

CID 98

Complexité, Intelligence et Décision

XXVI^e Colloque de l'A.R.A.E.

*Association Rhodanienne
pour l'Avancement de l'Econométrie*

Organisé conjointement par

• les associations

A.E.A.
A.R.A.E.
M.C.X.

• les laboratoires

L.A.S.S.
L.R.I.A.

Actes

LYON

Mercredi 8 juillet 1998

Université Jean-Moulin Lyon 3
Manufacture des Tabacs
6, rue Rollet
69008 LYON

Intérêts Mutuels des Systèmes Multi-Agents et de l'Immunologie

Mutual Interests of Multiagent Systems and Immunology.

Pascal Ballet, Vincent Rodin et Jacques Tisseau

Ecole Nationale d'Ingénieurs de Brest

Laboratoire d'Informatique Industrielle

Technopôle Brest-Iroise

Site de la pointe du Diable

C. P. 15

29608 BREST Cedex

FRANCE

tel : +33 (0)2 98 05 66 65

fax : +33 (0)2 98 05 66 29

e-mail : {ballet, rodin, tisseau}@enib.fr

RESUME. Les systèmes multi-agents et l'immunologie sont deux domaines qui semblent à priori décorellés. L'un est issu de l'informatique et plus précisément de l'intelligence artificielle distribuée et l'autre est né de la microbiologie. Le premier a pour objectif la réalisation de modèles cognitifs et réactifs distribués et le second vise à comprendre le système immunitaire. Contrairement aux apparences, des liens étroits existent entre eux. En effet, le rapprochement entre les systèmes multi-agents et l'immunologie possède un double intérêt. Premièrement, le domaine des systèmes multi-agents apporte la capacité de simuler sur ordinateur des phénomènes immunitaires. Deuxièmement, l'immunologie offre un grand nombre de mécanismes de régulation, de sélection et de comportements coopératifs utilisables en développement d'applications informatiques. Cet article se compose de deux grandes parties. La première concerne l'intérêt des systèmes multi-agents pour la modélisation et la simulation de phénomènes immunitaires. La deuxième concerne l'utilisation de mécanismes immunitaires pour la régulation automatique de systèmes informatiques basé sur les systèmes multi-agents. Plus précisément, la première partie relate deux simulations immunitaires que nous avons effectuées et comparées aux expériences réelles. La deuxième explique comment nous avons appliqué un principe immunitaire de régulation à un système multi-agents dédié au traitement d'images.

ABSTRACT. Multiagent systems and immunology are two fields, which firstly do not seem to be correlated. One comes from the data processing field and more precisely from the distributed artificial intelligence and the other one comes from the microbiology sector. The first one aims at the achievement of distributed cognitive and reactive models, and the second one deals with the comprehension of the immune system. Contrary to appearances, narrow links exist between them. Effectively, putting together multiagent systems and immunology is doubly interesting. On the one hand, the multiagent system field brings the ability to simulate thanks to computer immune phenomena. On the other hand, immunology offers a big amount of mechanisms of regulation, selection and co-operative behaviors, which can be used, for the development of data processing applications. This paper is twofold. Firstly, it presents the interest of multiagent systems for the modeling and the simulation of immune phenomena. Secondly, it concerns the using of immune mechanisms for the automatic regulation of data processing systems based on multiagent systems. More precisely, the first part presents two immune simulations we have achieved and compared to real experimentation. The second part explains the way we have applied an immune principle of regulation to a multiagent system dedicated to image processing.

MOTS-CLES : Systèmes multi-agents, Immunologie, Simulation, Auto-régulation, Traitement d'images.

KEYWORDS: Multiagent System, Immunology, Simulation, Auto-regulation, Image processing.

1. Introduction

Les systèmes multi-agents et l'immunologie sont deux domaines qui semblent à priori décorellés. L'un est issu de l'informatique et plus précisément de l'intelligence artificielle distribuée et l'autre est né de la microbiologie. Le premier a pour objectif la réalisation de modèles cognitifs et réactifs distribués et le second vise à comprendre le système immunitaire.

Dans ce document, nous allons voir que contrairement aux apparences, des liens étroits existent entre eux. L'élément commun le plus immédiat est l'approche locale. En effet, lors du développement d'un système multi-agents, l'informaticien programme des agents autonomes, capables de communiquer entre eux et d'agir

sur leur environnement pour atteindre un objectif commun. L'immunologiste étudie un ensemble de cellules qui communiquent entre elles et qui agissent sur leur environnement pour la défense d'un organisme.

A partir de ces observations, nous voyons les intérêts que peuvent entretenir ces deux champs de recherche

D'une part, quand l'informaticien représente par des agents logiciels les cellules du système immunitaire, il permet de simuler des mécanismes immunitaires avec une abstraction minimale.

D'autre part, quand le biologiste met en évidence des phénomènes de régulation, de sélection ou de coopération, il offre des principes souvent généraux qui sont applicables aux systèmes multi-agents.

Cet article se compose de deux grandes parties. La première concerne l'intérêt des systèmes multi-agents pour la modélisation et la simulation de phénomènes immunitaires. La deuxième concerne l'utilisation de mécanismes immunitaires pour la régulation automatique de systèmes informatiques basés sur les systèmes multi-agents. Plus précisément, la première partie relate deux simulations immunitaires que nous avons effectuées et comparées aux expériences réelles. La deuxième grande partie explique comment nous avons appliqué un principe immunitaire de régulation à un système multi-agents dédié au traitement d'images.

Finalement nous concluons en reprenant les différents points abordés et en exprimant les perspectives envisageables de notre approche.

Avant d'aborder ces deux parties, nous résumons et définissons les trois domaines qui nous intéressent, c'est à dire les systèmes multi-agents, l'immunologie et le croisement qui fait que leurs chemins se rencontrent.

1.1. Les systèmes multi-agents

Les systèmes multi-agents sont issus de la problématique de l'intelligence collective et de l'émergence de structures par interactions [PES97].

Il existe dans la nature de nombreux systèmes collectifs capables d'accomplir des tâches difficiles, dans des environnements dynamiques et variés, et ceci sans pilotage ni contrôle externe, et sans coordination centrale [BON94]. C'est le cas par exemple pour les colonies de fourmis, les essaims de guêpes ou encore le système immunitaire.

