
Rapports de pré-soutenance et rapport de soutenance

Ci-joint les trois rapports de pré-soutenance émanant de :

- Catherine Garbay, Directrice de Recherches au CNRS et co-responsable du laboratoire TIMC de Grenoble,
- Bernard Manderick, Professeur co-responsable du *Computational Modeling Lab* de l'Université flamande *Vrije Universiteit Brussel*,
- Christian Pellegrini, Professeur responsable du Laboratoire d'Intelligence Artificielle de l'Université de Genève.

Ci-joint également le rapport de soutenance, soutenance effectuée le 6 décembre 2004. Ce rapport étant manuscrit, une version dactylographiée par mes soins est également disponible ci-après.

Version dactylographiée du rapport de soutenance :

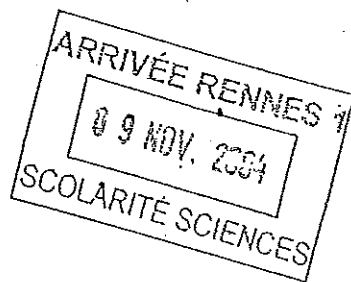
Monsieur Vincent RODIN a exposé ses travaux avec clarté, précision et sens didactique. Le jury insiste sur le caractère novateur de ce travail de recherche sur l'application des systèmes multi-agents au domaine de la Biologie, et considère qu'il fait figure de pionnier sur la scène nationale et internationale.

Vincent Rodin fait preuve d'une grande ouverture d'esprit en s'intéressant aux préoccupations scientifiques d'autres disciplines et en favorisant l'interdisciplinarité au sein de son équipe de recherche. Sa rigueur scientifique apparaît clairement à la lecture de son mémoire, avec un souci de validation des modèles informatiques développés.

Durant la soutenance, Vincent Rodin a apporté avec finesse des réponses construites et argumentées aux questions du jury, puis a tracé des perspectives de recherche à la fois riches, réalistes et prometteuses.

Vincent Rodin dirige l'équipe "in virtuo" depuis 2002, et son dynamisme a été remarqué, notamment devant le nombre de thèses encadrées par lui depuis son arrivée dans le laboratoire LI² en 1995. Le jury a aussi apprécié la personnalité de Vincent Rodin, à la fois agréable et déterminée.

Le jury, à l'unanimité, décerne à Vincent RODIN le diplôme d'Habilitation à Diriger des Recherches.



Laboratoire TIMC – IMAG
(UMR CNRS 5525)

Rapport sur le mémoire présenté par M. Vincent Rodin
en vue de l'obtention du diplôme d'Habilitation à Diriger des Recherches

Le mémoire retrace les travaux entrepris par Vincent Rodin depuis son affectation à l'Ecole Nationale d'Ingénieurs de Brest (ENIB), en tant que Maître de Conférences en Informatique, en 1995. La recherche se déroule depuis cette date au sein du Laboratoire d'Ingénierie Informatique (LI2) de l'ENIB ; elle se situe en continuité du travail de doctorat qui portait sur le traitement d'images et la reconstruction tridimensionnelle dans le cadre de l'endoscopie.

La thématique générale repose sur la recherche d'une alliance profonde entre informatique et biologie, selon une démarche dont il faut souligner l'intérêt et l'originalité. L'informatique y est en effet utilisée comme outil pour la simulation de phénomènes physiologiques, la biologie offrant en retour des métaphores originales pour le traitement par ordinateur ; les notions d'agents et de systèmes multi-agents, propices au croisement des concepts, constituent un cadre naturel de modélisation. Véritablement transdisciplinaire, le travail s'appuie sur une collaboration étroite avec les chercheurs en biologie. Le document, émaillé de nombreuses références et de descriptions soignées, montre une connaissance approfondie et une compréhension fine des notions empruntées au domaine de la biologie.

La démarche de simulation est soigneusement argumentée, en particulier vis-à-vis des approches mathématiques par équations différentielles, plus habituelles. À l'approche formelle et analytique, dont il reconnaît parfaitement l'intérêt, Vincent Rodin oppose les principes de modularité, de granularité, de localité et d'interaction qui fondent les modèles à base d'agents. Il insiste également, fort justement, sur les lieux de rencontre entre disciplines que constituent les notions « pivot » d'autonomie, d'émergence, d'auto-organisation, ou d'adaptation. En retour, l'apport de la démarche à la biologie est démontré avec force et conviction. Vincent Rodin développe les perspectives offertes par la simulation, en insistant plus particulièrement sur la notion d'environnement de simulation interactif. Ces environnements, véritables laboratoires d'expérimentation « in virtuo », offrent au biologiste la possibilité d'affronter la complexité du vivant selon une démarche d'essai-erreur, typique de l'informatique, et dont on connaît la richesse, tout en épargnant deux ressources précieuses : le temps et le matériel biologique. Vincent Rodin s'attachera tout au long de son mémoire à démontrer la validité de ces hypothèses.

