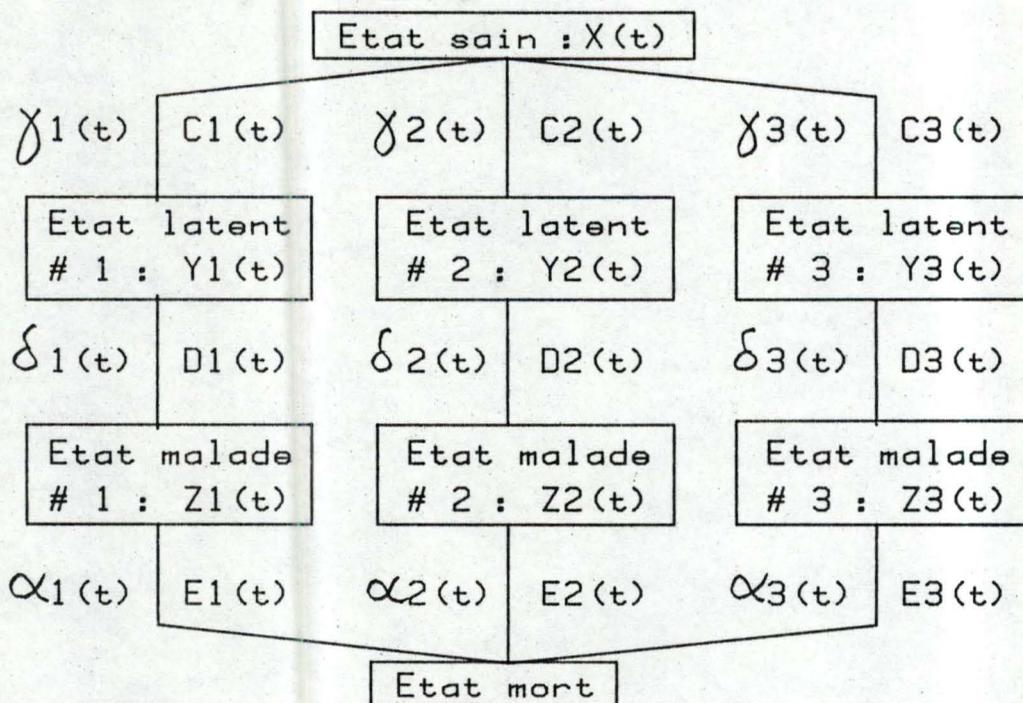
Par définition, les différents taux de transition nous donnent la proportion de personnes passant d'un état au suivant. Ainsi, au temps t , $\gamma_1(t)x(t)$ donne le nombre de nouveaux cas de cancer latents de site 1.

Nous appellerons:

- $\gamma_i(t)$ = taux de contamination du cancer de site i ,
- $\delta_i(t)$ = taux d'activation du cancer de site i ,
- $\alpha_i(t)$ = taux de mortalité due au i ème cancer.

Ajoutons à cela, un taux de mortalité pour des causes extérieures aux cancers (maladies cardio-vasculaires, morts violentes, ...), que nous noterons $\mu(t)$, et qui affecte tous les états vivants.

COHORTE SOUMISE AU RISQUE DE TROIS CANCERS.



Légende:

- $X(t)$ = Nombre de personnes saines. $i=1, 2, 3$.
- $Y_i(t)$ = Nombre de personnes à l'état latent i .
- $Z_i(t)$ = Nombre de personnes à l'état actif i .

- $\gamma_i(t)$ = Taux de contamination du i ème cancer.
- $\delta_i(t)$ = Taux d'activation du i ème cancer.
- $\alpha_i(t)$ = Taux de mortalité du au i ème cancer.

- $C_i(t)$ = Durée de contamination du i ème cancer.
- $D_i(t)$ = Durée de latence du i ème cancer.
- $E_i(t)$ = Durée du i ème cancer actif.

Quelques remarques à propos des taux.

1. Un taux est un réel compris entre 0 et 1.
2. Afin de faciliter la compréhension intuitive, prenons un exemple:

si $\alpha_1(t) = 0.10 \quad \forall t \in [t, t + \Delta t]$,
il mourra $0.10 \cdot z_1(t) \cdot \Delta t$ personnes du premier cancer dans l'intervalle de temps $[t, t + \Delta t]$.

3. Lorsqu'un taux de transition entre deux états égale 1, c'est que la transition est immédiate, ou encore que l'état de départ est instantané (e.g. l'état latent dans [Gani, 1978]). Par contre, lorsqu'un taux vaut 0, la transition n'est plus possible, par exemple si $\gamma_3(t) \equiv 0$, nous n'aurons jamais de cancer 3 ni latent, ni actif. Afin d'éviter ces trivialités, nous ne considérerons que des taux $\in]0, 1[$.
4. En toute rigueur, nous serions obligés d'imposer une liste d'hypothèses que devraient vérifier tous ces paramètres. En effet, nous allons différentier toutes ces variables, puis les intégrer. C'est ainsi que nous imposons:

$$\begin{aligned} & \cdot x(\cdot), y_i(\cdot), z_i(\cdot) \in C^1(\mathbb{R}^+), \\ & \cdot d_i(\cdot), e_i(\cdot), c_i(\cdot) \in C^0(\mathbb{R}^+), \\ & \cdot \gamma_i(\cdot), \delta_i(\cdot), \alpha_i(\cdot), \mu(\cdot) \in L^1(\mathbb{R}^+). \end{aligned}$$

Nous sommes conscients que l'on peut alléger ces hypothèses, mais l'examen des données auxquelles nous allons confronter nos résultats nous assure que nous ne perdons pas de généralité en fixant ces conditions. Dans le même ordre d'idées, nous ne ferons plus mention explicite des quantificateurs $\forall t \geq 0$, $\forall i = 1, \dots, n$, ceci afin de soulager l'écriture.

5. Comme nous l'avons déjà mentionné, les taux ne tiennent compte ni du sexe, ni de la contagion possible (comme dans [Bayley, 1964]), du moins pas explicitement. Nos taux ne sont fonction

que de l'âge et sont en quelque sorte des taux intrinsèques. Nous allons maintenant définir le taux d'incidence du cancer, ce sera celui que nous analyserons le plus en détail.

§2.5 : Taux d'incidence du cancer.

Pour nous, le taux d'incidence du cancer de site i , sera, par définition, le nombre de nouveaux cas de cancers actifs de site i , rapporté à la population vivante à cet instant. Nous le noterons $\tau_i(t)$. Signalons au passage que sa définition n'est pas tout à fait unique, certains auteurs admettent des définitions légèrement différentes.

C'est un des paramètres qu'utilisent le plus les épidémiologues et les cancérologues pour la comparaison de l'influence du cancer dans diverses populations.

Puisque par définition de $\delta_i(t)$, taux d'activation du cancer de site i , $\delta_i(t) \cdot y_i(t)$ donne le nombre de nouveaux cas de cancers i actifs, on peut écrire que:

$$\tau_i(t) = \frac{\delta_i(t) \cdot y_i(t)}{\xi(t)}. \quad (2)$$

Nous allons maintenant établir le système différentiel qui régit l'évolution de la population, à l'aide des taux de transition. Nous écrirons ensuite le système intégral-différentiel où interviennent les durées dans les états, et nous discuterons les avantages et inconvénients des deux points de vue.

§2.6 : Système différentiel de base.

D'après la figure 1, les variations dans un état sont les suivantes:

- ceux qui sortent de cet état et entrent donc dans l'état suivant;
- ceux qui rentrent dans cet état en quittant le précédent;
- ceux qui meurent pour une cause extérieure aux cancers et qui quittent donc leur état actuel.