Les recherches dans le domaine des systèmes multi-agents poursuivent deux objectifs majeurs. Le premier concerne l'analyse théorique et expérimentale des mécanismes d'auto-organisation qui ont lieu lorsque plusieurs entités autonomes interagissent. Le second s'intéresse à la réalisation de systèmes distribués capables d'accomplir des tâches complexes par coopération et interaction [FER95].

Ce domaine de l'informatique privilégie donc l'approche locale. C'est à dire une approche où les décisions ne sont pas prises par un observateur global qui possède la synthèse d'un système et qui en manipule les composants, mais par chacun des composants. Ces composants, appelés agents, n'ont qu'une vision partielle de l'univers dans lequel ils évoluent. Malgré cette limitation, le collectif est capable de prendre les décisions qui s'imposent et ce, bien évidemment, jusqu'à une certaine limite.

Par exemple, le système immunitaire est capable de défendre un organisme contre de nombreux facteurs pathogènes, mais il n'en reste pas moins qu'il peut faillir. Les cancers ou les maladies auto-immunes en sont la preuve. Un super-agent doit alors intervenir pour corriger ses défaillances. Ce super-agent, ce coordinateur central, c'est l'être humain. Plus précisément, il peut s'agir d'un immunologiste.

1.2. L'immunologie

L'immunologie est la discipline qui prend en charge l'étude de la structure du système immunitaire (constitution organique et moléculaire) et de son fonctionnement lors de la pénétration d'un antigène. Le système immunitaire est un système extrêmement complexe dont le rôle est de maintenir l'intégrité de l'individualité biologique (le "soi") d'un être donné. Ainsi le système immunitaire est capable d'éliminer le "non-soi", encore dénommé antigène, par la mise en œuvre d'une réponse immunitaire. Cette réponse peut être artificiellement divisée en deux sous réponses : la réponse humorale et la réponse cellulaire. La réponse humorale entraîne la production d'anticorps spécifiques dirigés contre l'antigène. La réponse cellulaire génère des lymphocytes détruisant les cellules de l'organisme infectées par l'antigène. Le système immunitaire est capable de reconnaître plusieurs millions de configurations moléculaires distinctes [GEN93a].

Le développement d'une réponse immunitaire repose sur la coopération entre plusieurs types cellulaires [GEN93b]. Cette coopération est soit directe, c'est à dire par contact membranaire entre deux cellules, soit indirecte, par l'intermédiaire de messagers moléculaires. Ce développement est soumis à de nombreuses régulations qui, soit amplifient la réponse, soit la freinent.

Avant de poursuivre, voici quelques définitions utiles à la compréhension des termes utilisés dans cet article.

Nous tirons ces définitions de B.Genetet [GEN93a].

Immunologie

L'immunologie est l'étude du système immunitaire par sa structure (approche statique) et par son fonctionnement (approche dynamique).

La structure concerne la morphologie des différentes cellules et molécules qui composent le système immunitaire ainsi que celles des différents organes impliqués dans la défense immunitaire. Nous pensons aussi aux rôles propres à chaque cellule et à chaque molécule.

L'approche dynamique se rapporte à l'évolution des cellules dans leur environnement en particulier à leur évolution structurelle, comportementale et organisationnelle.

Système immunitaire

Le système immunitaire assure trois fonctions fondamentales :

1. la définition de l'individu (reconnaissance du "soi"),
2. la reconnaissance de signaux moléculaires étrangers (reconnaissance du "non-soi"),
3. l'organisation de la défense du "soi".

Antigène

Un antigène est une espèce moléculaire d'origine biologique naturelle ou synthétique qui engendre une réponse immunitaire chez un sujet.

Anticorps

Un anticorps est une molécule capable de se lier à un antigène pour en annuler l'effet éventuellement pathogène.

Nous allons voir maintenant en quoi les systèmes multi-agents et l'immunologie sont amenés à coopérer.

1.3. Les systèmes multi-agents et l'immunologie

Le rapprochement entre les systèmes multi-agents et l'immunologie possède un double intérêt. Premièrement, le domaine des systèmes multi-agents apporte la capacité de simuler sur ordinateur des phénomènes immunitaires [CEL96] [STE97] [HIG93]. Deuxièmement, l'immunologie offre un grand nombre de mécanismes de régulation, de sélection et de comportements coopératifs utilisables dans des domaines comme la domotique [DIL97], le traitement d'images [HAR98] ou l'optimisation d'une chaîne de production [MOR97].

L'utilisation de l'outil informatique pour la simulation de réponses immunitaires par une approche agent est récente. Citons par exemple les travaux de Franco Celada et Philip E. Seiden à partir de 1992 [CEL92a] [CEL92b] qui utilisent un automate à états finis généralisé pour simuler une réponse humorale, ainsi que les recherches de l'équipe de Stéphanie Forrest [SMI97a] [SMI97b] orientées sur la modélisation des récepteurs de surface des cellules. La rapide montée en puissance des ordinateurs permet dès aujourd'hui de faire des simulations avec un grand nombre d'agents (rapport de 1 agent pour 10 à 100 cellules par exemple entre une simulation et une expérience in-vitro) dans des temps raisonnables, c'est à dire moins

d'une journée. L'objectif de tels travaux est d'offrir aux biologistes un complément aux expériences in-vivo et in-vitro. La simulation, sans se substituer aux expériences in-vitro et in-vivo, autorise la mise au point de modèles de cellules par le test d'hypothèses. Elle peut aussi s'utiliser pour la préparation d'expériences in-vitro afin de dégager d'un ensemble d'expériences simulées celles qui semblent les plus pertinentes. En ce qui concerne l'enseignement, la simulation permet aux étudiants de visualiser les mécanismes de coopération mis en jeu. Cela peut-être le cas pour l'apprentissage d'une réponse immunitaire par exemple. De plus, il est possible de faire varier les paramètres facilement pour en observer rapidement les conséquences. Un paramètre peut prendre différentes formes et représenter par exemple une concentration, un comportement ou même un agent. Ceci permet d'effectuer rapidement de nombreuses simulations d'expériences réelles (in-vitro ou in-vivo) pour un moindre coût. La simulation autorise même la visualisation d'expériences fictives qui ne sont pas réalisables dans l'état actuel des technologies. Par exemple, en simulation c'est un jeu d'enfant que de suivre un lymphocyte depuis la cellule souche jusqu'au plasmocyte en ayant accès à tous ses paramètres soit pour les observer, soit pour les modifier et en étudier les conséquences.