Les deux volets principaux du travail, simulation de systèmes physiologiques et traitement « bioinspiré » de l'information, sont abordés successivement. La programmation s'effectue sous oRis, un outil de développement issu du laboratoire proposant à la fois un langage orienté agent interprété et dynamique et un environnement interactif de simulation.

La simulation s'articule autour de trois points de vue complémentaires. L'agent-cellule constitue le niveau de base de la modélisation ; ce niveau de représentation sera plutôt celui d'une population d'entités, afin d'atteindre des tailles de simulation réalistes. Une approche originale est proposée pour décrire et modéliser les comportements de ces agents, qui se fonde sur des Graphes d'Influence Flous. Un autre aspect extrêmement intéressant de la modélisation vient de la notion d'agent-réaction. Ces agents vont réifier au niveau macroscopique les réactions biochimiques intervenant entre plusieurs espèces ; leur association permet de simuler un réseau biochimique complexe. Une vision systémique encore plus poussée est proposée via la notion d'agent-phénomène. Il devient dès lors possible de modéliser un univers biologique complexe, tout en plaçant le principe d'interaction au cœur de la modélisation. L'intérêt de cette vision est à souligner : très porteuse scientifiquement, elle est d'une extrême actualité.

L'approche a été appliquée plus particulièrement en immunologie, en hématologie (modélisation de la coagulation sanguine) et en cancérologie (modélisation de voies d'activation de la cellule), grâce à des collaborations avec les laboratoires d'hématologie et d'immunologie du CHU de Brest, ainsi qu'avec l'unité INSERM U463 (oncogénèse du myélome multiple), à Nantes. En hématologie, Vincent Rodin a montré l'apport de ses travaux au traitement de l'hémophilie et de la thrombophilie. Le modèle proposé a été validé par la comparaison des courbes de génération de thrombine obtenues *in vitro* et *in vivo*, pour des patients souffrant d'hémophilie ou atteint de la maladie de Leiden, et traités respectivement par du NovoSeven et par l'héparine. Les Graphes d'Influences Flous ont particulièrement été appliqués en cancérologie (myélomes), pour modéliser des cellules exprimant différents récepteurs (IGF-1, CD45 et Il6). Les résultats semblent cohérents avec les observations cliniques des cancérologues. La notion d'agent-phénomène a permis d'étudier l'influence de la concentration en Il6 sur le développement des tumeurs.

Une autre approche consiste à exploiter la métaphore biologique pour concevoir des systèmes de traitement d'informations. Ainsi, alors que l'informatique offre des outils de simulation du vivant, la biologie offre des voies très riches, encore peu exploitées, pour le développement des systèmes informatiques. Les travaux, menés en collaboration avec le centre IFREMER de Brest, visent à déterminer l'âge et la croissance d'animaux aquatiques par analyse d'images de pièces calcifiées. Une approche similaire est utilisée en protéomique, pour analyser des images de gels d'électrophorèse 2D. Le système est composé d'agents réactifs situés. Les agents ont la capacité de s'adapter à leur environnement local (l'image), et peuvent s'y déplacer à partir de leur position initiale. L'interaction et la coordination entre agents se fait via une mémoire partagée. Les agents disposent de capteurs, qui leur permettent de percevoir des caractéristiques locales (eg des stries d'intensités différentes, des spots) dans les images ; leurs actions (déplacements, dépôt de marques) leur permettent de retrouver la continuité de ces caractéristiques. Des résultats prometteurs sont obtenus.

Un dernier axe d'investigation, tout aussi porteur, est enfin considéré. L'objectif est d'appliquer les principes de bases de l'immunologie à la régulation d'une population d'agents (notion de déploiement et d'arrêt d'un système), évitant ainsi tout recours à un observateur global. L'approche fait appel à la notion de stimulant (l'équivalent de l'interleukine, ou facteur de croissance), dont la présence (resp. l'absence) va guider la reproduction (resp. la mort) des agents. De nombreuses expériences ont été réalisées, qui montrent une meilleure stabilité des résultats et une diminution du nombre de cycles de simulation. Par-delà le principe d'une meilleure exploitation des ressources disponibles, ce type d'approche me paraît une contribution importante aux questions de l'autonomie et de l'émergence, questions centrales pour la communauté des systèmes multi-agents.