En remarquant encore qu'il n'y a pas d'état précédant l'état sain, nous obtenons aisément le système différentiel que voici:

$$\frac{dx}{dt} = -(\mu(t) + \sum_{i=1}^m \gamma_i(t)) \cdot x(t), \quad (2)$$

$$\frac{dy_i}{dt} = -(\mu(t) + \delta_i(t)) \cdot y_i(t) + \gamma_i(t) \cdot x(t), \quad (2)$$

$$\frac{dz_i}{dt} = -(\mu(t) + \alpha_i(t)) \cdot z_i(t) + \delta_i(t) \cdot y_i(t). \quad (2)$$

Regardons maintenant la décomposition (2.1) de la population:

$$\xi(t) = x(t) + \sum_{i=1}^m y_i(t) + \sum_{i=1}^m z_i(t).$$

Nous sommons les équations (2.4), (2.5), (2.6), et par linéarité de l'opérateur de dérivation, nous obtenons:

$$\frac{d\xi}{dt} = -\mu(t) \cdot \xi(t) - \sum_{i=1}^m \alpha_i(t) \cdot z_i(t). \quad (2)$$

§2.7 : Système intégro-différentiel.

Pour établir le système intégro-différentiel, nous allons exprimer les changements d'états en terme de durées. Pour passer d'un état au suivant, il suffit de "sommer", c'est-à-dire intégrer, toutes les durées possibles. Dès lors, le système gouvernant la cohorte est:

$$\frac{dx}{dt} = -\mu(t) \cdot x(t) - \sum_{i=1}^n \int_0^t x(t-c_i(\tau)) d\tau, \quad (2)$$

$$\frac{dy_i}{dt} = -\mu(t) \cdot y_i(t) - \int_0^t y_i(t-d_i(\tau)) d\tau + \int_0^t x(t-c_i(\tau)) d\tau, \quad (2)$$

$$\frac{dz_i}{dt} = -\mu(t) \cdot z_i(t) - \int_0^t z_i(t-e_i(\tau)) d\tau + \int_0^t y_i(t-d_i(\tau)) d\tau. \quad (2)$$

Tout comme nous avons sommé les équations (2.4), (2.5), (2.6) pour obtenir l'équation de variation de la population totale, nous allons sommer les équations (2.8), (2.9), (2.10) pour écrire que:

$$\frac{d\xi}{dt} = -\mu(t) \cdot \xi(t) - \sum_{i=1}^n \int_0^t z_i(t-e_i(\tau)) d\tau. \quad (2)$$

§2.8 : Comparaison des deux systèmes.

Le système intégro-différentiel (2.8), (2.9), (2.10) s'exprime en termes de durées. C'est un grand avantage par rapport au système différentiel (2.4), (2.5), (2.6). En effet, il est bien plus parlant de dire qu'un cancer a une durée de latence de dix ans, que de dire que son taux d'activation est de cinq pour cent par exemple. Cependant, la nature mathématique

d'un système intégral-différentiel est de loin plus compliquée que celle d'un système différentiel linéaire homogène. Aussi, avons-nous reporté toute notre attention sur le système différentiel.

Nous allons quand même tenter d'analyser quelque peu les rapports entre ces deux systèmes. En les comparant équation par équation, nous obtenons les équivalences suivantes:

$$\gamma_i(t) = \frac{\int_0^t x(t-c_i(\tau)) d\tau}{\int_0^t x(t) d\tau}, \quad (2)$$

$$\delta_i(t) = \frac{\int_0^t y_i(t-d_i(\tau)) d\tau}{\int_0^t y_i(t) d\tau}, \quad (2)$$

$$\alpha_i(t) = \frac{\int_0^t z_i(t-e_i(\tau)) d\tau}{z_i(t)}. \quad (2)$$

Nous pouvons donc exprimer les taux en fonction des durées. Mais c'est le passage en sens inverse, qui serait intéressant pour l'interprétation de nos résultats. Malheureusement celui-ci s'avère être des plus difficile.

En résumé, dans ce chapitre, nous avons défini deux approches au problème. Nous disposons de deux systèmes pour décrire les variations de la population. Nous allons maintenant résoudre le premier et à partir de ces solutions étudier les taux d'incidence des cancers.

CHAPITRE III : PROPRIETES DU MODELE.

- §3.1 : Solutions du système différentiel de base.
- §3.2 : Interprétation des solutions.
- §3.3 : Etude du taux d'incidence.
- §3.4 : Cas particulier:un seul cancer,paramètres quelconques.
- §3.5 : Cas particulier:un seul cancer,paramètres constants.

§3.1 : Solutions du système différentiel de base.

Dans ce paragraphe, nous allons résoudre le système différentiel linéaire homogène que forment les équations (2.4) (2.5), (2.6), ainsi que l'équation différentielle (2.7).

Réécrivons ce système:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= -(\mu(t) + \sum_{i=1}^m \gamma_i(t))x(t), \\ \frac{dy_i}{dt} &= -(\mu(t) + \delta_i(t))y_i(t) + \gamma_i(t)x(t), \\ \frac{dz_i}{dt} &= -(\mu(t) + \alpha_i(t))z_i(t) + \delta_i(t)y_i(t).\end{aligned}$$

Indépendamment des autres équations, la première relation est une équation différentielle linéaire homogène. Sa solution s'exprime donc comme:

$$x(t) = Ke^{-\int_0^t (\mu(\tau) + \sum_{i=1}^m \gamma_i(\tau)) d\tau}. \quad (3)$$

La condition initiale (2.2) : $x(0) = x_0$, nous indique que $K = x_0$. D'autre part, afin de soulager l'écriture, nous noterons dorénavant:

$$\begin{aligned}M(t) &= \int_0^t \mu(\tau) d\tau, \\ \text{et } G_i(t) &= \int_0^t \gamma_i(\tau) d\tau.\end{aligned} \quad (3)$$

Avec ces conventions, la solution (3.1) s'écrit maintenant:

$$x(t) = x_0 e^{-M(t)} e^{-\sum_{i=1}^m G_i(t)}. \quad (3)$$

Venons-en maintenant aux équations en $y_i(t)$. Pour un i fixé, chacune de ces équations est une équation différentielle linéaire non homogène. Nous appliquons la méthode

de variation des constantes et nous trouvons:

$$y_i(t) = e^{-M(t)} e^{-D_i(t)} \cdot \left(\int_0^t e^{M(\tau)} e^{D_i(\tau)} \gamma_i(\tau) x(\tau) d\tau + K \right). \quad (3)$$

La notation $D_i(t) = \int_0^t \delta_i(\tau) d\tau$,
pareillement aux notations (3.2) et (3.3).

De par la condition initiale (2.2) : $y_i(0) = 0, z_i(0) = 0$,
et en remplaçant $x(\tau)$ par sa valeur trouvée en (3.4), nous
obtenons finalement:

$$y_i(t) = x_0 e^{-M(t)} e^{-D_i(t)} \cdot \int_0^t e^{D_i(\tau)} e^{-\sum_{i=1}^m G_i(\tau)} \gamma_i(\tau) d\tau. \quad (3)$$

Les équations en $z_i(t)$ se résolvent de manière si-
milaire, et nous pouvons écrire:

$$z_i(t) = x_0 e^{-M(t)} e^{-A_i(t)} \int_0^t e^{A_i(\tau)} e^{-D_i(\tau)} \delta_i(\tau) \cdot \int_0^\tau e^{D_i(\theta)} e^{-\sum_{i=1}^m G_i(\theta)} \gamma_i(\theta) d\theta d\tau. \quad (3)$$

Ici, la notation $A_i(t) = \int_0^t \alpha_i(\tau) d\tau$.
L'équation différentielle (2.6):

$$\frac{d\xi}{dt} = -\mu(t)\xi(t) - \sum_{i=1}^m \alpha_i(t) z_i(t),$$

est aussi une équation différentielle linéaire non homogène.
Puisque $\xi(0) = x(0) = x_0$, et en remplaçant $z_i(\cdot)$ par sa valeur, on
obtient:

$$\xi(t) = x_0 e^{-M(t)} \cdot \left(1 - \sum_{i=1}^m \int_0^t \alpha_i(\tau) e^{-A_i(\tau)} \int_0^\tau e^{A_i(\theta)} e^{-D_i(\theta)} \delta_i(\theta) \cdot \int_0^\theta e^{D_i(u)} e^{-\sum_{i=1}^m G_i(u)} \gamma_i(u) du d\theta d\tau \right). \quad (3)$$

§3.2 : Interprétation des résultats.