Les travaux actuels sur les simulations immunitaires par agents portent avant tout sur la modélisation des récepteurs à la surface des cellules ainsi que sur les mécanismes de coopération entre les cellules.

Le modèle que nous utilisons s'inscrit dans ce deuxième champ d'investigation, c'est à dire la simulation des modèles de coopération inter-cellulaire. Comme pour tout modèle, des simplifications sont nécessaires : d'une part pour tenir compte des temps de calcul qui ne doivent pas dépasser quelques heures, mais aussi et surtout pour tenter d'expliquer les phénomènes simulés à partir des hypothèses les plus simples. Nous verrons par la suite les simplifications que nous avons été amenés à faire.

A l'inverse, les concepts provenant de l'immunologie sont parfois généralisables à d'autres domaines. C'est le cas de la sélection positive des thymocytes qui est utilisée pour la reconnaissance de forme dans des images satellites [MCC97]. C'est aussi le cas de la régulation des lymphocytes dans nos travaux sur la régulation automatique du nombre d'agents dans un système multi-agents réactifs.

La suite de l'article étudie l'avantage de la simulation des phénomènes immunitaires par l'approche multi-agents.

2. Intérêts des systèmes multi-agents pour l'immunologie

2.1. Introduction

Les systèmes multi-agents sont employés dans de nombreuses résolutions distribuées de problèmes, que ceux-ci soient distribués ou non. En effet, penser les problèmes comme un ensemble d'agents autonomes capables de communiquer entre eux permet de voir les phénomènes sous un angle différent des approches informatiques plus classiques (procédurale ou objet). Cette manière de concevoir apporte des solutions originales, souvent robustes et efficaces en terme de temps machine. Cela est vrai par exemple en traitement d'images avec par exemple les travaux de [BOI94] [DEM94] [BAL97a] [BAL97b] [BAL97c] ou encore la simulation de type sociétés d'insectes avec [DEN91] [COZ95]. Pour J. Ferber, l'objectif est de donner naissance à des systèmes informatiques capables d'évoluer par interaction, adaptation et reproduction d'agents relativement autonomes et fonctionnant dans des univers physiquement distribués [FER95].

Il est clair aussi que tout système distribué et coopératif par nature peut avantageusement être modélisé par un système multi-agents. Ainsi, l'abstraction nécessaire à la modélisation de ces phénomènes est réduite. Cela concerne, par exemple, la modélisation et la simulation de la dynamique de population de poissons [CAM92], l'étude de l'évolution de villes [BUR93], la simulation de trafic aérien ou la simulation de la sociogenèse chez les insectes sociaux comme les fourmis [DRO93].

Le système immunitaire fait partie des systèmes hautement coopératifs et distribués par nature. Notre objectif est d'arriver à un modèle multi-agents qui soit le plus proche possible des modèles développés par les immunologistes pour reproduire le plus précisément les phénomènes observés in-vitro et in-vivo. Ainsi, l'ordinateur pourra devenir un véritable laboratoire d'expérimentation dans lequel toutes sortes d'observations et de tests pourront s'effectuer.

Afin d'illustrer ces propos, nous donnons dans la section suivante l'exemple d'une simulation de réponse humorale.

2.2. Simulation d'une réponse humorale

Nous avons choisi de simuler dans un premier temps une réponse humorale car les cellules entrant en compte sont relativement bien connues dans leurs comportements essentiels et dans leurs interactions de base. Nous pensons qu'il n'y aura pas de refonte totale de la vision qu'ont les immunologistes de la réponse humorale, mais plutôt un affinement des théories et des modèles existants.

La réponse humorale est un mécanisme immunitaire qui permet au système immunitaire de générer des anticorps dirigés spécifiquement contre une substance antigénique. Les anticorps ainsi générés se fixent spécifiquement sur les antigènes et en annulent l'activité. Cette réponse utilise différentes cellules du système immunitaire, mais aussi des signaux moléculaires qui permettent aux cellules de communiquer entre elles pour coordonner leurs actions.

Dans la suite de cette section, nous décrivons un modèle multi-agents de la réponse humorale. Finalement, nous analysons cette réponse à un antigène dirigé contre les lymphocytes TCD4.

2.2.1. Modèle multi-agents de la réponse humorale

A partir d'un modèle des immunologistes, nous avons défini un modèle multi-agents. Celui-ci décrit le comportement des agents ainsi que leurs interactions. Un agent est une simplification d'une cellule ou d'une molécule du système immunitaire. La modélisation et les simulations ont été faites sur la plate-forme de développement oRis qui permet une programmation orientée agent avancée [HAR97]. Dans cet article, nous nous limitons à la description du comportement des lymphocytes B car il est repris et utilisé dans la deuxième partie. Les définitions complètes de cette réponse humorale simulée se trouvent dans [BAL97d].

Pour résumer, la réponse humorale telle que nous l'avons modélisée compte une dizaine de types d'agents. Ceux-ci représentent des nombreuses cellules et molécules depuis les macrophages qui phagocytent puis présentent les antigènes, jusqu'aux anticorps qui se fixent sur les agents antigènes, en passant par différentes familles d'interleukines impliquées dans la différenciation et la multiplication des agents cellules activées.

Voici par exemple la description du comportement d'un lymphocyte B.

- Un agent lymphocyte B se déplace vers la plus proche cellule pouvant l'activer (une cellule présentant l'antigène ou CPA). Quand le lymphocyte et la CPA entrent en contact, le lymphocyte B devient activé. S'il n'est pas activé après une certaine durée, il se détruit. Quand il est activé et s'il reçoit de l'interleukine 2, il se reproduit sinon deux choix s'offrent à lui. S'il reçoit de l'interleukine 4, il se différencie en plasmocyte (cellule productrice d'anticorps), sinon il se détruit.

Ce comportement est une simplification à l'extrême des cellules B. En réalité, la complexité des lymphocytes est sans commune mesure avec cette modélisation. Nous obtenons cependant des résultats intéressants. Par exemple, à partir de ce modèle multi-agents, nous testons l'influence de différents comportements d'antigènes sur l'évolution de la réponse humorale. La section suivante se limite à l'étude de réponses humorales comprenant des agents antigènes capables de pénétrer les lymphocytes TCD4 pour en modifier le comportement.

