

N° d'Ordre :

**THESE**  
**Présentée**  
**DEVANT L'UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE**  
**Pour obtenir**  
**Le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE BRETAGNE**  
**OCCIDENTALE**  
**Mention : Informatique**  
**PAR**  
**Pascal BALLET**

*Sujet de la Thèse :*

**Intérêts Mutuels des Systèmes Multi-Agents et de l'Immunologie**  
*Applications à l'immunologie, l'hématologie et au traitement d'images*

**Soutenue le 28 janvier 2000 devant la Commission d'Examen**

<b>M Jean-François</b>	<b>ABGRALL</b>	<b>Examineur</b>
<b>Mme Catherine</b>	<b>GARBAY</b>	<b>Rapporteur</b>
<b>Mme Marie-Claude</b>	<b>GUILLIN</b>	<b>Rapporteur</b>
<b>M Lionel</b>	<b>MARCE</b>	<b>Examineur</b>
<b>M Jean-Pierre</b>	<b>MULLER</b>	<b>Examineur</b>
<b>M Vincent</b>	<b>RODIN</b>	<b>Invité</b>
<b>M Jacques</b>	<b>TISSEAU</b>	<b>Examineur</b>
<b>M Guy</b>	<b>VIDAL-NAQUET</b>	<b>Rapporteur</b>



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Jacques Tisseau pour son encadrement de grande qualité et ses nombreuses lumières.

Bien évidemment, je remercie Vincent Rodin pour sa très étroite coopération.

Merci à Lionel Marcé, responsable de l'EA2215 pour sa rigueur et ses nombreux conseils.

Je remercie également les membres du laboratoire d'immunologie du Centre Hospitalier Universitaire de Brest pour leur fructueuse coopération et tout particulièrement Pierre Youinou, Christophe Jamin et Jacques-Olivier Pers.

Je remercie M. Gripon et M. Soulier de l'Institut Universitaire Technologique de Brest pour leur aide précieuse.

Merci à Jean-François Abgrall du service d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire de Brest pour sa coopération et son enthousiasme.

J'adresse mes remerciements à Catherine Garbay, Marie-Claude Guillin et Guy Vidal-Naquet qui me font l'honneur d'être rapporteurs et de participer au jury.

Je suis reconnaissant à Jean-Pierre Müller d'avoir accepté de faire parti du jury.

Je remercie également toute l'équipe du Laboratoire d'Informatique Industrielle pour leurs multiples compétences et leur grande disponibilité.



# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>3</b>
<b>Résumé</b>	<b>7</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Objectifs de la thèse</b>	<b>11</b>
<b>1.2. Informatique et biologie</b>	<b>12</b>
1.2.1. La simulation comme outil d'investigation du vivant	12
1.2.2. Les mécanismes biologiques comme métaphore pour l'informatique	13
1.2.3. Systèmes multi-agents	14
<b>1.3. Systèmes biologiques</b>	<b>16</b>
1.3.1. Système immunitaire	16
1.3.2. Système sanguin	19
<b>1.4. Intérêts mutuels</b>	<b>21</b>
1.4.1. Systèmes multi-agents pour l'immunologie et l'hématologie	21
1.4.2. Immunologie pour les systèmes multi-agents	21
<b>2. Les systèmes multi-agents pour l'immunologie et l'hématologie</b>	<b>25</b>
<b>2.1. Comparaison des approches discrètes et continues</b>	<b>25</b>
<b>2.2. Automates cellulaires : réalisations et limitations</b>	<b>27</b>
<b>2.3. Justification de notre approche</b>	<b>33</b>
<b>2.4. Les modèles</b>	<b>36</b>
2.4.1. Premier modèle	36
2.4.2. Deuxième modèle	52
2.4.3. Troisième modèle	60
2.4.4. Du modèle biologique à la simulation	66
2.4.5. Comparaison des différents modèles	69
<b>3. Simulations et résultats</b>	<b>73</b>
<b>3.1. Simulation d'Expériences In-vivo</b>	<b>73</b>
3.1.1. Réponse humorale	73
3.1.2. Hémostase Primaire et Coagulation Plasmatique	89
<b>3.2. Simulation d'Expériences In-vitro</b>	<b>101</b>
3.2.1. Immunodosage	101
3.2.2. Formation de complexes immuns	103
3.2.3. Lymphocytes B-CD5	105
<b>3.3. Conclusion et Perspectives</b>	<b>109</b>

<b>4. Immunologie pour les Systèmes Multi-Agents</b>	<b>113</b>
4.1. Traitement d'images par systèmes multi-agents	114
4.2. Apport de nos travaux	115
4.3. Principes immunitaires	116
4.3.1. Sélection négative et sélection positive pour la régulation en amont	116
4.3.2. Mécanismes de base de la régulation pendant le traitement	117
4.3.3. Apoptose	121
4.3.4. Coopération entre lymphocytes T et lymphocytes B	122
4.3.5. Structure générale du système multi-agents immunitaire	123
4.4. Applications	125
4.4.1. Traitement d'images multi-agents et régulation immunitaire	125
4.5. Conclusion	146
<b>5. Conclusion et perspectives</b>	<b>149</b>
<b>6. Annexes</b>	<b>153</b>
6.1. Etude statistique sur le simulateur	153
6.2. Transfert vers l'enseignement, la recherche et l'industrie	156
6.2.1. Enseignement	156
6.2.2. Recherche et industrie	158
6.3. Implémentation du premier modèle	160
6.4. Implémentation du deuxième modèle	163
6.5. Implémentation du troisième modèle	164
6.6. Coagulation plasmatique	170
6.7. Glossaire	173
6.8. Bibliographie	177
6.9. Table des figures	185
6.10. Liste des tableaux	190
6.11. Liste des équations	192
6.12. Liste des expériences	193

# Résumé

Les systèmes multi-agents et la biologie cellulaire et moléculaire sont deux domaines qui semblent à priori dissociés. Le premier est issu de l'informatique et plus précisément de l'intelligence artificielle distribuée. Alors que le deuxième est né de l'observation et de l'étude des micro-organismes. Le domaine des systèmes multi-agents a pour objectif la modélisation et la simulation de systèmes basés sur des entités autonomes en interaction. La biologie cellulaire et moléculaire vise à comprendre le fonctionnement, le rôle, la structure et les interactions des cellules et des molécules prises individuellement ou au sein de systèmes comme le système immunitaire ou le système sanguin (hémostasie).

Contrairement aux apparences, des liens étroits existent entre ces deux domaines d'étude. Une façon de les rapprocher est d'aborder ces domaines par les entités qui les composent. En effet, lors du développement d'un système multi-agents, l'informaticien modélise des agents autonomes, capables de communiquer entre eux et d'agir sur leur environnement pour atteindre un objectif commun. Le biologiste étudie de nombreux systèmes, comme le système immunitaire ou l'hémostasie, en observant un ensemble de cellules et de molécules qui interagissent entre elles ; ces dernières œuvrent sur leur environnement pour la défense ou le maintien de l'intégrité d'un organisme.

A partir de ces simples remarques, les intérêts que peuvent entretenir ces deux champs de recherche nous apparaissent plus clairement.

Tout d'abord, quand l'informaticien représente par des agents logiciels des cellules et des molécules du système immunitaire ou de l'hémostasie, il permet de simuler des mécanismes biologiques. Il bénéficie alors d'une abstraction minimale mais aussi de tous les avantages de la modélisation et de la simulation par agents. Citons comme avantages la modularité qui autorise à un système multi-agents d'accueillir aisément de nouveaux agents. L'incrémentalité, qui correspond à l'amélioration et l'affinement d'un agent, et enfin l'émergence qui permet d'observer des valeurs globales du système, comme des courbes de population, sans qu'elles soient préalablement définies. Autrement dit, l'émergence résulte des interactions multiples entre les agents du système.

Ensuite, lorsque le biologiste met en évidence des phénomènes de régulation, de sélection ou de coopération au sein de systèmes biologiques, il offre aux informaticiens des principes souvent généraux qui sont applicables aux systèmes multi-agents.

Cette thèse se divise donc en deux thèmes principaux. Le premier concerne l'intérêt des systèmes multi-agents pour l'immunologie et l'hématologie. Le deuxième a pour objectif de montrer l'intérêt de l'immunologie pour les systèmes multi-agents.