Comme on peut déjà le remarquer, les solutions (3.8) et (3.10) impliquent des calculs assez longs. Nous verrons au chapitre IV que l'on peut utilement se servir de formes approchées de ces solutions pour étudier le taux d'incidence du cancer. Mais tout d'abord, regardons d'un peu plus près ces solutions.

Dans chacune d'elles, apparaît le terme $x_0 e^{-M(t)}$ qui s'interprète comme la taille de la cohorte au temps t , si il n'y avait plus de risque de cancer.

D'autre part, dans l'équation (2.3):

$$\frac{dx}{dt} = -(\mu(t) + \sum_{i=1}^n \gamma_i(t))x(t),$$

le terme $\sum_{i=1}^n \gamma_i(t)$ s'interprète comme le taux de contamination globale des n cancers. Dans les solutions, nous retrouvons partout $G_i(t)$; nous interprèterons $G_i(t)$ comme le taux cumulatif de contamination du i ème cancer, et $\sum_{i=1}^n G_i(t)$ comme le taux cumulatif de contamination globale des n cancers. $G_i(t)$ et $\sum_{i=1}^n G_i(t)$ sont des fonctions strictement croissantes du temps. C'est d'ailleurs à travers $\sum_{i=1}^n G_i(t)$ qu'apparaît la dépendance du nombre de cancéreux, latents et actifs, par rapport aux autres cancers (équations (3.7) et (3.8)).

§3.3 : Etude du taux d'incidence.

Puisque nous disposons maintenant des solutions (3.4), (3.7), (3.8) et (3.10), nous pouvons exprimer le taux d'incidence $\tau_i(t)$. Ainsi que le dit l'équation (2.3),

$$\tau_i(t) = \frac{\delta_i(t)y_i(t)}{\xi(t)}$$

Dès lors, nous remplaçons $y_i(t)$ et $z_i(t)$ par leur valeur en (3.7) et (3.10) et nous trouvons:

$$\tau_i(t) = \frac{\delta_i(t)e^{-D_i(t)} \int_0^t e^{D_i(\tau)} e^{-\sum_{i=1}^m G_i(\tau)} \gamma_i(\tau) d\tau}{1-F(t)}, \tag{3}$$

où $F(t) = \sum_{i=1}^m \int_0^t \alpha_i(\tau) e^{-A_i(\tau)} \int_0^\tau e^{A_i(\theta)} e^{-D_i(\theta)} \delta_i(\theta) \int_0^\theta e^{D_i(u)} e^{-\sum_{i=1}^m G_i(u)} \gamma_i(u) du d\tau$

Cette équation n'est évidemment pas maniable. Mais de toute façon, notre étude n'étant que qualitative, nous nous intéresserons à une forme approchée du taux d'incidence bien plus compacte et pourtant suffisamment précise.

Dès à présent, nous pouvons dire que le taux d'incidence ne dépend pas explicitement du taux de mortalité extérieure aux cancers, et qu'il est fonction des autres cancers par l'intermédiaire du taux cumulatif de contamination globale $\sum_{i=1}^m G_i(t)$.

§3.4 : Cas particulier: un seul cancer, paramètres quelconques.

Nous allons maintenant particulariser la situation. Tout d'abord, nous ne considérerons plus qu'un seul cancer, ensuite, nous donnerons des formes analytiques "raisonnables" aux différents paramètres.

Calculons tout d'abord le nombre de "degrés de liberté" du modèle différentiel. Que pouvons-nous fixer dans ce modèle?

Premièrement, le nombre n de cancers qu'on envisage, ensuite, la taille initiale de la cohorte, x_0 , enfin, la fonction $\mu(\cdot): \mathbb{R}^+ \rightarrow]0, 1[$ et pour chaque cancer, les trois fonctions $\gamma_i(\cdot), \delta_i(\cdot), \alpha_i(\cdot): \mathbb{R}^+ \rightarrow]0, 1[$. C'est-à-dire au total, deux réels

et $3n+1$ fonctions de $R^+ \rightarrow]0, 1[$.

Voyons maintenant comment se simplifient les solutions, lorsqu'on ne considère plus qu'un seul cancer.

Nous conviendrons, puisqu'il n'y a plus qu'un seul cancer de ne plus noter les indices. Dès lors, le système différentiel (2.4), (2.5), (2.6) devient:

$$\frac{dx}{dt} = -(\mu(t) + \gamma(t))x(t),$$

$$\frac{dy}{dt} = -(\mu(t) + \delta(t))y(t) + \gamma(t)x(t),$$

$$\frac{dz}{dt} = -(\mu(t) + \alpha(t))z(t) + \delta(t)y(t).$$

Les solutions se transforment en:

$$x(t) = x_0 e^{-M(t)} e^{-G(t)}, \quad (3)$$

$$y(t) = x_0 e^{-M(t)} e^{-D(t)} \int_0^t e^{D(\tau)} e^{-G(\tau)} \gamma(\tau) d\tau, \quad (3)$$

$$z(t) = x_0 e^{-M(t)} e^{-A(t)} \int_0^t e^{A(\tau)} \delta(\tau) e^{-D(\tau)} \int_0^\tau e^{D(\theta)} e^{-G(\theta)} \gamma(\theta) d\theta d\tau, \quad (3)$$

La solution de l'équation en $\xi(t)$:

$$\frac{d\xi}{dt} = -\mu(t)\xi(t) - \alpha(t)z(t),$$

est:

$$\xi(t) = x_0 e^{-M(t)} \left(1 - \int_0^t \alpha(\tau) e^{-A(\tau)} \int_0^\tau e^{A(\theta)} e^{-D(\theta)} \delta(\theta) \int_0^\theta e^{D(u)} e^{-G(u)} \gamma(u) du d\theta d\tau \right). \quad (3)$$

L'expression de $z(t)$, $\xi(t)$ et $\tau(t)$ reste encore assez lourde. Cependant, le grand avantage de ne plus considérer qu'un cancer réside en ceci:

$$\gamma(t) = \frac{dG(t)}{dt},$$

ce qui simplifiera considérablement les calculs d'intégrales, lorsque nous donnerons des formes analytiques aux différents taux.

Le taux d'incidence vaut dans ce cas:

$$\tau(t) = \frac{\delta(t) e^{-D(t)} \int_0^t e^{D(\tau)} e^{-G(\tau)} \gamma(\tau) d\tau}{1-H(t)}, \quad (3)$$

$$\text{où: } H(t) = \int_0^t \alpha(\tau) e^{-A(\tau)} \int_0^{\tau} e^{A(\theta)} e^{-D(\theta)} \delta(\theta) \int_0^{\theta} e^{D(u)} e^{-G(u)} \gamma(u) du d\theta d\tau.$$

§3.5 : Cas particulier: un seul cancer, paramètres constants.