2.2.2. Réponse à un antigène dirigé contre les lymphocytes TCD4

Ce type de simulation supposée représenter l'infection du système immunitaire par le virus VIH a déjà été abordée par plusieurs modélisations à base d'équations différentielles comme celle de [TAN97]. Nous proposons ici une approche agent. Cette exemple illustre bien la modularité de l'approche agent. En effet, il nous suffit de modifier le comportement de l'antigène par exemple pour obtenir une toute autre simulation sans avoir à remanier du début à la fin notre modèle.

Voici la description du comportement de l'antigène et du lymphocyte TCD4 mis en jeu lors de notre expérience in-machina.

- Lorsque l'antigène rencontre un anticorps, les deux sont détruits. Quand un antigène rencontre un lymphocyte TCD4 (figure 1-A-2), il pénètre à l'intérieur (figure 1-A-3). Le TCD4 réplique alors en lui l'antigène (figure 1-A-4). Finalement, quand le nombre d'antigènes est trop important, le lymphocyte TCD4 est détruit et les antigènes sont libérés (figure 1-A-5).

Sur la figure 2-A, nous pouvons voir, l'évolution du nombre d'antigènes au cours du temps. La simulation 1 débute avec 700 agents antigènes. Les résultats de la simulation comparés aux observations réelles [REV95] sont indiqués sur la figure 2.

Nous pouvons suivre l'évolution du nombre d'anticorps (Ac) (figure 2-B). Nous observons des différences significatives avec l'expérimentation (figure 2-B-Expérience). Par contre, l'évolution du nombre de lymphocytes TCD4 en simulation (figure 2-C-Simulation 1 et 2-C-Simulation 2) est plus réaliste et correspond relativement bien à l'expérimentation (figure 2-C-Expérience). Notre système n'incluant pas l'accroissement de l'affinité entre les antigènes et les anticorps, la simulation est initiée alors que la primo-infection est à son maximum (Figure 2-A).

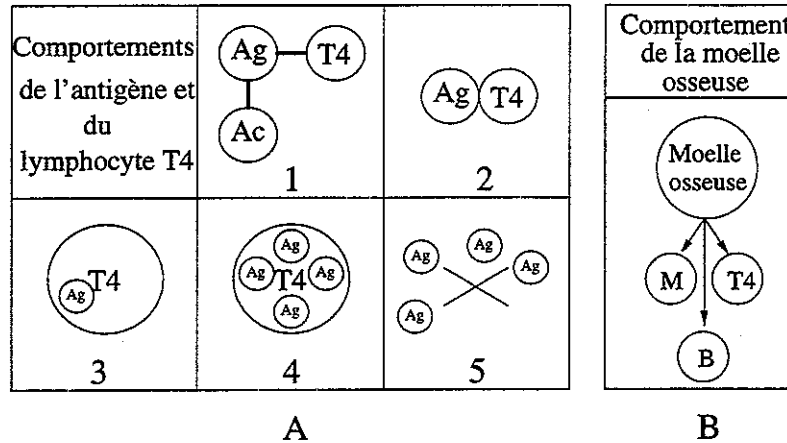


Figure 1 Comportements des agents lymphocytes TCD4 (T4) et antigène.

Nous observons des similitudes entre l'évolution du nombre d'antigènes en simulation (Figure 2-A-Simulation 1) et l'étude in-vivo (Figure 2-A-Expérience). En ce qui concerne la deuxième simulation (Figure 2-Simulation 2), le nombre d'antigène présents initialement est réduit d'un facteur 100 par rapport à la première. Les résultats sont finalement proches de ceux obtenus lors de la simulation 1. Ceux-ci indiquent l'efficacité du comportement de l'antigène face au système immunitaire simulé.

Ces résultats sont toutefois à tempérer dans la mesure où la réponse cellulaire présente chez tout sujet infecté n'est pas représentée dans notre modèle.

Dans la section suivante, nous décrivons la simulation d'une expérience in-vitro utilisant le dernier simulateur que nous avons développé. Celui-ci prend en compte la géométrie des cellules et des molécules et autorise la simulation de formation de complexes comme par exemple celle de complexes immuns ou encore l'agglutination de lymphocytes [BAL98a] [BAL98b].

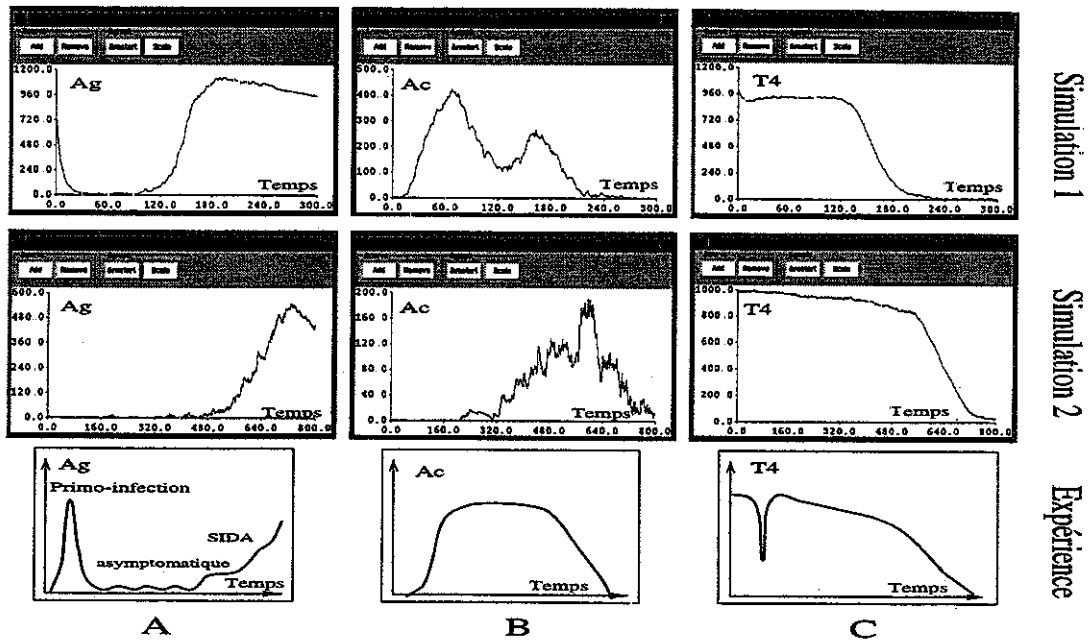


Figure 2. Comparaison des simulations in-machina et in-vivo

2.3. Formation de complexes immuns

Lorsque des antigènes et des anticorps de forte affinité sont mis en présence, il apparaît un précipité. La quantité de ce précipité dépend du rapport de la concentration en antigène sur celle en anticorps. La mesure de cette quantité de précipité peut-être effectuée par immunonéphélométrie et donne une courbe appelée courbe de lapin de part la nature des anticorps utilisés (Figure 4)

Nous verrons dans un premier temps le modèle multi-agents utilisé pour ensuite discuter des résultats obtenus en simulation et in-vitro.