Le premier thème de la thèse, outre la modélisation moléculaire et cellulaire, montre l'utilisation de notre approche grâce à trois modèles de simulateurs appliqués à l'immunologie et à l'hématologie. Une dizaine d'expériences in-vivo et in-vitro sont reproduites grâce à ces simulateurs afin d'en montrer la pertinence mais aussi les limites.

En ce qui concerne l'intérêt de l'immunologie pour les systèmes multi-agents, le traitement d'images par agents se voit enrichi de mécanismes immunitaires. C'est par exemple le cas où des agents capables de segmenter des images acquièrent la possibilité de s'auto-réguler et de s'adapter. La mise en place de ces principes, d'une part, améliore la qualité des traitements et d'autre part, assure une plus grande stabilité au niveau de la durée des traitements. Chaque agent hérite de caractéristiques propres aux cellules immunitaires et le système multi-agents devient alors une véritable réponse immunitaire dirigée vers la résolution d'un problème donné.

Cette thèse a donc pour objectif de démontrer l'intérêt des échanges entre deux sciences qui ont vu le jour au XX<sup>ème</sup> siècle et qui poursuivront, sans doute, sur la voie d'une plus grande coopération.



# Chapitre 1

## **Introduction**



# 1. Introduction

## 1.1. Objectifs de la thèse

L'objectif des travaux de recherche développés dans cette thèse est double. Premièrement, il s'agit d'offrir aux biologistes la possibilité de modéliser et de simuler le plus simplement possible des systèmes comprenant des cellules et des molécules en interaction grâce à l'outil informatique. Deuxièmement, il s'agit d'enrichir le domaine des systèmes multi-agents à l'aide de principes et de mécanismes provenant du système immunitaire.

Concernant le premier objectif, la modélisation multi-agents décrite dans cette thèse permet de représenter des systèmes vivants complexes comme le système immunitaire ou l'hémostase et ce, à des fins de simulation. En effet, grâce à la simulation il est possible d'effectuer certaines prévisions. Pour l'hématologue, prévoir comment réagit le système de l'hémostase en fonction de perturbations bien précises, c'est faire une économie substantielle de temps dans la mise au point d'expériences réelles. Ces expériences incluent, bien entendu, celles se focalisant sur la recherche de traitements médicamenteux. D'un point de vue pratique, le biologiste doit pouvoir passer de la cellule vivante à l'agent informatique par un minimum d'abstraction afin de manipuler la simulation comme s'il s'agissait d'une éprouvette réelle. Il doit aussi pouvoir faire évoluer le modèle en ajoutant ou retirant un agent ou toute une population d'agents sans difficulté. De plus, la quantité d'information sur une cellule ou sur une molécule étant en croissance continue, l'expérimentateur ou le théoricien, a besoin d'un système incrémental, c'est à dire un système dans lequel l'information s'insère, se supprime ou se modifie aisément. L'influence de l'environnement dans lequel évoluent les cellules et les molécules est souvent très importante. C'est pourquoi, la simulation doit au moins intégrer les deux environnements les plus couramment rencontrés, à savoir in-vivo et in-vitro. L'ensemble de ces critères est à la base de nos modèles multi-agents et des simulateurs qui leur sont associés.

L'immunologie est d'une incroyable richesse tant au niveau des phénomènes d'autorégulation, d'adaptation ou encore de coopération. Le deuxième objectif de cette thèse est donc d'appliquer ces phénomènes au domaine des systèmes multi-agents. En tant qu'informaticiens, nous savons que ces principes peuvent être utilisés pour l'optimisation, l'apprentissage ainsi que la répartition des tâches. Ceux-ci, souvent difficiles à mettre en œuvre, sont en effet des problèmes récurrents pour tout concepteur de système multi-agents. Or, utiliser des propriétés du système immunitaire pour les placer dans un système multi-agents est particulièrement simple. En effet, les cellules en charge de la défense de l'organisme humain, appelées aussi cellules immunocompétentes, possèdent des rôles et des tâches bien précis, des comportements définis, des manières de coopérer connues et des cycles d'évolutions répertoriés. Ces connaissances ainsi que l'analogie forte entre une cellule vivante et un agent informatique font que l'application à un système multi-agents, des principes cités plus haut, se fait aisément. Nos travaux montrent comment à partir d'un système multi-agents préexistant, il est possible d'insérer des comportements immunitaires. Ainsi, apparaissent au sein des populations d'agents une autorégulation et une adaptation locale à l'environnement similaire à certains comportements cellulaires. Ces propriétés améliorent généralement la qualité, la stabilité et la régularité des traitements et évitent la présence d'un superviseur omnipotent.

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il est nécessaire de situer nos travaux dans l'histoire de la modélisation et de la simulation de systèmes biologiques ainsi que par rapport aux domaines connexes. La même étude est menée pour l'utilisation de phénomènes biologiques en informatique.

## **1.2. Informatique et biologie**

### **1.2.1. La simulation comme outil d'investigation du vivant**

La simulation, c'est l'expérimentation sur un modèle. Un modèle représente une simplification d'un phénomène réel. Seuls certains paramètres pertinents sont donc pris en compte et de nombreux autres sont négligés. La simulation d'un modèle n'a de sens que si son comportement se rapproche du phénomène réel, c'est à dire s'il est possible d'approcher la réalité. Ainsi, en faisant varier les paramètres du modèle, la simulation permet d'induire ce qui se passerait dans la réalité sous l'influence d'actions analogues.

La simulation possède différents objectifs. Premièrement, lorsque le modèle est validé par l'expérimentation réelle, la simulation permet d'effectuer en vitesse accélérée de nombreuses expériences, et ce en contrôlant très précisément chacun des paramètres. Deuxièmement, si le modèle est incomplet ou insuffisant, la simulation permet de tester des hypothèses pour en extraire celles se rapprochant le plus de la réalité. Dans ce cas, elle participe à la mise au point du modèle. La simulation peut s'effectuer sur une maquette ou bien, depuis l'avènement de l'informatique, sur un ordinateur grâce à un modèle numérique. De nombreux domaines de la recherche et de l'industrie font appel à la simulation, soit pour le développement de modèles, soit pour la mise au point de produits ou la prévision de phénomènes complexes. L'aéronautique, l'automobile, l'économie, la chimie, la météorologie, l'astrophysique, la cosmologie, la physique nucléaire ou encore la biologie en font partie.

L'expérimentation in-vitro, constitue pour la biologie la forme la plus répandue de simulation. Des cellules sont prélevées chez une personne, puis sont étudiées à l'extérieur du corps humain. L'immunologie comme l'hématologie en sont de grandes consommatrices.

C'est en 1966 que le premier modèle mathématique décrivant un phénomène immunitaire voit le jour [HEG66]. Cette description formelle, à base d'équations différentielles, est suffisamment simple pour être manipulée à l'aide de l'outil mathématique. Ainsi, par la résolution d'équations, le modèle peut être exploré et des solutions à différents problèmes trouvées. Il s'agissait de la première alternative à l'expérimentation in-vitro.

Un peu plus tard, vers 1970, les modèles immunitaires à base d'équations différentielles se sont complexifiés. Par exemple, c'est en 1974 que Jerne [JER74] décrit son modèle du réseau idiotypique. Plus précisément, sa théorie explique comment une réponse immunitaire en initie une autre dirigée non plus contre l'antigène, mais contre les anticorps de la précédente. Son modèle est hautement non linéaire et aucune solution analytique simple ne peut être trouvée. Le recours à la simulation numérique devient alors indispensable.

En parallèle, l'informatique évolue, tant du point de vue de la puissance de calcul que des langages de développement. Différents paradigmes apparaissent comme celui de vie artificielle, d'automate cellulaire, de

programmation par objet ou de système multi-agents. Il devient alors possible de modéliser et de simuler des mécanismes immunitaires autrement que par des équations différentielles, c'est à dire en ne pensant plus seulement aux influences entre populations de cellules.

Nous le voyons, l'informatique est un outil très intéressant pour la biologie. Nous sommes convaincus, et cette thèse tente de le démontrer, que l'étude du système immunitaire ou de la coagulation ainsi que la mise au point de médicaments peuvent se faire en partie à l'aide de l'ordinateur, c'est à dire in-silico, in-machina ou in-virtuo.