Nous allons maintenant voir ce qui se passe lorsque l'on considère que les différents taux de transition sont constants. Supposons donc:

$$\begin{aligned} \gamma(t) &\equiv \gamma, & \gamma &\in]0, 1[, \\ \delta(t) &\equiv \delta, & \delta &\in]0, 1[, \\ \alpha(t) &\equiv \alpha, & \alpha &\in]0, 1[, \\ \mu(t) &\equiv \mu, & \mu &\in]0, 1[. \end{aligned}$$

Le système différentiel est maintenant linéaire homogène à coefficients constants. Il s'écrit:

$$\frac{dx}{dt} = -(\mu + \gamma)x(t),$$

$$\frac{dy}{dt} = -(\mu + \delta)y(t) + \gamma x(t),$$

$$\frac{dz}{dt} = -(\mu + \alpha)z(t) + \delta y(t).$$

Les solutions sont:

$$x(t) = x_0 e^{-\mu t} e^{-\gamma t}, \quad (3)$$

$$y(t) = \frac{x_0 \gamma}{\delta - \gamma} e^{-\mu t} (e^{-\gamma t} - e^{-\delta t}), \quad (3)$$

$$z(t) = \frac{x_0 \gamma \delta}{\delta - \gamma} e^{-\mu t} \left(\frac{e^{-\gamma t} - e^{-\alpha t}}{\alpha - \gamma} - \frac{e^{-\delta t} - e^{-\alpha t}}{\alpha - \delta} \right). \quad (3)$$

La solution de l'équation en $\xi(t)$:

$$\frac{d\xi}{dt} = -\mu \xi(t) - \alpha z(t),$$

est:

$$\xi(t) = x_0 e^{-\mu t} \left(1 - \frac{\gamma \delta}{\delta - \gamma} I(t) \right), \quad (3)$$

$$\text{où: } I(t) = \frac{1}{\alpha - \gamma} \left(\frac{1 - e^{-\gamma t}}{\gamma} - \frac{1 - e^{-\alpha t}}{\alpha} \right) - \frac{1}{\alpha - \delta} \left(\frac{1 - e^{-\delta t}}{\delta} - \frac{1 - e^{-\alpha t}}{\alpha} \right).$$

Le taux d'incidence du seul cancer vaut lorsque les paramètres sont constants:

$$\tau(t) = \frac{\frac{\delta \gamma}{\delta - \gamma} (e^{-\gamma t} - e^{-\delta t})}{1 - \frac{\gamma \delta}{\delta - \gamma} I(t)}. \quad (3)$$

CHAPITRE IV : ETUDE QUALITATIVE DE L'INCIDENCE D'UN CANCER.

§4.1 : Paramètres observables et inobservables.

§4.2 : Description de C.I.5

§4.3 : Approximation du taux d'incidence du cancer.

§4.4 : Incidence d'un seul cancer, paramètres du second degré.

§4.5 : Courbes d'incidence observées.

§4.1 : Paramètres observables et inobservables.

Généralement, les études épidémiologiques se basent sur l'observation de registres où sont consignés des données: lieu géographique, période observée, site de la maladie, sexe du malade, âge du malade (ou classe d'âge), ... Malheureusement, en ce qui concerne le cancer, tous ces paramètres ne sont pas observables. Nous mentionnons au §2.1 quelques-unes des assez rares observations sur les états latents. Comme le soulignent [Cook et al, 1969]: "*Thirdly, cancer is recorded as occurring at the age at which it is diagnosed and not at the age at which it first appears as a pathological process. How far these ages differ is unknown. The difference is likely to be at last one year, (...), but it is a matter of conjecture, whether it is commonly 2, 5 or even 10 years.*" (p.94).

Nous allons donc classer les paramètres en deux catégories:

1. Paramètres observables.

- $\xi(t)$ = population totale;
- $z_i(t)$ = population cancéreuse active de site i ;
- $\alpha_i(t)$ = taux de mortalité dûe au i ème cancer;
- $e_i(t)$ = durée du i ème cancer actif;
- $\mu(t)$ = taux de mortalité extérieure aux cancers;
- $\tau_i(t)$ = taux d'incidence du i ème cancer;
- $x(t) + \sum_{i=1}^m y_i(t)$ = population saine et populations latentes;

2. Paramètres inobservables.

- $x(t)$ = population saine;
- $y_i(t)$ = population cancéreuse latente de site i ;

- $\gamma_i(t)$ =taux de contamination du i ème cancer;
- $c_i(t)$ =durée de contamination du i ème cancer;
- $\delta_i(t)$ =taux d'activation du i ème cancer;
- $d_i(t)$ =durée de latence du i ème cancer.

Voici le sens général de notre démarche. Nous allons donner des formes analytiques aux taux de contamination et d'activation et nous verrons que pour certaines de ces formes, nous obtenons des courbes d'incidence qui reflètent bien ce que nous attendons. Cette méthode ne donne cependant que des conditions suffisantes quant à ces paramètres, i.e. qui ne peuvent que réfuter des formes analytiques particulières de ces paramètres. Cependant, le nombre d'essais auxquels nous avons procédé, nous incite à croire que les conditions suffisantes que nous avons obtenus, sont quasi nécessaires. Pour prouver cela mathématiquement, il faudrait pouvoir exprimer les paramètres inobservables en fonction des observables, ce qui n'est pas des plus facile, dans le cadre de ce modèle.

Cette approche nous permet de rejeter les hypothèses du §3.5, à savoir contamination et activation constantes. En effet, quelles que soient les valeurs données à ces constantes, l'allure de la courbe d'incidence est convexe, alors que nous attendons une courbe concave. Prendre ces paramètres constants était donc une hypothèse trop forte; nous allons maintenant leur donner des formes analytiques plus nuancées, à savoir des paraboles, qui nous permettront de voir si la contamination et l'activation sont concaves, convexes, croissantes, décroissantes. Nous obtiendrons alors des résultats beaucoup plus probants.

§4.2 : Description de C.I.5

C.I.5 (Cancer Incidence in Five continents) est un grand fichier de 177 registres répartis en 97 points du globe, où sont enregistrés tous les nouveaux diagnostics de cancer actif. Ces diagnostics sont classés par sexe, groupe d'âge et site du cancer. Nous sommes conscients que les populations de C.I.5 ne sont pas des cohortes. Cependant, il est généralement admis par les épidémiologues que l'allure d'un taux d'incidence dans une population reflète suffisamment bien le taux d'incidence dans une cohorte issue de cette population. Malgré ces lacunes, nous comparerons nos taux d'incidence théoriques aux taux d'incidence observés dans C.I.5.

§4.3 : Approximation du taux d'incidence du cancer.

Nous considérons maintenant la cohorte soumise au risque d'un seul cancer. L'équation (3.11) qui donne le taux d'incidence en fonction de l'âge nécessite des calculs assez longs. Or, nous cherchons ici à étudier essentiellement les allures générales des courbes d'incidence. Aussi allons-nous procéder à quelques approximations très utiles.

$$\tau(t) = \frac{\delta(t)y(t)}{\xi(t)},$$

$$\text{où: } y(t) = x_0 e^{-M(t)} e^{-D(t)} \int_0^t e^{D(\tau)} e^{-G(\tau)} \gamma(\tau) d\tau,$$

$$\text{et } \xi(t) = e^{-M(t)} \left(x_0 - \int_0^t \alpha(\tau) z(\tau) d\tau \right).$$

Dès lors,

$$\tau(t) = \frac{\delta(t) x_0 e^{-D(t)} \int_0^t e^{D(\tau)} e^{-G(\tau)} \gamma(\tau) d\tau}{x_0 - \int_0^t \alpha(\tau) z(\tau) d\tau}. \quad (4)$$

Or, $\int_0^t \alpha(\tau) z(\tau) d\tau$ représente le nombre total de personnes de la cohorte qui sont mortes du cancer, et ce nombre est petit par rapport à la taille initiale de la cohorte, x_0 . Les maladies cardio-vasculaires, à elles seules, sont trois fois plus mortelles que le cancer ([Cancer Rates and Risks, 1974] §2: How does cancer compare with others diseases as a cause of death?). Nous allons donc négliger ce terme $\int_0^t \alpha(\tau) z(\tau) d\tau$ qui implique de longs calculs, tout en n'apportant pas un grand gain de précision.