2.3.1. Modèle multi-agents

Le modèle multi-agents est simple et se compose de deux agents. Le premier est l'agent Anticorps (Ac) qui possède deux sites de liaison à 90 degrés. Le deuxième est l'agent Antigène (Ag) possédant aussi deux sites de liaison mais à 180 degrés. Les sites de liaison de l'anticorps et de l'antigène sont complémentaires, c'est à dire qu'ils peuvent se lier entre eux (Figure 3). Le précipité survient si un complexe immunitaire est formé au moins de l'ensemble Ac-Ag-Ac.

2.3.2. Simulation de la formation de complexes immuns

Nous avons effectué trente deux expériences in-machina en faisant varier le rapport nombre d'antigènes sur nombre d'anticorps. Finalement, après stabilisation du système, nous recensons le nombre de complexes immuns ayant précipités (voir figure 4).

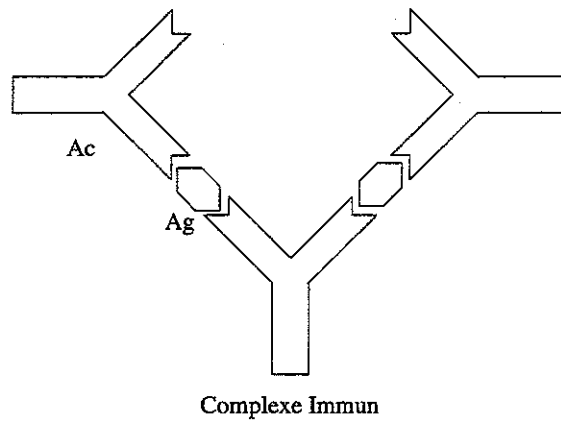


Figure 3. Agents mis en jeu lors de la formation de complexes immuns.

Nous observons des ressemblances manifestes entre le resultat obtenu in-machina (Figure 4) et celui obtenu in-vitro par les biologistes [REV95]. Tout d'abord la croissance quasi-linéaire du précipité pour le rapport $[Ag]/[Ac]$ entre 0 et 1. Puis un maximum à l'équivalence, c'est à dire pour $[Ag]/[Ac]$ égale à 1. Finalement, nous observons une décroissance de la quantité de précipité pour un rapport $[Ag]/[Ac]$ supérieur à 1.

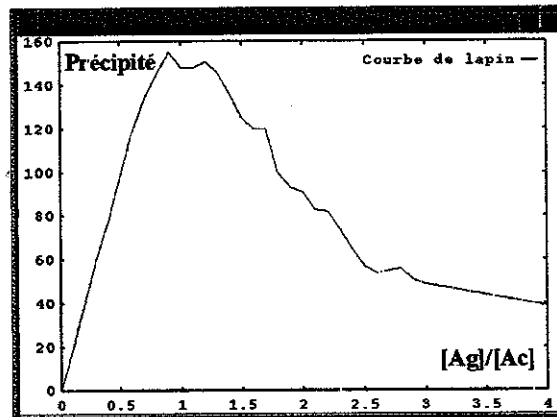


Figure 4. Quantité de précipité obtenu par la simulation.

Ce simple exemple illustre bien un des intérêts de la simulation qui consiste à observer rapidement et à moindre coût des phénomènes qui ne sont pas nécessairement intuitifs ou triviaux.

2.4. Conclusion et perspectives

Nous venons de voir qu'avec notre simulateur immunologique par agents il est possible de reproduire certaines expériences in-vivo et in-vitro. Nous retrouvons des similitudes tant qualitatives que structurelles entre les expériences in-machina et in-vitro. Nous pensons qu'il peut s'appliquer à de nombreuses autres expériences pour les reproduire, pour permettre d'en inventer de nouvelles, pour tester des hypothèses sur telle ou telle cellule ou encore pour préparer des expériences en choisissant à l'avance les plus pertinentes.

Les premiers intéressés sont les étudiant en médecine ou en biologie pour lesquels il apporte la souplesse et la vitesse d'un simulateur tout en permettant la visualisation des mécanismes inter-cellulaires.

Ensuite, ce simulateur peut intéresser les chercheurs en immunologie ou bien en tout autre domaine dans lequel les coopérations entre cellules joue des rôles majeurs. Ainsi, ils peuvent tester leurs hypothèses, préparer leurs expériences, ou même présenter pour expliquer de façon visuelle et dynamique leurs recherches

Finalement il devrait intéresser la pharmacologie pour le dosage des préparations ou le test de combinaison de traitements.

Il est nécessaire cependant de bien prendre conscience de la complexité d'une cellule vivante. Vouloir en modéliser une entièrement relève pour l'instant du futur. C'est pourquoi nous nous limitons aux comportements de base des cellules. En effet, de nombreux mécanismes biochimiques se déroulent au sein même d'une cellule. Ceux-ci ne sont pas pris en compte directement par notre simulateur. C'est au programmeur de cellules virtuelles, d'agents, de modéliser cet intérieur pour mettre en place les mécanismes internes. C'est aussi la limite de précision du simulateur. Les mécanismes internes sont modélisés de manière globale comme nous l'avons vu pour la simulation de la réponse humorale. L'étape ultérieure du développement du simulateur se situera dans l'optique d'augmenter la précision du simulateur en fournissant un ensemble d'agents qui compose une cellule. La cellule deviendra alors un système multi-agents à part entière.

Une autre difficulté réside dans le fait que deux comportements différents impliquent un même résultat statistique ou global. Cela signifie que même si les résultats semblent corrects, rien ne prouve que les comportements des agents soient corrects et représentent effectivement la réalité.

Nous allons maintenant aborder l'utilisation de mécanismes immunitaires pour le développement de systèmes multi-agents.