Inversement, la biologie a déjà donné naissance à plusieurs domaines de l'informatique. Les réseaux de neurones, l'algorithmique génétique, les systèmes à fourmis artificielles en sont la preuve. La section suivante introduit ces domaines afin de situer nos travaux sur l'apport de l'immunologie aux systèmes multi-agents.

### **1.2.2. Les mécanismes biologiques comme métaphore pour l'informatique**

La biologie a inspiré de nombreux et originaux développements en informatique. Nous en donnons ici un bref aperçu.

La neurologie est à la base des travaux sur les réseaux de neurones. Ces derniers permettent de classifier des données pour, par exemple, faire de la reconnaissance d'écriture et plus généralement de forme grâce à des capacités d'apprentissage et de généralisation [MUL95].

La génétique est à la source des algorithmes génétiques. Ainsi, les logiciels utilisant ces algorithmes possèdent des stratégies de sélection et de mutation pour optimiser leur fonctionnement. Une des applications possibles est l'optimisation de fonctions mathématiques [DEJ75] et plus généralement la résolution de problème d'optimisation où l'exhaustivité ne peut être atteinte pour des raisons d'explosion combinatoire et donc de temps de calcul prohibitifs.

Les sociétés d'insectes telles que les fourmilières apportent des solutions originales et adaptées à certains traitements informatiques où la recherche d'un chemin quasi-optimal est importante. C'est le cas dans le problème classique du voyageur de commerce [DOR96] ainsi que pour notre système multi-agents de traitement d'images [BAL97c]. Les entités actives composant le système déposent des phéromones artificielles renforçant la probabilité pour les autres entités d'utiliser un même chemin.

Le système immunitaire, avec sa capacité de distinguer le « soi » du « non soi », a permis de mettre au point des systèmes informatiques capables de détecter en leur sein les comportements anormaux de certains utilisateurs. Ainsi, un acte de piratage peut être extrait des utilisations normales pour donner l'alerte [FOR94] [FOR96].

L'approche individu-centré couramment utilisée en biologie, écologie ou éthologie a favorisé le développement de la programmation par agents. Un agent, comme un insecte, est une entité informatique dotée de capteurs, d'une capacité décisionnelle et de moyens d'action sur son environnement [DRO93].

De plus, ces domaines peuvent être couplés entre eux pour pallier à leurs insuffisances tout en réunissant leurs qualités. Les réseaux de neurones sont difficiles à formaliser, et définir leur structure en fonction d'un problème donné est avant tout réalisé de manière empirique. Grâce aux algorithmes génétiques il

est possible de trouver une solution intéressante pour la synthèse de réseaux de neurones [GRU99]. En ce qui concerne nos systèmes de traitement d'images, nous couplons l'approche multi-agents avec les systèmes à fourmis artificielles ainsi que les systèmes immunitaires artificiels. Chacun de ces trois domaines apporte une réponse simple à nos problèmes : la simplicité de l'approche locale multi-agents couplée à un renforcement des contours pour faire converger le système et une autorégulation des populations d'agents pour améliorer la qualité du traitement.

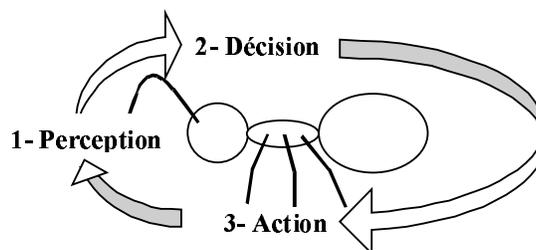
La section suivante développe le premier domaine lié directement à nos travaux, c'est à dire les systèmes multi-agents.

### 1.2.3. Systèmes multi-agents

Il existe dans la nature de nombreux systèmes collectifs capables d'accomplir des tâches difficiles dans des environnements dynamiques et variés, et cela 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].

Dans tous les cas, ce domaine privilégie l'approche locale. C'est à dire une approche où les décisions ne sont pas prises par un observateur global qui possède la synthèse du système et qui en manipule les composants, mais par chacun des composants. Ces composants, appelés agents (**Figure 1**), n'ont qu'une vision partielle de l'univers dans lequel ils évoluent. Chaque agent possède un cycle d'exécution pendant lequel il commence par percevoir son environnement à l'aide de capteurs, d'antennes ou de récepteurs. Ensuite, en fonction des informations provenant de l'environnement, en fonction de son état interne et bien entendu en fonction de son comportement, il prend une ou plusieurs décisions. Chaque décision modifie l'état interne de l'agent, son comportement ou sa morphologie. Une décision entraîne souvent l'utilisation d'un actionneur qui va modifier les caractéristiques de l'agent dans son environnement ou modifier directement son environnement. Par exemple les pattes d'une fourmi modifient la position de l'agent, ses mandibules changent le milieu en prenant ou en déposant un objet. Grâce à ses phéromones, la fourmi change le comportement de ses congénères mais aussi le sien.



**Figure 1** : cycle perception, décision, action d'un agent

Comparer un agent à une fourmi ou à une cellule suppose que nous parlions d'agents réactifs. Un agent ayant des capacités intellectuelles supérieures est appelé agent cognitif. La limite entre réactif et cognitif n'est pas clairement établie. Le critère le plus utilisé est celui de la représentation par l'agent de son environnement. Un agent est dit réactif s'il ne possède pas, ou s'il possède de façon rudimentaire une représentation de son environnement. A contrario, un agent est dit cognitif s'il est capable de se représenter son environnement et d'en faire une carte pour planifier ses actions. Les agents issus de nos travaux sont exclusivement réactifs car ils ne possèdent aucune représentation de leur environnement et sont incapables de planifier la moindre décision.

Malgré ces limitations, le collectif, c'est à dire l'ensemble des agents, a la possibilité de prendre des décisions sensées et ce, bien évidemment, jusqu'à une certaine limite. Par exemple, les fourmilières se construisent sans coordonnateur. De même, le système immunitaire est capable de défendre un organisme contre de nombreux facteurs pathogènes et ce sans l'aide du cerveau. Ainsi ces systèmes font preuve d'une très grande adaptabilité, stabilité et robustesse. Pour illustrer ces propos regardons à nouveau les sociétés de fourmis qui ont été capables de coloniser l'ensemble de la planète avec certes des mœurs différentes, mais avant tout avec des comportements de bases et des modes d'interaction similaires. La température au cœur de la fourmilière est d'une grande stabilité et la destruction d'une partie de l'édifice ne s'avère que temporaire. De plus, la perte d'une ou plusieurs fourmis ne remet aucunement en question la survie de la colonie.

En dépit de tous ces avantages, les systèmes multi-agents réactifs ne sont pas infailibles. Pour le système immunitaire, les cancers ou les maladies auto-immunes en sont la preuve et pour le système de la coagulation, l'hémophilie ou les thromboses le démontrent. Pour tous ces dysfonctionnements, les cellules prennent des décisions supposées assurer la pérennité de l'organisme alors qu'une observation extérieure montre tout le contraire. Etudier ces problèmes et savoir agir sur les systèmes pour les résoudre est l'objectif des sciences qui nous intéressent, à savoir l'immunologie et l'hématologie. La modélisation et la simulation informatique font parties des outils qu'emploie le biologiste dans sa recherche de traitements et qui seront, à n'en pas douter, de plus en plus utilisés.

D'un point de vue informatique, les systèmes multi-agents réactifs sont issus de la problématique de l'intelligence collective et de l'émergence de structures par interactions [PES97]. Le but est donc de créer des systèmes informatiques composés d'éléments logiciels simples ayant la capacité de résoudre un ou plusieurs problèmes donnés. 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]. Aucune des entités autonomes ne possède la solution aux problèmes ni la capacité de les résoudre. Seul le collectif peut, par l'intermédiaire des multiples interactions entretenues par les composants logiciels, mener à une solution. Cette rupture qualitative entre les capacités individuelles et le potentiel collectif est appelée émergence.