De même, nous allons "simplifier" $e^{-D(t)}$ par $e^{D(t_0)}$. En effet, de par le théorème de la moyenne,

$$\int_0^t e^{D(\tau)} e^{-G(\tau)} \gamma(\tau) d\tau = e^{D(t_0)} \int_0^t e^{-G(\tau)} \gamma(\tau) d\tau, \quad (4)$$

où $t_0 \in]0, t[$. Or comme nous le verrons dans la suite, les valeurs des taux d'activation, (et de contamination), sont de l'ordre du % (voir [Cancer Rates and Risks, 1974] et [Whittemore, 1977] p.422), ce qui implique que:

$$e^{-D(t)} \cdot e^{D(t_0)} = e^{-\int_{t_0}^t \delta(\tau) d\tau} \approx 1. \quad (4)$$

En effet, $e^{-0.001} = 0.999$ et $e^{-0.1} = 0.905$.

En conséquence, dans ce qui suit, nous étudierons:

$$\begin{aligned} \tau_a(t) &= \delta(t) \int_0^t e^{-G(\tau)} \gamma(\tau) d\tau, \\ &= \delta(t) \cdot (1 - e^{-G(t)}). \end{aligned} \quad (4)$$

Ainsi donc, en considérant que le nombre de personnes mourant du cancer est négligeable par rapport à la taille initiale de la cohorte, et en arrondissant l'exponentielle d'une valeur très proche de 0, à 1, nous disposons d'une forme analy-

tique particulièrement simple lorsqu'on supposera les taux de contamination et d'activation du second degré. Dans ce cas, le taux d'incidence se résumera en le produit d'une parabole par un moins l'exponentielle négative d'un polynôme du troisième degré. Comme le but de ce travail est essentiellement une étude qualitative, les approximations qui ont été faites ne gênent pas la portée de nos conclusions.

§4.4 : Incidence d'un cancer, paramètres du second degré.

Nous cherchons à reproduire des allures de courbes d'incidence, aussi allons-nous donner des formes analytiques aux taux de contamination et d'activation. Nous allons surtout essayer de voir si ces taux sont croissants, décroissants, concaves ou convexes. Nous allons donc leur supposer une forme parabolique.

Dès lors, nous imposons:

$$\gamma(t) = \gamma_1 t^2 + \gamma_2 t + \gamma_3, \quad (4)$$

$$\delta(t) = \delta_1 t^2 + \delta_2 t + \delta_3. \quad (4)$$

Remarquons tout de suite que $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \delta_1, \delta_2, \delta_3$ ne peuvent être quelconques puisque $\gamma(\cdot)$ et $\delta(\cdot)$ doivent être à valeur dans $]0, 1[$. Nous aurons donc des contraintes dans le choix des $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \delta_1, \delta_2, \delta_3$.

Avec de tels $\gamma(\cdot)$ et $\delta(\cdot)$,

$$\tau_a(t) = (\delta_1 t^2 + \delta_2 t + \delta_3) \cdot (1 - e^{-(\gamma_1 \frac{t^3}{3} + \gamma_2 \frac{t^2}{2} + \gamma_3 t)}). \quad (4)$$

§4.5 : Courbes d'incidence observées.

Les courbes d'incidence de cancer se présentent comme des graphes dans $R^+ \times R^+$, avec l'âge variant, par convention, de 0 à 100 ans en abscisse. Le taux d'incidence est exprimé par 100.000 habitants et porté en ordonnée.

Les allures de courbes d'incidence sont de trois types: "(i) A rapid, uninterrupted and fairly regular increase in incidence from childhood to 80 years of age and over; (ii) a similar pattern in early adult life, modified by a slowing down of the rate of increase or a decrease at older ages; and (iii) a rise to a peak mortality in childhood, adolescence or early adult life, followed by a decline and sometimes a secondary rise in old age." ([Cook, Doll and Fellingham, 1969] p.94). [Doll, 1968] rapporte que: "Four main patterns however, characterize the great majority of common tumors. The first, typified by Wilms' tumor of the kidney (...) shows a rise in incidence to a peak in childhood, adolescence, or early adult life, followed by a decline. The second, typified by carcinoma of stomach in most countries (...) shows a rapid, uninterrupted, and regular increase in incidence from adolescence to old age, with practically no cases in childhood. The third, typified by bronchial carcinoma almost everywhere and carcinoma of the stomach in much of Africa (...) is similar to the second but shows a reduction in incidence in old age. The fourth, typified by carcinomas of the breast and cervix uteri (...) shows a rise in incidence until middle life, after which the rate of increase slows down or ceases." (pp.4-5).

Nous allons reproduire une courbe de type (i) pour Cook et al., ce qui correspond à une courbe du deuxième type pour Doll, puis une de type (ii) pour Cook et al., c'est-à-dire du troisième type pour Doll, avec chaque fois en regard une courbe issue de C.I.5 d'allure similaire.

Ces courbes ont été tracées à l'aide d'un ordinateur Hewlett-Packard 9845. Nous avons procédé à une cinquantaine d'essais, et en ce qui concerne les deux types de courbes que nous voulons reproduire, celles qui se rapprochent de celles observées par C.I.5, sont celles où la contamination croît et l'activation décroît.

Nous terminons ce chapitre par un graphique illustrant l'influence de l'activation. Nous avons maintenu une contamination constante, et nous avons fait varier l'activation. Comme on peut le voir, on passe de manière "continue", d'une courbe de type trois à une courbe de type deux (terminologie de Doll). Ce graphique se trouve page IV.12.

Voici les équations des taux de contamination et d'activation:

$$\gamma(t) = 2 \cdot 10^{-5} t^2 \quad (\text{pour toutes les courbes});$$

$$\delta(t) = 2 \cdot 10^{-6} t^2 - 4 \cdot 10^{-4} t + 0.025 \quad (\text{Courbe 1}),$$

$$\delta(t) = 10^{-6} t^2 - 2 \cdot 10^{-4} t + 0.015 \quad (\text{Courbe 2}),$$

$$\delta(t) = 8 \cdot 10^{-7} t^2 - 16 \cdot 10^{-5} t + 0.013 \quad (\text{Courbe 3}),$$

$$\delta(t) = 6 \cdot 10^{-7} t^2 - 12 \cdot 10^{-5} t + 0.011 \quad (\text{Courbe 4}),$$

$$\delta(t) = 4 \cdot 10^{-7} t^2 - 8 \cdot 10^{-5} t + 0.009 \quad (\text{Courbe 5}),$$

$$\delta(t) = 2 \cdot 10^{-7} t^2 - 4 \cdot 10^{-5} t + 0.007 \quad (\text{Courbe 6}),$$