3. Intérêts de l'immunologie pour les systèmes multi-agents

3.1. Introduction

Le système immunitaire est un vaste système entièrement distribué composé de cellules, de molécules et d'un ensemble d'organes à rôles multiples. Actuellement le principe du système immunitaire le plus utilisé, car il correspond à son principe de base, est la capacité qu'il a à différencier le "soi" du "non-soi". De plus le système immunitaire est auto-régulé par de nombreux comportements coopératifs inter-cellulaires. Ces mécanismes ne sont actuellement que peu utilisés pour les systèmes multi-agents. Or, une des difficultés rencontrées lors de la mise au point de systèmes multi-agents est justement l'auto-régulation. Il est en effet souvent intéressant d'optimiser le nombre d'agents dans le système en fonction du travail à effectuer. L'immunologie apporte de nombreuses réponses à cette question centrale en fournissant un ensemble de mécanismes. Il n'existe pas de contrôleur global dans le système immunitaire; c'est à dire que la régulation est un phénomène dû aux comportements et aux interactions entretenues par les cellules. Nous pensons que de nombreux mécanismes immunitaires sont extrapolables aux systèmes multi-agents.

3.2. Extrapolation des concepts d'activation et de reproduction

Nous avons vu lors de la description de la réponse humorale, la façon dont les lymphocytes B sont activés et sous quelles conditions ils prolifèrent (Section 2.2.2). Il nous a donc semblé intéressant d'étendre ce comportement à d'autres systèmes multi-agents n'ayant a priori rien à voir avec l'immunologie. Pour cela, nous étendons la notion d'antigènes à celle de travail à effectuer et utilisons l'équivalent de l'interleukine pour définir des facteurs de croissance et de différenciation à nos agents. Ainsi, un agent effectuant un travail quelconque peut hériter des propriétés des lymphocytes B pour être acteur à part entière de la régulation du système auquel il appartient.

Nous appliquons dans la section suivante ce mécanisme de régulation au traitement d'images par système multi-agents.

3.3. Traitement d'images

Nous utilisons le système multi-agents de traitement d'images que nous avons développé et dont la description complète se trouve dans [BAL97c].

Ce système permet de détecter les stries alternées (claires - sombres) dans différents types d'images. Par exemple, les stries des troncs d'arbres, ou de certains minéraux comme les agates ou encore des stries dans les otolithes (concrétions calcaires dans l'ouïe interne des poissons). Le système est composé de deux types d'agents : les agents éclaircissants et les agents assombrissants. Les premiers suivent les stries claires pour les renforcer et les mémoriser. Les deuxièmes suivent les stries foncées pour également, les renforcer et les mémoriser. Ce système s'est avéré d'une grande efficacité en terme de temps machine et d'une bonne

résistance au bruit. Cette résistance au bruit (discontinuité des stries dans l'image) dépend du nombre d'agents travaillant simultanément sur l'image.

Ce système a été amélioré pour tenir compte des particularités des otolithes et donne des résultats du même ordre de qualité que les techniques classiques de traitement d'images (contours actifs) avec des temps de calcul très inférieurs (10 secondes contre 10 minutes environ).

Le système ne s'arrête pas de lui-même, ce qui pose le problème de l'auto-régulation. En effet, nous ne désirons pas avoir d'observateur global indiquant au système que le travail est terminé. Le but est de ne plus avoir un arrêt statistique mais un arrêt à base de critères locaux. Dans la première version l'arrêt se faisait sur la détection d'une stabilité dans le système : quand la variation des modifications de l'image (sur une durée suffisamment importante pour éviter les stabilités locales) est petite, nous arrêtons le système. En utilisant le principe de régulation des lymphocytes, nous avons pu éviter la présence d'un observateur global et permettre ainsi au système de s'arrêter de lui-même par extinction des agents.

Nous avons donc fait hériter nos agents de traitement d'images des propriétés des agents lymphocytes B utilisés dans la réponse humorale. Ces agents sont donc maintenant capables de se reproduire et de se détruire. Cette approche donne des résultats intéressants dans la mesure où le système est capable de s'arrêter tout seul. Sa durée est courte en terme de temps logique (horloge interne du simulateur) mais reste plus long en terme de temps physique (horloge externe au simulateur) que l'arrêt grâce à un observateur global. D'autre part, le nombre d'agents n'est pas optimal. En fait, le nombre d'agents maximum dépend du nombre de stimulants placés initialement sur l'image. L'idée consisterait à placer des agents spécialisés dans la détection du travail à effectuer comme le font les macrophages et les lymphocytes TCD4 lors d'une réponse immunitaire. Ils placeraient des stimulants sur les stries encore non détectées ce qui stimulerait les agents travaillant directement sur l'image.

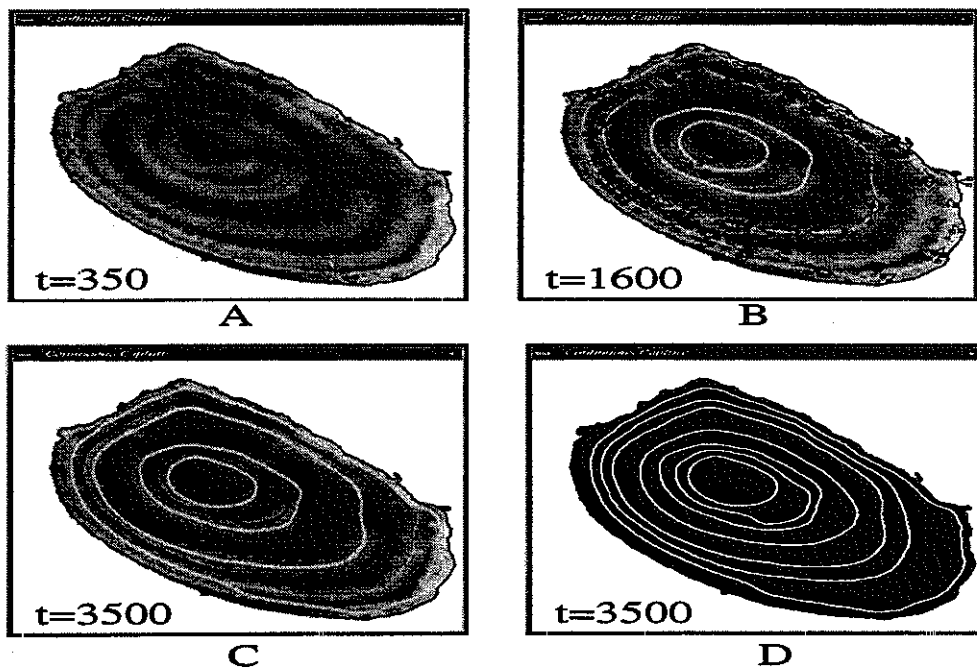


Figure 5. Evolution du système traitant l'image au cours du temps.