L'étude de cette émergence est délicate dans la mesure où la logique conventionnelle ne permet pas d'expliquer la rupture qualitative observée. Un certain nombre de travaux descriptifs [PES97] et théoriques [LAB97] ont été menés sans pour autant réussir à formaliser précisément le phénomène. Par contre, la caractérisation de l'émergence est possible. En effet, un changement qualitatif entraîne de fortes différences

dans le potentiel du collectif par rapport au potentiel individuel. Cela s'observe même si toutes les entités possèdent exactement les mêmes compétences. L'illustration la plus simple correspond à la simulation du tri du couvain chez les fourmis [DEN91]. Grâce à un seul et même comportement basique, une population de fourmis artificielles arrive à trier son couvain. Le couvain correspond dans la réalité comme dans la simulation, aux larves de fourmis qui sont différenciées en fonction de leur stade d'évolution. Ce qu'il faut noter avant tout, c'est que ce tri n'intervient que si le nombre de fourmis artificielles est suffisamment important. Autrement dit, une seule fourmi est incapable de trier alors que plusieurs savent le faire. Ici, les tas effectués par les fourmis permettent de caractériser le phénomène d'émergence. L'émergence est un des atouts de l'approche agent. Cependant, les systèmes où l'émergence est réellement utilisée restent marginaux. En effet, aucune règle de causalité évidente n'existant entre le comportement individuel et le comportement collectif, c'est souvent par tâtonnement ou par « chance » que cette propriété est utilisée.

D'autres atouts sont à mettre en avant en ce qui concerne la programmation multi-agents. D'une part, tout système composé d'entités autonomes se modélise naturellement par une approche agent. En général, les sociétés d'insectes [DRO93] [COZ95], de poissons [LAM98] ou de mammifères [MEC98] [PER98] sont privilégiées. C'est également le cas pour les systèmes multicellulaires. Effectivement, une cellule possède de nombreux récepteurs pour observer son environnement, sait prendre des décisions et détient la possibilité d'agir sur son milieu. De plus, un système multi-agents peut facilement intégrer de nouveaux agents en son sein sans avoir à refondre le système. Le ou les nouveaux arrivants sont tout naturellement intégrés à l'environnement des anciens. Cela est d'autant plus facile à faire que des langages orientés agents de haut niveau comme oRis [HAR97] [HAR99] résolvent la plupart des difficultés d'implémentation. De même, la suppression d'un agent ne pose pas de complication ni du point de vue du concepteur, ni du point de vue du système qui continue à traiter les problèmes à l'aide des agents restants.

Cependant, cette simplicité et cette robustesse ne doivent pas cacher les difficultés de la mise au point d'un système multi-agents. En effet, prévoir toutes les interactions possibles est souvent long mais indispensable pour déceler les éventuels problèmes d'implémentation. Distribuer les rôles se fait de manière empirique et faire des preuves sur ce type de système se révèle impossible à l'heure actuelle.

Nous venons de voir qu'un système multi-agents peut être naturel ou artificiel. Parfois, le système artificiel modélise et simule le système naturel. Pour bien comprendre le système artificiel, il faut d'abord comprendre le système naturel. Le système immunitaire et le système sanguin sont les objets de nos modèles et de nos simulations. Par conséquent pour bien les comprendre, une introduction en la matière s'avère indispensable.

### **1.3. Systèmes biologiques**

#### **1.3.1. Système immunitaire**

L'immunologie est un domaine qui cherche avant tout à comprendre comment l'organisme humain se protège face aux innombrables micro-organismes qui sont présents dans l'environnement. L'immunologie est également une science qui applique ses connaissances pour prévenir ou guérir de nombreuses maladies. Le

vaccin en est l'exemple le plus probant mais l'immunologie intervient aussi dans des disciplines comme l'allergie, l'inflammation, l'immunité anti-tumorale ou encore les greffes [SON95].

L'immunologie a pour objet d'étude le système immunitaire. Ce système composé d'organes, de cellules et de molécules assure le maintien de l'intégrité de l'organisme qu'il défend. Cette défense repose sur des concepts tels que la mémoire, la reconnaissance du « soi », l'apprentissage, l'autorégulation, la coopération et la spécificité.

Le père de l'immunologie moderne est sans conteste le français Louis Pasteur. Il publia ses premiers travaux en 1865-66. Il s'agissait alors d'une étude sur des maladies du vin et de la bière. Il utilisa également des bactéries et des virus affaiblis pour la vaccination des moutons. Cependant, la technique de la vaccination fut employée initialement par l'anglais Edward Jenner (1749-1822) sur un enfant de 8 ans.

Depuis la vaccination, cette science a réalisé de nombreux et rapides progrès. Les principales découvertes portent avant tout sur la manière dont le système immunitaire détecte le « non soi » et comment il élimine ou inactive ce « non soi ». Le « soi » est central en immunologie et c'est en 1960 que Burnet et Medawar obtiennent le Prix Nobel pour cette notion. Le « soi » correspond à l'individualité biologique d'un être vivant. C'est un peu comme si chaque cellule ou molécule appartenant à l'organisme possédait une carte d'identité. Le « non soi » correspond donc à tout corps étranger. La présence de « non soi » au sein de l'organisme entraîne une ou plusieurs réponses du système immunitaire spécifiquement dirigées contre l'intrus. Le système immunitaire est également capable d'éliminer des cellules du « soi » qui sont potentiellement dangereuses comme les cellules cancéreuses.

Ces deux champs d'investigation que sont la détection et l'élimination du « non soi » ou du « soi » endommagé, ont donné lieu à différentes découvertes ou théories. Concernant le paradigme défensif du système immunitaire, c'est en 1884 que Metchnikoff met en évidence la phagocytose<sup>1</sup>. Douze ans plus tard, en 1896, les anticorps, molécules essentielles à l'élimination des antigènes, sont découverts par Ehrlich. Le paradigme sélectif, indispensable pour bien cibler la destruction de l'antigène compte actuellement trois grandes découvertes. La première concerne l'étude, entre 1930 et 1940, de la formation des anticorps par Breinl et Haurowitz (1930) puis par Pauling (1940). Le principe de tolérance, nécessaire à la libre circulation des cellules immunitaires dans le corps, est développé par Burnet, Medawar, Billingham et Bend dès 1953. Et c'est en 1957 que Jerne et Burnet mettent en place la théorie de la sélection et de l'éducation thymique (des lymphocytes T) nécessaire pour éviter les maladies auto-immunes. Le système immunitaire peut aussi être vu comme un système cognitif dans lequel des cellules cohabitent et communiquent entre elles. En 1959 Gowans décrit la circulation des lymphocytes et trois ans plus tard Miller donne le rôle de l'organe thymus dans l'éducation thymique. La coopération entre cellules, indispensable pour entraîner des réponses immunitaires, est mise en évidence en 1970 par Mitchison et Miller. La théorie du réseau idiotypique impliquant une autorégulation des anticorps par les anticorps, est mise au point en 1974 par Jerne. La restriction allogénique, optimisant la coopération entre cellules, est établie en 1975 par Doherty et Zinkernagel.

Il n'est pas possible ni souhaitable dans ce document de présenter une liste exhaustive de tous les travaux en immunologie. Seuls les points essentiels à la bonne compréhension des chapitres suivants sont développés ici. Le lecteur désireux d'approfondir l'étude de l'histoire de l'immunologie peut se reporter à différents ouvrages [MOU95] [CRU99].

---

<sup>1</sup> Les termes biologiques les plus utilisés dans cette thèse sont définis dans le glossaire situé en annexe.

Le lymphocyte est la principale cellule de l'immunité. Il sait différencier le « soi » du « non soi ». Le système immunitaire en comporte environ  $2^{12}$ . Ces cellules circulent librement dans le sang et dans le système lymphatique. Malgré le fait qu'ils ne soient pas regroupés en un lieu bien précis mais répartis dans tout le corps, les lymphocytes coopèrent entre eux. Cette coopération inclut aussi d'autres cellules qui ont pour objectif de présenter aux lymphocytes tout corps étranger ou défaillant. Ces donneurs d'alerte sont des macrophages (monocytes), des cellules dendritiques ou encore des leucocytes dendritiques. Leur nom générique est cellule présentant l'antigène (CPA).

Généralement, l'essentiel de la coopération s'effectue à l'intérieur des ganglions lymphatiques et de la rate. En effet, ces organes possèdent des follicules lymphoïdes, c'est à dire un regroupement de nombreux lymphocytes sous forme d'agrégats. En raison de la forte concentration en cellules, les contacts membranaires, donc les coopérations, sont facilités. C'est pourquoi la plupart des réponses immunitaires sont initiées dans ces organes.