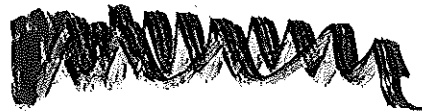
Ce travail ouvre de nombreuses perspectives, qui constituent de nouvelles voies pour la simulation en biologie et pour l'informatique. Il est abordé avec maturité, et s'accompagne d'une bonne maîtrise de

la bibliographie et des grands courants de la recherche actuelle. Il faut souligner que Vincent Rodin est actuellement responsable de l'équipe "In Virtuo", une composante du laboratoire qu'il a fondée en 2002 et qui comprend deux professeurs d'université, deux maîtres de conférence et trois étudiants en thèse. Cet effort de structuration est important, il devrait s'accompagner d'une plus grande intégration à la communauté SMA française.

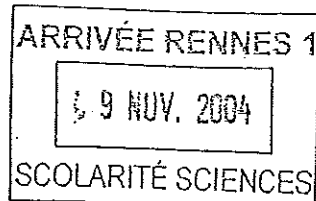
Vincent Rodin prend une part active à l'enseignement de l'informatique à l'ENIB, tant au niveau de la formation initiale que de la formation continue. Après avoir créé en 1995 un nouveau module d'enseignement en réalité virtuelle, alors unique en France, il participe en 1998 à la création en formation continue d'un Mastère en réalité virtuelle distribuée. Enfin il crée en 2002 un module en bio-informatique qu'il coordonne depuis sa création et au sein duquel il enseigne. Vincent Rodin manifeste par ailleurs une excellente activité d'encadrement (quatre thèses soutenues en co-direction, deux thèses en cours). Il assume également de nombreuses activités administratives et participe activement à la vie du laboratoire et à la vie de l'école. L'activité de valorisation est également bien développée, par une participation à un projet européen et à plusieurs contrats industriels directement liés à ses travaux.

Pour l'ensemble de ces raisons, je suis très favorable à ce que M. Vincent Rodin présente son travail en vue d'obtenir le diplôme d'Habilitation à Diriger des Recherches.

Grenoble, le 5 novembre 2004



Catherine Garbay
Directeur de Recherches au CNRS



November 8, 2004

Université de Rennes I
Service de Sclolarité 3ème cycle
Sciences et philosophie
Campus scientifique de Beaulieu
263, Avenue du Général Leclerc
CS 74205
35042 Rennes Cedex
FRANCE

To whom it may concern,

Below you will find my comments on the application of dr. Vincent Rodin for a *Habilitation à Diriger des Recherches en Informatique*.

Currently, dr. Rodin is Maître de Conférences en Informatique at l'Ecole Nationale des Ingénieurs de Brest (ENIB) and this since 1995. Since 2002 he is responsible there for the research group "In Virtuo" which focuses on the use of multi-agent systems for modeling and simulating biological phenomenas.

Before that, from 1990 till 1993, he did his PhD research at the Institut National Polytechnique de Toulouse where he obtained his PhD for research done in the area of image processing in biology.

Now, dr. Rodin is applying for a "habilitation" and for this reason he has submitted a synthesis document called "Contribution à l'utilisation de l'informatique en biologie" and his "Curriculum Vitae".

In the first document, he gives an overview of and his view on the state of the art in the use of computer science for modeling and simulating biological phenomenas with a focus on the use of multi-agent systems (MAS) and he proposes an auto-regulated multi-agent system approach. First, dr. Rodin has given a very interesting view and overview of this domain. Second, his approach is a very promising one given the complexity of biological phenomenas: MAS combined with some form of adaptivity, in his case auto-regulation, offer new perspectives compared with for example object-oriented modeling. Moreover, it has proven it's value already, cfr. his publications since 2000. From this document it is clear that dr. Rodin has a very good understanding of his research domain and a very promising research agenda to go forward.

From his CV, it becomes clear that the candidate is an active researcher both in the number of publications and in the administration of research.

Overall, dr. Rodin has 44 publications in journals and proceedings of national and international conferences. I would like to point at that publications in proceedings of international conferences with referee system in computer science often have comparable value with journal publications. This because the review process is very similar and as hard. The advantage of a proceedings paper is that it will be published much earlier than in a journal and therefore computer scientists often prefer the first. Apart from that his CV also shows that dr. Rodin is capable of running a research group. He has set up a group already at the ENIB, acquired research funds for it set up collaborations and supervised a number of students.

To conclude, I am very favorable with respect to the application of dr. Rodin. Moreover, I would like to add that in my opinion computational biology in general and bioinformatics in particular is already an important field and will continue to be that in the foreseeable future. And that the presented approach looks very promising. The research area in which the candidate is working is an asset for a university.