Afin de bien comprendre le fonctionnement de notre système, signalons qu'un traitement se déroule ainsi :

- deux agents (un agent éclaircisseur et un agent assombrisseur) sont placés au hasard sur l'image à traiter (l'environnement),
- des stimulants (facteurs de croissance) sont déposés, eux aussi de façon aléatoire, dans l'environnement.

Sur la figure 5 nous voyons l'évolution du système au cours du temps. La figure 6 indique l'évolution du nombre d'agents pendant le traitement. L'image 5-A correspond au début de la simulation. Nous pouvons voir l'image à traiter et les agents travaillant sur l'image (en noir). Le nombre d'agents n'est que de 20 à cet instant. A l'instant $t=1600$ (5-B), le nombre d'agents est presque à son maximum (200 agents) et déjà trois stries concentriques ont été détectées. Nous remarquons que les agents sont répartis en fonction du travail à effectuer. Il y a peu d'agents sur les stries déjà trouvées (près du noyau) et beaucoup sur les autres (sur le bord de l'image). Ceci n'est pas dû à la répartition des stimulants (non représentés) mais au fait qu'un agent rencontrant une strie déjà détectée (via un capteur sur l'image des stries trouvées (5-D)) se détruit immédiatement.

3.4. Conclusion et perspectives

Cet exemple illustre bien la généricité du mécanisme immunitaire de régulation des lymphocytes. Il a en effet été utilisé pour le traitement d'images, alors même que ces domaines sont éloignés l'un de l'autre. Cependant, des difficultés subsistent, comme le dosage de la quantité de stimulants à placer dans l'environnement pour ne pas sous-estimer ou bien surestimer le travail qu'il y a à effectuer.

Au-delà de ces problèmes de paramétrage, de nouveaux concepts peuvent voir le jour à partir des mécanismes immunitaires. Par exemple, la "mort" d'un agent pourrait ne pas être vue comme une destruction de l'agent mais plutôt comme un changement, plus ou moins radical, de son comportement. Ainsi, le système posséderait non seulement une régulation automatique du nombre d'agents mais aussi une adaptation des comportements en fonction des besoins.

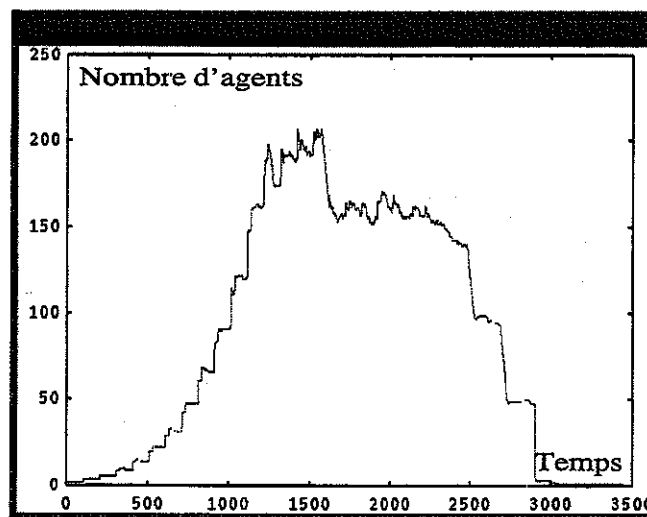


Figure 6. Evolution du nombre d'agents traitant l'image au cours du temps.

4. Conclusion

Nous avons vu que les systèmes multi-agents sont adaptés à la simulation de mécanismes immunitaires. Que ce soit pour simuler une réponse humorale qui est étudiée in-vivo ou simuler la formation de complexes immuns observée in-vitro, la simulation semble un complément intéressant pour les immunologistes à différents titres. Tout d'abord, cela peut les aider dans leur recherche de modèles. La simulation est alors incluse dans la démarche de recherche comme outil de réflexion. Ensuite, elle peut être utile pour faire des expériences qui seraient impossibles à réaliser en réalité, soit parce qu'elles sont trop onéreuses, soit parce que les technologies ne sont pas assez avancées. Dans le futur, l'objectif est d'avoir en plus de l'étude qualitative, la possibilité de comparer quantitativement les expériences en machine avec les expériences réelles. Une des étapes importante serait d'être capable de faire du dosage par simulation. Doser des chimiothérapies par exemple ou personnaliser un traitement pour une personne en particulier.

Inversement, l'immunologie fournit un grand nombre de principes de coopération entre agents, de régulation automatique du nombre d'agents et de reconnaissance du « soi » et du « non soi ». Ces principes sont réutilisables en informatique et plus particulièrement dans le domaine des systèmes multi-agents comme nous l'avons vu avec le traitement d'images.

Pour finir, nous pensons qu'à l'avenir, les deux domaines que sont l'immunologie et les systèmes multi-agents seront de plus en plus amenés à coopérer. L'un pour accélérer les recherches et faire du pré-dosage, l'autre pour avoir des systèmes informatiques auto-régulés et adaptatifs.