L'ensemble des cellules immunocompétentes est produit par la moelle osseuse. Cette dernière se situe dans certains os. Outre sa fonction de production, elle partage avec le thymus la fonction d'apprentissage du « soi » et du « non soi » des deux grandes familles de lymphocytes. Plus précisément, les lymphocytes T sont les effecteurs de l'immunité cellulaire et les lymphocytes B ceux de l'immunité humorale. L'immunité cellulaire a pour objectif l'élimination des cellules de l'organisme infectées par un agent pathogène. De façon complémentaire, l'immunité humorale entraîne la production de molécules capables de se lier spécifiquement à un corps étranger pour en annihiler l'action ou en faciliter la destruction. Ces molécules sont appelées anticorps et le corps étranger antigène.

La réponse immune est d'autant plus efficace que l'antigène est précisément reconnu. Sans cette reconnaissance, il n'y a pas de réponse spécifique possible. Afin d'imager nos propos, supposons qu'un antigène possède une serrure et que les anticorps portent des clés. Lorsque la bonne clé rencontre la bonne serrure, l'antigène devient incapable d'agir. Le système immunitaire doit donc posséder un trousseau avec une multitude de clés et se servir de celle qui est la mieux adaptée. Les clés, ou plutôt les molécules à forme variable sont générées aléatoirement à la surface des lymphocytes puis sélectionnées en fonction de leur utilité. Pendant leur séjour dans la moelle osseuse ou le thymus, les lymphocytes se voient présenter des molécules appartenant au « soi ». Si la liaison entre les molécules à forme variable des lymphocytes avec celles des molécules du « soi » est possible, le lymphocyte se détruit. Cette autodestruction, aussi appelée apoptose, permet l'élimination des cellules dangereuses pour l'organisme car auto-immunes. Cette phase d'apprentissage est appelée sélection négative, car seules les cellules ne réagissant pas sont conservées. De manière complémentaire, les lymphocytes incapables de réagir avec les molécules du « soi » sont éliminés. En effet, l'antigène est toujours présenté couplé avec une molécule du « soi ». L'absence de liaison possible avec le « soi » assure donc de son inutilité. Cette étape de l'apprentissage est appelée sélection positive, car seules les cellules pouvant réagir un minimum avec le « soi » sont conservées. Le système immunitaire est capable de reconnaître plusieurs millions de configurations moléculaires distinctes [GEN93a].

La quantité d'antigènes étant généralement très importante, il est nécessaire que les anticorps spécifiques soient produits en grand nombre. Pour ce faire, les lymphocytes ayant reconnu l'antigène ont la possibilité de se cloner. Ainsi, seuls les lymphocytes activés prolifèrent. Cette sélection clonale permet au

système immunitaire de générer la réponse la plus efficace contre l'antigène, et seulement celle-ci. Le processus de prolifération est possible grâce à une sous-classe des lymphocytes T, les lymphocytes T CD4. Ces derniers génèrent des messagers moléculaires appelés interleukines qui vont donner l'ordre aux lymphocytes activés de se multiplier.

Les interleukines servent aussi de signaux de différenciation pour les lymphocytes. Nous avons vu que les lymphocytes B sont impliqués dans la réponse humorale. Initialement, ces cellules ne peuvent pas générer d'anticorps. Elles doivent d'abord se différencier, c'est à dire se transformer en plasmocytes. Ce signal est donné par des interleukines. Ainsi les cellules activées passent d'un stade de maturité à un autre. Le lymphocyte B différencié en plasmocyte devient par-là même une véritable usine à anticorps.

La détection de l'agent pathogène par les cellules présentant l'antigène, l'apprentissage du « soi » puis la montée en puissance de la défense immunitaire, jusqu'à la production d'anticorps dirigés contre l'antigène ou la génération de lymphocytes ciblant les cellules infectées représentent les connaissances élémentaires de l'immunologie. Ce mémoire de thèse n'a pas vocation à remplacer les nombreux ouvrages de référence sur l'immunologie. Le lecteur pourra se reporter à différents documents. De l'aide mémoire [MAL95], à des ouvrages plus complets [JAN97] [DAR97] en passant par les ouvrages d'initiation [BEN96] et sans oublier les revues spécialisées comme le Journal of Theoretical Biology ou l'European Journal of Immunology, il est possible de survoler comme d'approfondir n'importe quel domaine de l'immunologie actuelle. Malgré la quantité importante d'informations d'ores et déjà répertoriée, l'immunologie reste une science en pleine effervescence. La recherche apportera encore de nombreuses réponses et celles-ci réjouiront encore, à n'en pas douter, les informaticiens.

Passons maintenant au deuxième domaine biologique se rapportant à nos modèles et à nos simulations, à savoir, l'hématologie.

### **1.3.2. Système sanguin**

L'hématologie est la science du sang. Le sang transporte de nombreuses cellules et molécules à rôles multiples comme les globules rouges transportant l'oxygène, des cellules du maintien de l'intégrité vasculaire, des molécules d'éléments nutritifs ou encore des composants du système immunitaire. L'hématologie se préoccupe aussi des organes qui créent ou qui éliminent les cellules et les molécules du sang. Tous les éléments composant le sang ne font pas partie de son champ d'investigation. L'urée, le sucre ou les chlorures par exemple, en sont exclus. Le premier traité d'hématologie, écrit par Gabriel Andral en 1843 porte le titre d' « Essai d'hématologie pathologique » [EUa]. Depuis cette date, l'hématologie n'a cessé d'être présente sur le devant de la scène scientifique avec notamment la naissance de la pathologie moléculaire, la grande victoire de la transfusion sanguine, la recherche sur les leucémies, l'hémophilie, les greffes ou encore l'étude des plaquettes sanguines dans les thromboses.

Etant donnée l'étendue des champs d'application, nous nous limitons à la description d'un seul type de travaux tout en sachant que d'autres sont aussi modélisables et simulables grâce à notre approche.

Le sang circule en circuit fermé et avec une pression relativement élevée. Des fuites peuvent apparaître, entraînant des hémorragies. Des caillots parfois se forment, bloquant ainsi la circulation. Le terme d'hémostase désigne les processus mis en œuvre par le système sanguin pour colmater les fuites et rétablir la

circulation sanguine. L'hémostase se divise en trois étapes. L'hémostase primaire dure de 3 à 5 minutes pendant lesquelles des cellules, appelées plaquettes, se regroupent en un agrégat pour stopper l'hémorragie. La coagulation plasmatique, d'une durée de 5 à 10 minutes, consolide l'agrégat ou thrombus plaquettaire, grâce à la formation de molécules appelées fibrine. La fibrinolyse est la troisième étape de l'hémostase. En 48 à 72 heures, le caillot formé par les plaquettes et les molécules les cimentant est dégradé. Le sang circule à nouveau normalement.

Les deux premières étapes de l'hémostase sont regroupées sous le nom plus courant de coagulation. Cette coagulation, pour être efficace doit se produire précisément à l'endroit où se trouve la brèche, avoir la bonne taille et être d'une durée suffisante pour que s'opère la réparation du vaisseau sanguin mais pas trop longue pour ne pas perturber la circulation [MAS98].

Les pathologies liées à la coagulation et à la fibrinolyse font suite à l'excès de l'une ou de l'autre. Des hémorragies apparaissent par hypocoagulabilité ou hyperfibrinolyse. Inversement, des thromboses surviennent à cause d'hypercoagulabilité ou d'hypofibrinolyse. Connaître l'hémostase permet de prévenir et de traiter des maladies comme l'hémophilie ou les thromboses. D'une façon plus large, de nombreux domaines d'étude profitent de cette connaissance comme par exemple ceux sur l'artériosclérose ou la formation de métastases cancéreuses.

Une bonne compréhension des simulations présentées dans cette thèse nécessite une étude plus précise de la phase de coagulation. C'est pourquoi nous détaillons ci-après la formation d'un thrombus plaquettaire, c'est à dire la formation d'un caillot réparant une lésion sur une veine.