Kind regards,



Prof. dr. Bernard Manderick
Computational Modeling Lab
Computer Science Department
Free University Brussels
Pleinlaan 2
B-1050 Brussels, Belgium



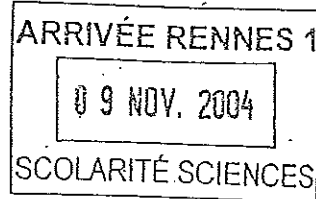
UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT D'INFORMATIQUE

24 rue du Général-Dufour | CH-1211, Genève 4
Tél. 022 379 76 60 | Fax 022 379 77 80

Christian PELLEGRINI
Professeur

Ligne directe: 022 379 76 34
E-mail: Christian.Pellegrini@cui.unige.ch



Genève, le 6 novembre 2004

Concerne : demande d'habilitation à diriger des recherches de Monsieur Vincent Rodin

Rapport sur la thèse d'habilitation intitulée "Contribution à l'utilisation de l'informatique en biologie" présentée par Monsieur Vincent Rodin.

La thèse d'habilitation présentée par Monsieur V. Rodin et intitulée "Contribution à l'utilisation de l'informatique en biologie" a pour sujet l'étude et le développement de modèles informatiques appliqués à la biologie. Ce sujet est d'une grande importance tant pour l'informaticiens qui y trouve une source d'inspiration pour imaginer des formes calculatoires nouvelles, que pour le biologiste qui y trouve des modèles susceptibles de lui apporter des éléments nouveaux de compréhension de la réalité biologique. Plus particulièrement, l'auteur traite de l'utilisation des systèmes multi-agents dans les domaines de la simulation de systèmes physiologiques et du traitement d'images. Les travaux rapportés ont été effectués dans le cadre de plusieurs thèses aussi bien en informatique qu'en biologie. La dimension pluridisciplinaire des travaux de M. V. Rodin témoigne de son intérêt pour les nouvelles formes que l'informatique prend dans le domaine des sciences de la vie et que l'on désigne par le terme général de bioinformatique.

Les travaux qui sont rapportés dans le mémoire de V. Rodin sont le reflet d'une activité de recherche soutenue et de très bon niveau. Bien que la présentation du document soit très synthétique, il est facile de se faire une juste idée des résultats obtenus et de leur importance pour la discipline.

La thèse de M. V. Rodin est subdivisée en deux parties principales, complétées par une abondante bibliographie.

La première partie (chapitre 2) est consacrée à la modélisation de phénomènes biologiques complexes par des systèmes multi-agents. L'auteur expose d'abord sa démarche de modélisation et la façon dont il met en correspondance les éléments des systèmes biologiques

(cellules, molécules, etc.) avec les composants du modèle informatique (agents, interactions, comportements, etc.). Les propriétés des systèmes biologiques, que sont l'émergence, la robustesse, l'auto-organisation et l'adaptabilité, se retrouvent dans les systèmes multi-agents, ce qui en fait un outil tout désigné pour la modélisation de phénomènes biologiques. A chaque étape du processus de modélisation, les choix opérés sont clairement expliqués et justifiés de façon convaincante. Leur mise en œuvre pour représenter les différents types de constituants biologiques est expliquée en détails et la pertinence biologique est systématiquement rappelée par les références aux modèles biologiques correspondants.

Les applications de différentes modélisations multi-agents pour permettre l'expérimentation *in virtuo* (comme la désigne l'auteur) sont choisies avec soin. Des trois applications proposées, à savoir celle en immunologie, celle en cancérologie et celle en hématologie, c'est cette dernière qui me paraît la plus convaincante pour mettre en évidence l'intérêt de la modélisation informatique, par la compréhension qu'elle offre d'un phénomène complexe et la souplesse avec laquelle différents tests peuvent être effectués sans avoir à interrompre le processus de calcul pour ensuite le relancer.

La seconde partie (chapitre 3) est consacrée à l'application des systèmes multi-agents au traitement d'images biologiques. L'auteur s'inspire de la programmation par essaim (*swarm programming*) pour développer une plate-forme multi-agents de traitement d'images par approche répartie. Une partie importante de ce chapitre est consacrée à la description du langage et de l'environnement de simulation *oRis*. Ce langage permet de développer des systèmes multi-agents en respectant les principes de la programmation orientée-objets et de la programmation structurée. Un effort particulier a été fait dans la définition de plusieurs mécanismes de communication entre agents. Le simulateur couplé au langage permet de dynamiquement modifier le système en cours d'exécution. Cette propriété est d'un grand intérêt pour la modélisation en biologie dans la mesure où elle permet une interaction continue avec l'utilisateur rendant ainsi possible la réalisation d'un laboratoire d'expérimentation *in virtuo*. Les applications au traitement d'images biologiques (détection des anneaux de croissance de l'otolithe et descspots d'électrophorèse 2D) illustrent parfaitement les possibilités offertes par les systèmes multi-agents. De plus l'application aux images d'otolithes fait l'objet d'une analyse détaillée de l'influence des paramètres des agents sur la qualité des résultats obtenus.