5. Références

- [BAL97a] P. Ballet, V. Rodin et J. Tisseau, *Edge detection using a multiagent system*, volume 2, pages 621-626, IAPR Scandinavian Conference on Image Analysis SCIA, Lappeeranta (Finland), 9-11 Juin 1997.
- [BAL97b] P. Ballet, V. Rodin et J. Tisseau, *Multiagent boundary detection system : a way to parallel image processing*, pages 316-323, SPIE's Optical Sciences, Engineering and Instrumentation'97, San Diego (USA), 27-31 Juillet 1997.
- [BAL97c] P. Ballet, V. Rodin et J. Tisseau, *A multiagent system for detecting concentric strias*, pages 659-666, SPIE's Optical Sciences, Engineering and Instrumentation'97, San Diego (USA), 27-31 Juillet 1997.
- [BAL97d] P. Ballet, J. Tisseau et F. Harrouet, *A multiagent system to model an human humoral answer*, page 357-362, IEEE International Conference on Systems Man and Cybernetics, SMC'97, Orlando, Florida, USA, 12-15 October 1997.
- [BAL98a] P. Ballet, V. Rodin et J. Tisseau, *A Multiagent System to model and simulate in-vitro experimentations*, S. Cybernetics and Informatics SCI'98, Orlando, USA, 12-17 Juillet 1998.
- [BAI 98b] P. Ballet, J.O. Pers, V. Rodin et J. Tisseau, *A multiagent system to model and simulate B-CD5 apoptosis*, IEEE International Conference on Systems Man and Cybernetics, SMC'98, San Diego, California, USA, 12-15 October 1998
- [BOI94] O. Boissier et Y. Demazeau, *An Architecture for Social and Individual Control and its application to computer vision*, Odense, Danemark, Proc. MAAMAW Conference August 2-4, 1994
- [BON94] E. Bonabeau, *Robotique Collective*, Intelligence Collective, Hermes pages 181-202, 1994
- [BUR93] S. Bura, F. Guérin-Pace, H. Mathian, D. Pumain et L. Sanders, *Multi-Agents Systems and the Dynamics of a Settlement System*, Simulating Societies Symposium SSS'93, Castelfranchi, Siena, 1993.
- [CAM92] C. Cambier, F. Bousquet et D. Dansoko, *Un Univers multi-agents pour la modélisation du système de la pêche du Delta Central du Niger*, CARI'92 Premier Colloque Africain sur la Recherche en Informatique, Yaoundé, 1992
- [CEL92a] Franco Celada et Philip E. Seiden, *A model for simulating cognate recognition and response in the immune system*, Journal of Theoretical Biology, volume 158, pages 329-357, 1992.
- [CEL92b] Franco Celada et Philip E. Seiden, *A computer model of cellular interactions in the immune system*, Immunology Today, volume 13, pages 56-62, 1992.
- [CEL96] Franco Celada et Philip E. Seiden, *Affinity maturation and hypermutation in a simulation of the humoral immune response*, European Journal of Immunology, volume 26, pages 1350-1358, 1996
- [COZ95] R. Cozien, J. Tisseau, P. Alas et F. Harrouet, *Simulation multi-agents flous d'une colonie d'insectes*, Journées de Rochebrune : Hasard et contraintes dans la genèse des formes collectives pages 87-90, Rochebrune, 1995.
- [DEM94] Y. Demazeau, O. Boissier et J.L. Koning, *Using interaction protocols to control vision systems*, Proc. IEEE International Conference on System, Man and Cybernetics SMC'94
- [DEN91] J-L. Deneubourg, S. Goss, A. Sendova-Franks, C. Detrain et L. Chretien, *The Dynamics of Collective Sorting Robot-like Ants and Ant-Like Robots*, From Animals to Animats, pages 356-363, MIT Press, 1991.
- [DIL97] Werner Dilger, *Decentralized autonomous organisation of the intelligent home according to the principle of the immune system*, IEEE, Systems Man and Cybernetics 97, Orlando, Florida, USA, pages 351-356, 1997
- [DRO93] A. Drogoul, B. Corbara et D. Fresneau, *MANTA : New Experimental Results on the Emergence of (Artificial) Ant Societies*, Simulating Societies Symposium, Castelfranchi, Siena, 1993.
- [FER95] J. Ferber, *Les systèmes Multiagents*, InterEdition, Paris, 1995
- [GEN93a] B. Genetet, *Immunologie*, Introduction à l'immunologie, pages 11-30, Edition Médicale Internationale, 1993
- [GEN93b] N. Genetet, *Immunologie*, Le système Immunitaire : cellules et organes, pages 31-88, Edition Médicale Internationale, 1993.

- [HAR97] F. Harrouet, R. Cozien, P. Reignier et J. Tisseau, *oRis : un langage pour simulations multi-agents*, Intelligence Artificielle et systèmes Multi-Agents, 5e journées francophones, JFIADSMA 1997.
- [HAR98] F. Harrouet, P. Ballet, V. Rodin et J. Tisseau, *oRis : multiagents approach for Image Processing*, SPIE's Optical Sciences, Engineering and Instrumentation'98, San Diego (USA), 18-27 Juillet 1998.
- [HIG93] Ron Hightower, Stephanie Forrest et Alan S. Perelson, The baldwin effect in the immune system : *learning by somatic hypermutation*, Second European Conference on Artificial Life, 1993.
- [MCC97] David F. McCoy, *Artificial immune systems and aerial image segmentation*, pages 867-872, IEEE, Systems Man and Cybernetics 97, Orlando, Florida, USA, 1997.
- [MOR97] Kazuyuki Mori et Makoto Isukiyama, *Artificial immunity based management system for a semiconductor production line*, IEEE, Systems Man and Cybernetics 97, Orlando, Florida, USA, pages 851-855, 1997.
- [PES97] S. Pesty, E. Batar, C. Brassac, L. Delépine, M.P. Gleizes, P. Glize, O. Labbani, C. Lenay, P. Marcenac, L. Magnin, J.P. Muller, J. Quinqueton et P. Vidal, *Emergence et SMA*, Intelligence Artificielle et systèmes Multi-Agents, pages 323-341, 5e journées francophones, JFIADSMA 1997.
- [REV95] J.P. Revillard, *Immunologie*, DeBoeck Université, 1995.
- [SMI97a] Derek J. Smith, David H. Ackley, Stephanie Forrest et Alan S. Perelson, *Modeling the effect of prior infection on vaccine efficacy*, IEEE, Systems Man and Cybernetics 97, pages 363-368, Orlando, Florida, USA, 12-15 October 1997.
- [SMI97b] Derek J. Smith, David H. Ackley, Stephanie Forrest et Alan S. Perelson, *Using lazy evaluation to simulate realistic-size repertoires in models of the immune system*, Bulletin of Mathematical Biology (in press), 1997.
- [STE97] Jeffrey J. Stewart, Harvey Agosto, Samuel Litwin, J. Douglas Welsh, Mark Shlomchik, Martin Weigert et Philip E. Seiden, *A solution of the rheumatoid factor paradox*, The Journal of Immunology, Volume 159, pages 1728-1738, 1997.
- [TAN97] Wai-Yuan Ian et Zhihua Xiang, *Estimating and predicting the numbers of free HIV and T cells by nonlinear Kalman filter method*, Orlando, Florida, USA, IEEE - Systems Man and Cybernetics 97, pages 386-391, 1997.