$$\delta(t) = 10^{-7} t^2 - 2 \cdot 10^{-5} t + 0.006 \quad (\text{Courbe 7}).$$

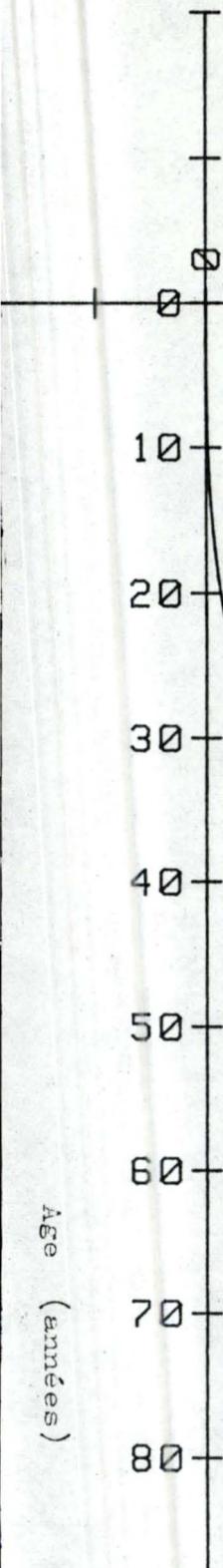
Taux d'incidence/100.000

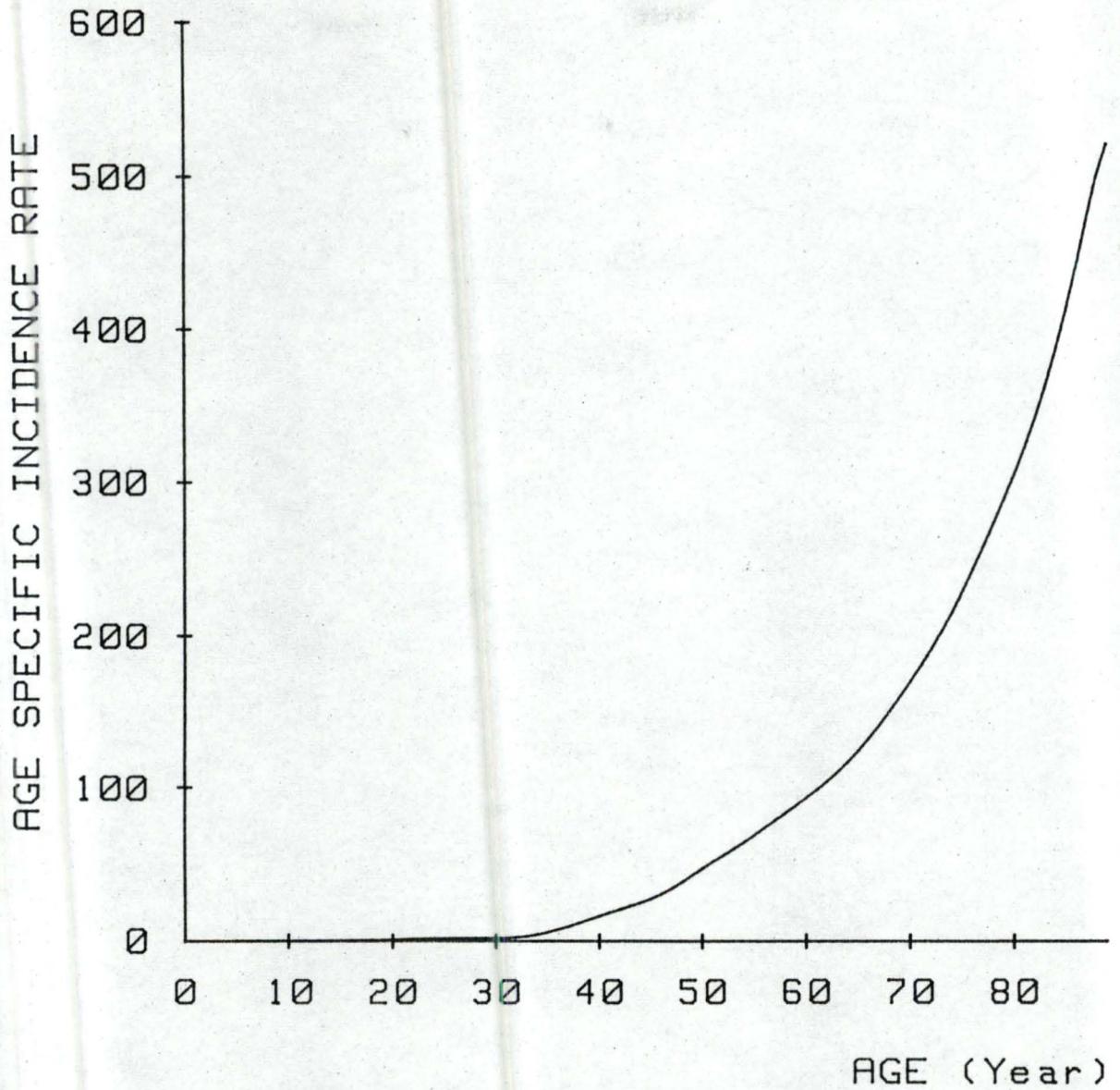
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0

$$\gamma(t) = 2 \cdot 10^{-6} t^2$$
$$\delta(t) = -2 \cdot 10^{-7} t^2 + 0.0125$$

10
20
30
40
50
60
70
80

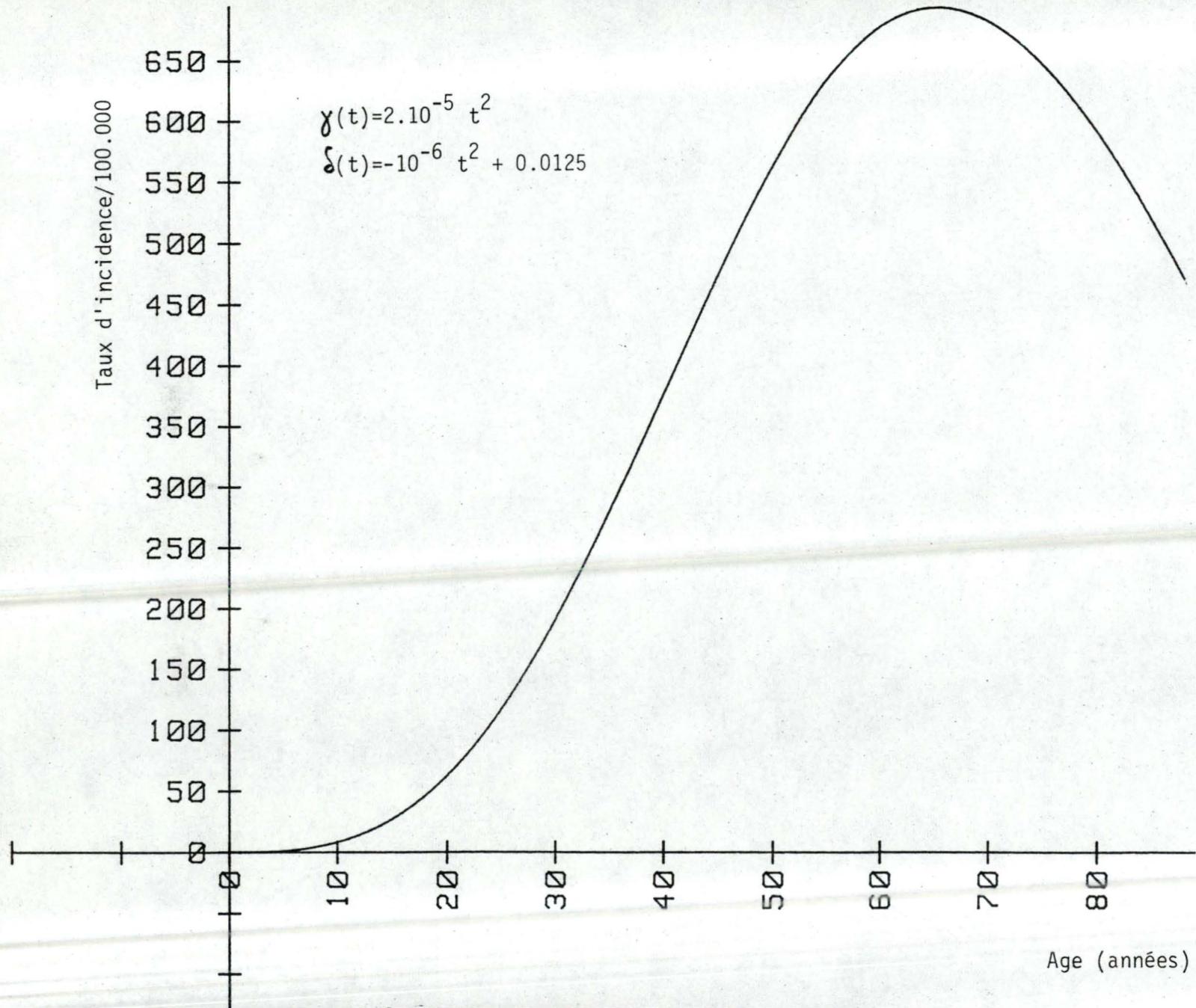
Age (années)