Une brèche dans un vaisseau sanguin découvre un certain nombre de molécules et de cellules qui normalement sont cachées par l'endothélium, la couche supérieure de la veine. La paroi d'une veine est composée de cellules dites endothéliales. Les éléments se trouvant en dessous portent le nom de sous-endothélium. Les plaquettes circulant dans le sang sont attirées par les cellules et les molécules du sous-endothélium et viennent s'agglutiner et s'activer à leur contact. Comme activateur et attracteur des plaquettes, nous trouvons des molécules tels le facteur Willebrand ou le collagène. Une autre molécule, le facteur tissulaire se trouve à la surface de cellules appelées fibroblastes. Ce facteur tissulaire, présent dans le sous-endothélium, est à l'origine d'une cascade d'événements qui amplifie de manière considérable la coagulation. En effet, les molécules de type facteur VII circulant dans le sang sont activées par le facteur tissulaire. En tout, c'est plus de douze types de facteurs qui entrent en jeu avec de multiples effets d'amplifications et de régulation. Ainsi, le fibrinogène circulant se voit activé pour devenir la molécule qui maintient fermement le thrombus plaquettaire, c'est à dire la fibrine.

Face à une telle complexité, en hématologie comme en immunologie, il est difficile pour l'esprit humain de déterminer précisément l'influence d'un facteur sur un autre ou d'une famille de cellules sur une réponse immunitaire. La puissance de calcul de l'ordinateur permet d'observer ces influences. De plus, un simple algorithme permet à l'inverse, de déterminer les causes les plus probables d'un dysfonctionnement et même de déterminer un éventuel traitement en repérant le levier biologique sur lequel jouer. La section suivante aborde l'intérêt de modéliser et de simuler des phénomènes hématologiques et immunitaires par des agents informatiques.

## **1.4. Intérêts mutuels**

### **1.4.1. Systèmes multi-agents pour l'immunologie et l'hématologie**

L'approche multi-agents est particulièrement adaptée à la modélisation et à la simulation de phénomènes immunitaires et hématologiques pour diverses raisons. Les notions d'environnement, d'entités autonomes, de distribution spatiale, de répartition de rôles, d'interaction, de coopération, de comportements individuels ou collectifs et de récepteurs sont essentielles pour ces trois domaines. Penser immunologie ou hématologie, c'est parfois penser multi-agents. Penser multi-agents, c'est penser modélisation et simulation. Ces similarités font donc de l'approche multi-agents le pont naturel entre le monde de la biologie et celui de la simulation informatique.

Développer un modèle agent de cellules et de molécules, penser un environnement de type fluide et concevoir les briques logicielles de base sont l'objectif essentiel de la première partie de cette thèse. Ces développements permettent un rapprochement entre, d'un côté les systèmes multi-agents et de l'autre l'immunologie et l'hématologie.

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 simple possible pour les biologistes tout en reproduisant 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.

### **1.4.2. Immunologie pour les systèmes multi-agents**

Le système immunitaire est un vaste système entièrement distribué composé de cellules, de molécules et d'un ensemble d'organes à rôles multiples. L'objectif premier du système immunitaire est de différencier le « soi » du « non soi ». Le « soi » correspond à l'identité biologique d'un individu. Ce système de défense est capable de détecter un virus, une bactérie et plus généralement tout corps étranger. Cette capacité de différenciation permet à l'individu de répondre aux attaques d'agents éventuellement pathogènes, c'est à dire nocifs. Cette différenciation met en jeu de très nombreux phénomènes. Les énoncer tous n'est pas possible. Nous développons ici ceux ayant un rôle évident de régulation, comme les sélections négatives et positives, l'expansion clonale, l'activation, la différenciation ou encore l'apoptose [BOR98].

Ces phénomènes répartis dans tout l'organisme mettent en jeu des mécanismes locaux, c'est à dire à l'échelle de la cellule ou de la molécule. Le système immunitaire étant fortement distribué par nature, cela en fait une métaphore utile pour le développement d'algorithmes basés sur la programmation multi-agents. En effet, l'abstraction nécessaire pour passer du principe immunitaire au programme multi-agents est faible.

L'exemple le plus immédiat est celui de l'analogie agent - cellule. Un agent peut être vu comme une cellule car il possède des récepteurs, pour capter son environnement, il peut modifier ce même environnement et a un comportement propre. Plus précisément, ce comportement dépend de l'état interne de l'agent ainsi que des informations provenant de l'environnement. Le but essentiel du domaine du multi-agents est le développement d'applications composées d'entités logicielles autonomes, capables de percevoir leur environnement, d'agir sur ce même environnement et de coopérer pour l'accomplissement d'un but commun. Un seul agent n'ayant généralement pas toutes les compétences nécessaires, c'est de l'ensemble des entités

qu'émerge une solution permettant de réaliser les objectifs souhaités. Le fait d'utiliser des comportements immunitaires permet premièrement d'organiser la société des agents en distribuant des rôles précis à chaque population. Deuxièmement, ils les rendent capables de s'adapter à leur environnement comme peut le faire le système immunitaire. Troisièmement, et c'est le point essentiel de nos travaux, ces comportements autorisent l'autorégulation des populations d'agents et cela en fonction du travail à effectuer. Après ces quelques pages introduisant à la fois le contexte dans lequel nos travaux s'insèrent et notre approche, nous poursuivons par l'étude approfondie de notre modèle multi-agents pour l'immunologie et l'hématologie.

## Chapitre 2

# **Les systèmes multi-agents pour l'immunologie et l'hématologie**



## 2. Les systèmes multi-agents pour l'immunologie et l'hématologie

Il existe de nombreuses théories [COE92] [DAS97] et modèles mathématiques [DAS96] [DEA97] pour expliquer les phénomènes immunologiques. De plus en plus de modèles informatiques [DEB92a] [DEB92b] sont développés pour simuler différentes parties du système immunitaire. Ces approches incluent des modèles à base d'équations différentielles [PER95], stochastiques [BER96] ou d'automates cellulaires [CEL92b] [AGA93]. Nous commençons par comparer l'approche par équations différentielles (continue) avec l'approche par agents (discrète), proche de la programmation par automate cellulaire. Nous poursuivons par l'étude des systèmes basés sur les automates cellulaires afin d'en montrer les réalisations mais aussi les limitations. Finalement, nous présentons la solution multi-agents que nous préconisons pour faire face aux différentes difficultés dues aux approches citées plus haut.

### 2.1. Comparaison des approches discrètes et continues

Cette section a pour objectif de comparer les approches discrètes (automate cellulaire, agent) avec la forme la plus répandue de modélisation continue, c'est à dire les équations différentielles.

Les mécanismes immunitaires sont modélisés à l'aide d'équations différentielles depuis 1966 [HEG66]. Ce type de modélisation est actuellement largement répandu. Il comporte deux avantages essentiels. Premièrement, l'approche est formalisée. En effet, une équation mathématique est universellement compréhensible, des solutions analytiques peuvent être trouvées et si ce n'est pas le cas, des simulations numériques peuvent être effectuées. Deuxièmement, un système d'équations différentielles permet de décrire l'évolution d'une population de cellules (**Équation 1**) [PER95] ou de nombreux types d'interactions entre plusieurs populations de cellules.

---

$$\frac{dB_i}{dt} = m + B_i(p \cdot f(h_i) - d_B)$$

Avec  $i$  l'indice de la population considérée (un même type clonal),

$m$  l'influx de lymphocytes B provenant de la moelle osseuse,

$p$  le taux de division des lymphocytes activés,

$d$  caractérise le taux de mortalité des cellules

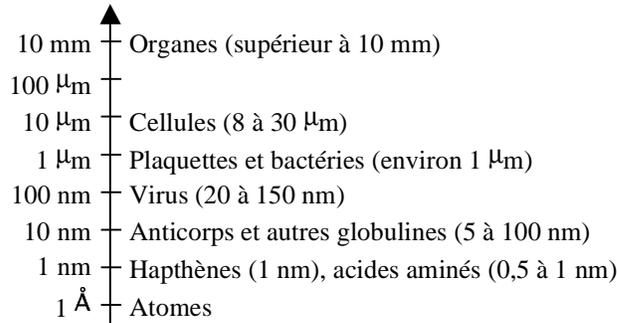
et  $f(h_i)$  détermine l'intensité de stimulation d'une cellule en fonction de la force d'interaction avec l'antigène.