Un problème purement informatique vient clore cette seconde partie : c'est celui de l'arrêt d'un système multi-agents. L'approche utilisée est celle des principes de l'immunologie, encore rarement exploités dans le domaine de l'informatique bio-inspirée. Ces principes sont utilisés pour réguler une population d'agents et ainsi provoquer l'arrêt automatique du système. L'application de cet arrêt automatique est illustrée dans le cas du système de détection de stries.

Le document se termine par une courte conclusion et esquisse des perspectives d'avenir prometteuses. Le principal défi dans la modélisation de systèmes biologique réside dans l'élaboration de modèles capables de proposer des résultats aussi bien qualitatifs, ce que font très bien ceux présentés par M. V. Rodin, que quantitatifs, le jour où les données nécessaires à l'établissement de ces modèles seront disponibles en suffisance (ce qui semble être très bientôt les cas).

Une longue liste de références bibliographiques, choisies avec soin, vient compléter le mémoire et témoigne des connaissances de l'auteur et de sa maîtrise d'un sujet vaste et

complexe. De plus sa très bonne connaissance des travaux d'autres chercheurs rend les comparaisons effectuées parfaitement crédibles.

Le curriculum vitae de M. V. Rodin atteste d'une activité d'enseignant et de chercheur riche et continue. Il a participé à de nombreux enseignements à tous les niveaux (formation de base, avancée et continue). Il a participé à plusieurs jurys de thèses et a pris part à la réalisation de projets européens. M. V. Rodin est également membre de comités de lecture de plusieurs revues internationales. La liste de publications de M. V. Rodin compte plus de trente références dans des journaux avec comités de lecture ou dans des actes de conférences avec comités de sélection, auxquelles s'ajoutent une vingtaine d'autres publications. Il a également dirigé ou co-dirigé plusieurs travaux de DEA et de thèses de doctorat aussi bien en informatique qu'en biologie. Selon moi, M. V. Rodin possède toutes les qualités requises pour prendre la responsabilité pleine et entière de la direction de recherche dans les domaines qui sont les siens. Sa lettre de motivation et les lettres de recommandation jointes à son dossier l'attestent si besoin était.

Au vu de ce qui précède, je propose d'accepter sans réserve la thèse présentée par Monsieur V. Rodin pour l'obtention du diplôme d'habilitation à diriger des recherches de l'Université de Rennes I (spécialité informatique).



Prof. Christian Pellegrini
rapporteur

UNIVERSITÉ DE RENNES
SCOLARITÉ SCIENCES
3^e CYCLE



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Soutenue par : RODIN Vincent

Le : 6 Décembre 2004

ARRIVÉE RENNES 1
13 DEC. 2004
SCOLARITÉ SCIENCES

RAPPORT DE SOUTENANCE (Signature obligatoire de tous les membres du jury)

Monsieur Vincent Rodin a exposé ses travaux avec clarté, précision et sens didactique. Le jury insiste sur le caractère novateur de ce travail de recherche sur l'application de systèmes multi-agents au domaine de la Biologie, et considère qu'il fait figure de pionnier sur la scène nationale et internationale.

Vincent Rodin fait preuve d'une grande ouverture d'esprit en s'intéressant aux préoccupations scientifiques d'autres disciplines et en favorisant l'interdisciplinarité au sein de son équipe de recherche. La rigueur scientifique apparaît clairement à la lecture de son manuscrit, avec un souci de validation des modèles informatiques développés.

Devant la Commission, Vincent Rodin a exposé avec finesse des réponses construites et argumentées aux questions du jury, puis a tracé les perspectives de recherche à la fois riches, réalistes, et prometteuses.

Vincent Rodin dirige l'équipe "in vitro" depuis 2002, et son dynamisme a été remarqué, notamment devant le nombre de thèses en cours par lui depuis son arrivée dans le laboratoire LI2 en 1995.

Le jury a ainsi apprécié la personnalité de Vincent Rodin, à la fois agréable et déterminé.

Le jury, à l'unanimité, décide de Vincent Rodin le diplôme d'Habilitation à Diriger des Recherches.

MM
MM
MM
MM
MM