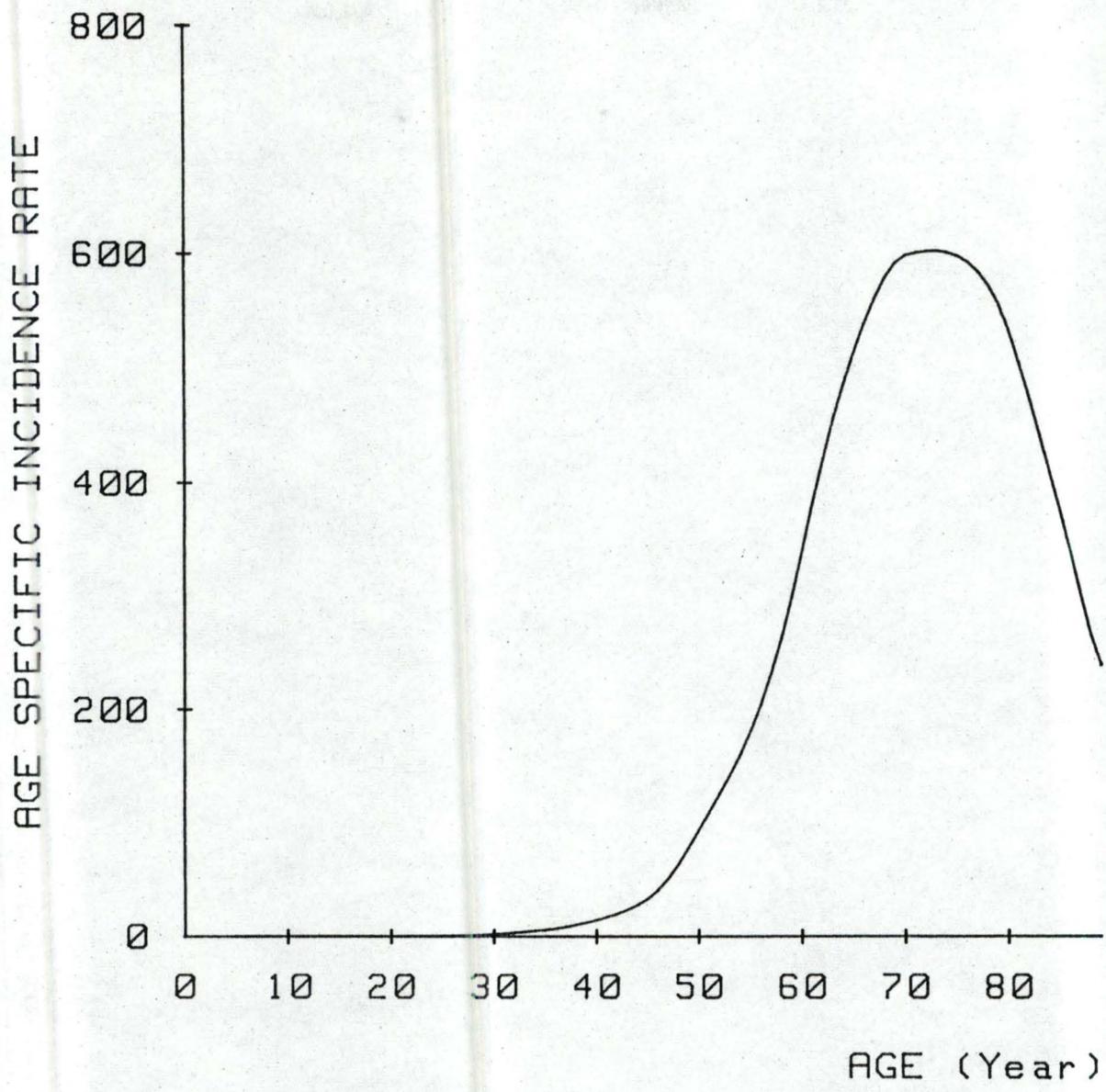


South Metropolitan Cancer Registry (1963-1966)

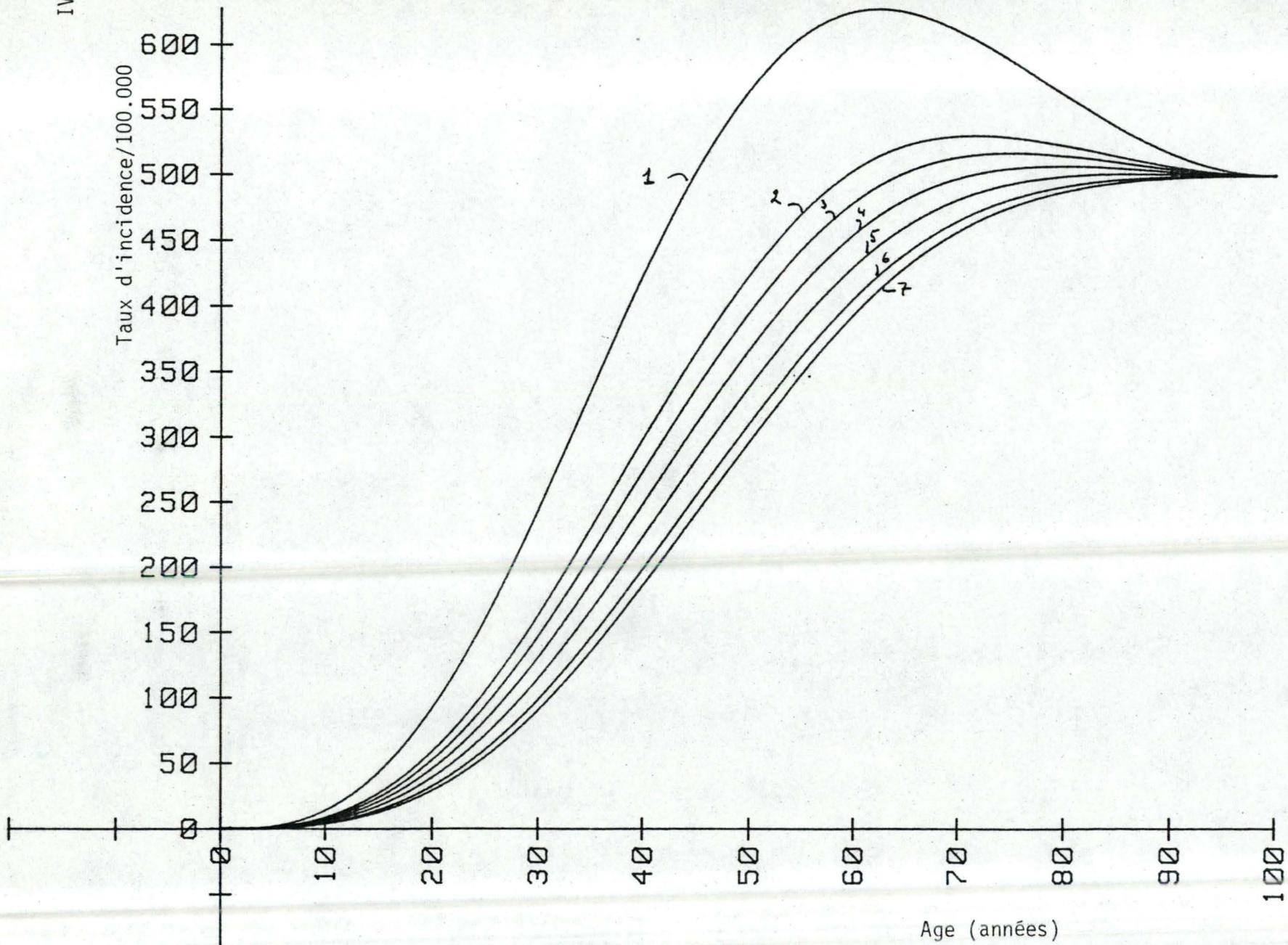
Skin Cancers (except melanoma of skin), Males.



Age (années)



South Metropolitan Cancer Registry (1963-1966)
Lung Cancer, Males.



CHAPITRE V : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.

§5.1 : Conclusions et perspectives.