**Équation 1** : *dynamique d'une population de lymphocytes B*

---

Cependant, cette approche possède ses limites. En effet, les premières difficultés surviennent lorsqu'il s'agit d'introduire de nouvelles populations ou d'améliorer le modèle à base d'équations différentielles. En effet, le théoricien doit généralement modifier la plupart des équations. Cela montre la faible modularité de cette approche. Or, la quantité d'information en provenance des travaux des biologistes est énorme. Cela signifie que pour être pertinent dans la durée, un modèle doit pouvoir évoluer en fonction des nouvelles données disponibles. De plus, ces données correspondent souvent à des informations d'échelles différentes

(Figure 2) et sont décrites non pas à l'aide d'équations, mais grâce au langage naturel, à des schémas comportementaux ou encore à l'aide de modèles systémiques. Dans le cadre de l'hématologie ou de l'immunologie, l'information peut décrire des interactions entre populations de cellules mais aussi une communication entre deux cellules, un comportement ou bien la transmission de signaux au cœur même de la cellule. Les travaux et les descriptions qui en sont faites sont extrêmement hétérogènes. Or, la modélisation par équations différentielles n'est pas naturellement tournée vers la description des interactions à un niveau inférieur à celui des populations.



**Figure 2 :** *échelle des entités présentes au sein d'un organisme vivant*

En outre, la description formelle donnée par les équations ne doit pas cacher le problème de leur résolution. Plus précisément, même si le modèle est simple et ne comporte que peu d'équations, la résolution à l'aide de l'outil mathématique s'avère souvent impossible. Trouver une solution relève alors de la simulation numérique.

Finalement, l'approche par équations différentielles est une modélisation de haute abstraction. Cela signifie que le sens biologique est souvent perdu. En effet, manipuler un système de vingt équations différentielles comportant de nombreux paramètres n'est certainement pas des plus naturels ni des plus aisés.

Nombre de ces défauts sont en partie supprimés par l'approche agent. En effet, un des principaux atouts de la modélisation multi-agents réside dans sa modularité et son incrementalité. La modularité autorise un ajout ou un retrait aisé d'un ou plusieurs agents. L'incrémentalité signifie que le théoricien peut facilement améliorer, affiner les agents qui composent son système.

Dans une approche multi-agents, le comportement de chacun des agents est décrit par un algorithme. Par conséquent, le système est plus précis et mieux détaillé qu'une description plus globale incluant toute une population. De plus, la modélisation par système multi-agents est plus réaliste que l'approche équations différentielles. En effet, il existe une grande analogie entre cette modélisation et le système immunitaire ou de l'hémostase. Autrement dit, l'abstraction nécessaire est minimisée.

Malheureusement, chacun des avantages cités ci-dessus possède des inconvénients. La modularité de la modélisation agent cache une absence totale de formalisme, c'est à dire l'impossibilité de faire des démonstrations mathématiques. Donc, seule la simulation peut apporter des solutions et, pour le moment, trouver une solution analytique à partir de la simple description d'un système multi-agents relève de l'utopie. La description « individu-centré » implique une augmentation conséquente du nombre de paramètres par rapport à une description par équations différentielles qui reste plus naturellement au niveau des populations.

Ce qui n'était pour l'approche population qu'un paramètre, se voit éclaté en plusieurs sous-paramètres. Il est alors plus difficile de contrôler le système. De plus, tous les paramètres nécessaires à la description de l'agent ne sont pas connus. Pour finir, la simulation par agents demande de grandes puissances de calcul du fait que chaque entité, et non pas la population à laquelle elle appartient, doit pouvoir s'exprimer dans son environnement. Le **Tableau 1** compare les deux approches.

Il apparaît donc clairement que le choix entre modèle par équations différentielles ou modèle par agents, doit se faire en fonction du problème à modéliser, au cas par cas. Il nous semble cependant que face à des données biologiques hétérogènes et à échelles multiples, des systèmes multi-modèles sont à préférer à une approche strictement équation différentielle ou agents. Il est en effet possible de coupler une approche agent avec une approche par équations différentielles.

<b>Modélisation par équations différentielles</b>	<b>Modélisation par agents</b>
<i>Synthétique</i>	De nombreux paramètres
<i>Résolution mathématique</i>	Important besoins de calcul
<i>Formalisée</i>	Non formalisée
Loin de la biologie, abstraite	<i>Proche de la biologie</i>
Peu modulaire et peu incrémental	<i>Modulaire et incrémentale</i>
Description au niveau des populations	<i>Description au niveau de l'entité (cellule, molécule...)</i>

**Tableau 1 :** comparaison des approches agents et équations différentielles

Légende : *Avantage*, inconvénient.

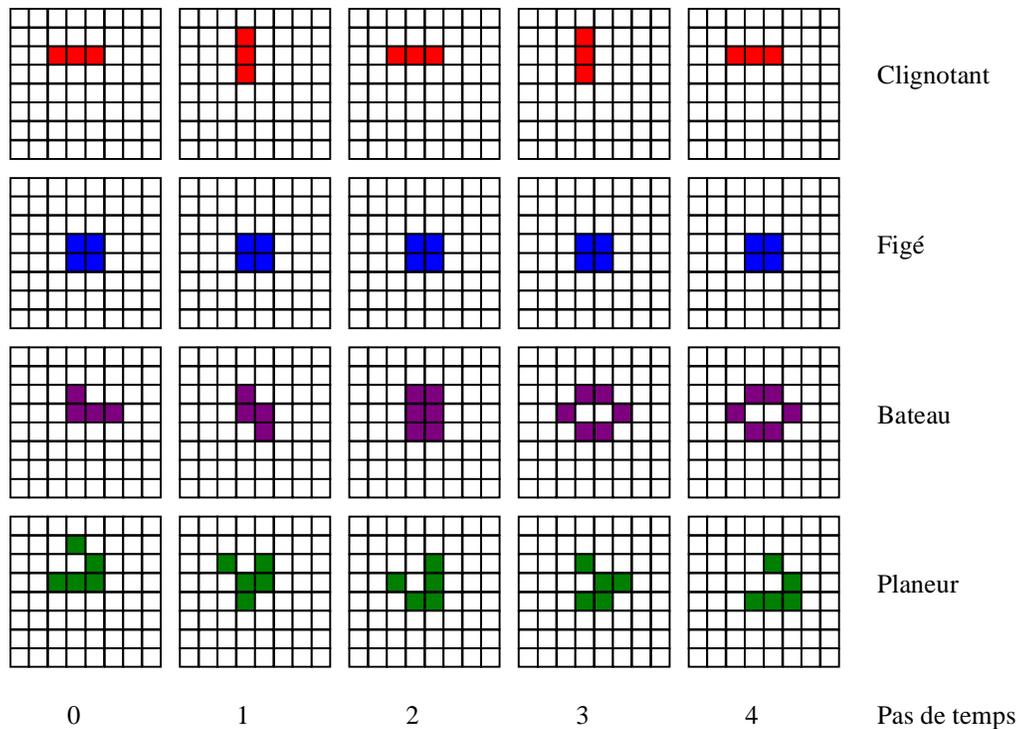
## **2.2. Automates cellulaires : réalisations et limitations**

L'essor : 1950 - 1990

Dans son article de 1952 « Les bases chimiques de la morphogénèse », Turing propose une théorie mathématique de l'interaction entre cellules via des substances chimiques [TUR52]. Il montre que son système peut exprimer des états stables et le propose comme un mécanisme possible du développement de configuration cellulaire (organisme multi-cellulaires) en formation. Ce modèle est basé sur des équations de type réaction-diffusion et a donné lieu à des développements comme ceux de Meinhardt [MEI82] sur la formation de patterns biologiques, de Lin [LIN88] sur le chimiotactisme, de Bard [BAR81] sur la génération de fourrure de zèbre, de Murray [MUR81] sur la formation de pattern dans les ailes de papillons ou de De Boer [DEB89] sur la division cellulaire. Avant d'aller plus loin, précisons le fonctionnement d'un automate cellulaire sur un exemple simple mais très riche.

Un automate cellulaire est représenté dans l'espace par une grille qui supporte des marques. Ces dernières évoluent grâce à des règles simples. L'automate cellulaire le plus connu reste sans conteste celui du jeu de la vie. Pour celui-ci, seules deux règles sont présentes. Tout d'abord, chaque case possédant une marque restera présente si deux ou trois des cases voisines contiennent aussi des marques. La seconde règle est que si une case vide a trois cases voisines marquées, elle deviendra à son tour marquée. Toutes les cases de la grille sont soumises à tour de rôle à ces deux règles, et le résultat devient alors la nouvelle grille. Cela constitue un pas de temps (un cycle de simulation). Cette opération est répétée autant de fois que nécessaire pour observer les évolutions de la configuration de la grille (pattern). Ce jeu est très riche en pattern intéressants. Nous en

montrons quatre des plus simples (**Figure 3**). Chaque pattern semble avoir sa vie propre et des noms comme bateau, feu clignotant ou planeur leur sont généralement attribués.