Ainsi qu'on l'a vu au §4.5, nous sommes parvenus à reproduire l'allure de courbes d'incidence observées par C.I.5. Lorsque la contamination croît avec l'âge pendant que l'activation décroît, le résultat est assez probant. Ce qui signifie que les vieilles personnes sont plus contaminées que les jeunes, le cancer est une maladie de vieux, et que plus les cancéreux sont jeunes, plus leur activation est rapide, les jeunes une fois atteints par le cancer sont moins résistants. De par l'équation (3.11), la compétition entre cancers apparaît évidente.

Pour obtenir des conditions nécessaires sur la contamination et l'activation, on devrait procéder à une étude analytique du taux d'incidence (essentielle, l'étude du signe de la dérivée). C'est là une première voie de recherche. Un autre domaine d'investigations serait l'étude concrète de l'incidence de plusieurs cancers et de la compétition entre eux. Des raisons mathématiques nous ont arrêtés: entre autres, la résolution d'intégrales multiples. Peut-être une approche numérique serait-elle plus rentable? De même, le modèle dual (intégré-différentiel) mériterait un examen plus attentif. Son interprétation en terme de durées, de latence notamment, est beaucoup plus aisée et plus intéressante pour les médecins. Les artifices mathématiques que nécessitent ces équations intégrées-différentielles, nous ont incités à reporter toute notre étude sur le système différentiel. Discrétiser le temps permettrait sans doute d'y voir plus clair.

En conclusion, le modèle proposé apporte quelques solutions dans un domaine dont on connaît l'intérêt auprès des médecins. Nous souhaitons que ces premiers résultats encouragent à poursuivre la recherche, et nous espérons qu'ils seront confirmés et développés dans le futur.

o o
o

BIBLIOGRAPHIE.

1. ARMITAGE, P. et DOLL, R. [1961]. "Stochastic models for carcinogenesis." in: Proc. Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, p. 19-38. Berkeley and Los Angeles Univ. of Calif. Press.

2. BARTLETT, M. S. [1966]. An introduction to Stochastic Processes: methods and applications. Cambridge Univ. Press, London.

3. BARTLETT, M. S. et HIORNS, R. W. [1973]. The mathematical theory of the dynamics of biological populations. Acad. Press, New-York.

4. BAYLEY, T. N. J. [1964]. The Elements of Stochastic Processes with applications to the natural sciences. Wiley, New-York.

5. BUCKLAND, W. R. [1964]. Statistical assessment of the life characteristic. Griffin's Statistical Monographs and Courses, London.

6. I. A. R. C. 1976. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. III. (WATERHOUSE, J., CORREA, P., MUIR, C., POWELL, J. Eds). I. A. R. C., Lyon.

7. CHIANG, C. L. [1968]. Introduction to Stochastic Processes in Biostatistics. Wiley, New-York.

8. COOK, P.J., DOLL, R., FELLINGHAM, S.A. [1969]. "A mathematical model for the age distribution of cancer in man." *Int. J. Cancer.* 4, 93-112.
9. DOLL, R. [1970]. "Cancer and aging: The Epidemiologic Evidence." in: *Oncology 1970. Tenth International Cancer Congress. Vol. V.* p.1-28. CLARK, R.L., CUMLEY, R.W., Mc COY, T.E. et al. Yearbook Medical Publishers, Chicago.
10. GANI, J. [1978]. "Some Problems of Epidemic Theory." *J. R. Statist. Soc.*, 141(A), 323-347.
11. LEVIN, D.L. et al. [1974]. *Cancer Rates and Risks. (2nd Edition).* Public Health Service Publication No. (NIH) 76-691. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
12. PETO, R. et LEE, P.N. [1973]. "Weibull distributions for continuous-carcinogenesis experiments." *Biometrics*, 29, 457-470.
13. PETO, R., ROE, F.J.C., LEE, P.N., LEVY, L. et CLACK, J. [1975]. "Cancer and ageing in mice and men." *Br. J. Cancer.* 32, 411-426
14. WHITTEMORE, A.S. [1977]. "The age distribution of human cancer for carcinogenic exposures of varying intensity." *Am. J. Epidemiol.*, 106, 418-432.

8. COOK, P.J., DOLL, R., FELLINGHAM, S.A. [1969]. "A mathematical model for the age distribution of cancer in man." Int. J. Cancer. 4, 93-112.
9. DOLL, R. [1970]. "Cancer and aging: The Epidemiologic Evidence." in: Oncology 1970. Tenth International Cancer Congress. Vol. V. p.1-28. CLARK, R.L., CUMLEY, R.W., Mc COY, T.E. et al. Yearbook Medical Publishers, Chicago.
10. GANI, J. [1978]. "Some Problems of Epidemic Theory." J. R. Statist. Soc., 141(A), 323-347.
11. LEVIN, D.L. et al. [1974]. Cancer Rates and Risks. (2nd Edition). Public Health Service Publication No. (NIH) 76-691. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
12. PETO, R. et LEE, P.N. [1973]. "Weibull distributions for continuous-carcinogenesis experiments." Biometrics, 29, 457-470.
13. PETO, R., ROE, F.J.C., LEE, P.N., LEVY, L. et CLACK, J. [1975]. "Cancer and ageing in mice and men." Br. J. Cancer. 32, 411-426
14. WHITTEMORE, A.S. [1977]. "The age distribution of human cancer for carcinogenic exposures of varying intensity." Am. J. Epidemiol., 106, 418-432.
- o o
- o

8. COOK, P.J., DOLL, R., FELLINGHAM, S.A. [1969]. "A mathematical model for the age distribution of cancer in man." *Int. J. Cancer.* 4, 93-112.
9. DOLL, R. [1970]. "Cancer and aging: The Epidemiologic Evidence." in: *Oncology 1970. Tenth International Cancer Congress. Vol. V.* p.1-28. CLARK, R.L., CUMLEY, R.W., Mc COY, T.E. et al. Yearbook Medical Publishers, Chicago.
10. GANI, J. [1978]. "Some Problems of Epidemic Theory." *J.R. Statist. Soc.*, 141(A), 323-347.
11. LEVIN, D.L. et al. [1974]. *Cancer Rates and Risks. (2nd Edition).* Public Health Service Publication No. (NIH) 76-691. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
12. PETO, R. et LEE, P.N. [1973]. "Weibull distributions for continuous-carcinogenesis experiments." *Biometrics*, 29, 457-470.
13. PETO, R., ROE, F.J.C., LEE, P.N., LEVY, L. et CLACK, J. [1975]. "Cancer and ageing in mice and men." *Br. J. Cancer.* 32, 411-426
14. WHITTEMORE, A.S. [1977]. "The age distribution of human cancer for carcinogenic exposures of varying intensity." *Am. J. Epidemiol.*, 106, 418-432.

8. COOK, P. J., DOLL, R., FELLINGHAM, S. A. [1969]. "A mathematical model for the age distribution of cancer in man." *Int. J. Cancer.* 4, 93-112.
9. DOLL, R. [1970]. "Cancer and aging: The Epidemiologic Evidence." in: *Oncology 1970. Tenth International Cancer Congress. Vol. V.* p. 1-23. CLARK, R. L., CUMLEY, R. W., Mc COY, T. E. et al. Yearbook Medical Publishers, Chicago.
10. GANI, J. [1978]. "Some Problems of Epidemic Theory." *J. R. Statist. Soc.*, 141(A), 323-347.
11. LEVIN, D. L. et al. [1974]. *Cancer Rates and Risks. (2nd Edition).* Public Health Service Publication No. (NIH) 76-691. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C.
12. PETO, R. et LEE, P. N. [1973]. "Weibull distributions for continuous-carcinogenesis experiments." *Biometrics*, 29, 457-470.
13. PETO, R., ROE, F. J. C., LEE, P. N., LEVY, L. et CLACK, J. [1975]. "Cancer and ageing in mice and men." *Br. J. Cancer.* 32, 411-426
14. WHITTEMORE, A. S. [1977]. "The age distribution of human cancer for carcinogenic exposures of varying intensity." *Am. J. Epidemiol.*, 106, 418-432.