**Figure 3** : *exemples de patterns dans le jeu de la vie*

Les cases ne peuvent prendre que deux valeurs : 0 pour une case vide et 1 pour une case marquée.

Le jeu de la vie est l'ancêtre du tout premier automate cellulaire utilisé en immunologie. Ce dernier est également booléen. Il a été développé par Kaufman en 1985 [KAU95]. Les différentes populations cellulaires ainsi que leur interactions sont représentées par des valeurs booléennes qui en indiquent la présence ou l'absence. Cette modélisation bien que simplificatrice permettait déjà d'envisager d'autres applications plus complètes basées sur les automates cellulaires.

L'aspect chimique n'est pas le seul à entrer en compte dans les mécanismes biologiques inter-cellulaire et moléculaire. De nombreux phénomènes mécaniques comme la déformation de la membrane des cellules, l'agglutination de plusieurs cellules ou les liaisons inter-moléculaire sont essentiels.

Dans « Les bases mécaniques de la morphogénèse », Odell [ODE81] utilise une modélisation de la membrane cellulaire constituée de plusieurs ressorts de raideurs et de tailles différents. Ce modèle a pour but d'observer l'influence de l'aspect mécanique des interactions entre cellules sur la formation du tube neural. Des travaux plus récents incluent même l'utilisation de signaux chimiques dans ce modèle [OST90]. Les automates cellulaires n'ont pas la possibilité d'inclure aisément de telles modélisations qui pourtant sont souvent importantes.

Il n'en reste pas moins que sans l'aspect mécanique et grâce au développement en parallèle des modèles chimiques et de l'informatique il devient possible dès le début des années 1990 de modéliser finement de nombreux phénomènes cellulaires et moléculaires.

La puissance des ordinateurs évoluant, il a été rapidement possible d'intégrer au sein de systèmes informatiques des modèles immunologiques divers. Il existe des travaux sur les interactions entre cellules [HOG89] et sur la dynamique du système immunitaire [WEI90] [NEU91] par automate cellulaire mais nous devons les développements les plus conséquents à Steward et Varela [STE91] pour leur automate cellulaire dédié au réseau idiotypique et à Seiden et Celada [CEL92a] pour leur automate cellulaire dédié à la réponse humorale. Nous étudierons donc ces deux systèmes avant d'aborder l'approche chimico-mécanique au travers des travaux de Fleischer [FLE94] sur la formation d'organismes multi-cellulaires.

**« Randomness and Pattern Scale in the Immune Network » par Rob J. de Boer et al. [BOE93].**

Cet article présente un automate cellulaire binaire dont l'objectif est de vérifier que dans le système immunitaire de l'être humain, seulement 10 à 20% des lymphocytes sont fonctionnellement connectés au réseau idiotypique. L'automate utilisé est basé sur celui de Steward et Varela cité plus haut. Il s'agit d'une modélisation dans laquelle chaque case représente un clone de lymphocyte. Il existe deux grilles mises en correspondance : une contenant les molécules à charges positives et l'autre les molécules à charges négatives (récepteurs complémentaires). Il leur est possible de représenter le contenu de ces deux grilles simultanément en utilisant des couleurs : rouge pour la présence d'un clone dans la grille positive, vert dans la grille négative, blanc pour les deux et noir pour aucune des deux. La capacité que possède une zone de la grille à entraîner une réponse immunitaire est une fonction croissante du nombre de clones présents. L'absence d'un clone est liée à une réactivité soit trop forte, soit trop faible. A la suite de plusieurs cycles de simulation, des structures stables apparaissent dans la grille et vérifient bien que le taux de lymphocytes connectés au réseau idiotypique est aux alentours de 10 à 20%.

Cet automate est très intéressant pour l'étude de l'évolution des populations clonales de lymphocytes au sein du réseau idiotypique en cours de formation ou bien lors de l'intrusion d'un antigène. Cependant, il s'agit d'une modélisation qui reste au niveau des populations et donc ne prend pas en compte la diversité des phénomènes intercellulaires et moléculaires locaux. Il est, par exemple, difficilement possible d'intégrer un nouveau type d'entité si celle-ci ne s'intègre pas dans les notions de grille à molécules positives ou négatives. De même, si le comportement d'un antigène est complexe comme celui du virus du sida (VIH), il est nécessaire de passer par une phase d'abstraction non-triviale. Le cas le plus évident est celui des deux principales stratégies employées par le VIH pour échapper au système de défense immunitaire :

- une forte mutation qui est modélisable directement par cet automate,
- la capacité de se « cacher » dans les lymphocytes qui nécessite un remaniement de l'automate.

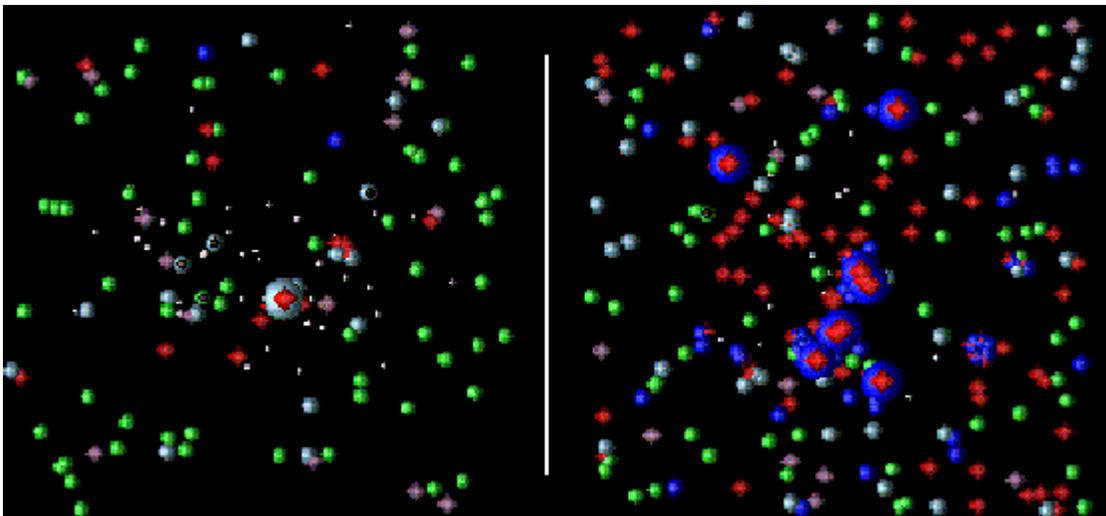
Il s'agit donc d'un modèle spécialisé ne permettant pas une grande diversité d'applications malgré le fait qu'il joue parfaitement son rôle dans les modèles de type réseau idiotypique. Il est aussi important de noter la grande originalité de ce modèle avec à la base une approche plus passionnante appelée « espace des formes » qui est actuellement approfondie par l'équipe de S. Forrest [SMI97].

**[CEL92b].**

F. Celada et P. Seiden développent depuis 1992 un simulateur (ImmSim) permettant d'étudier la réponse humorale. Le but de cet automate cellulaire est de reproduire des phénomènes immunitaires se produisant au sein des ganglions lymphatiques. Il se compose d'un ensemble de cases disposées en un damier bidimensionnel. Chaque case peut prendre différentes « valeurs » en fonction de ce qu'elle représente (**Figure 4**). Il peut s'agir de la représentation d'une molécule ou d'une cellule. Les cellules actuellement modélisées sont les lymphocytes B, les lymphocytes B mémoire, les plasmocytes, les lymphocytes T et les cellules présentant l'antigène. Les molécules modélisées sont les molécules d'antigène et d'anticorps. Chaque cellule possède un récepteur qui est représenté par une chaîne de caractères binaires permettant une diversité du répertoire moléculaire modélisé. Ce modèle permet aisément d'ajouter ou de retirer des entités ou encore de modifier les paramètres. Chacune des entités est initialement placée au hasard sur la grille. Ensuite, les interactions entre entités voisines sont évaluées (les interactions sont probabilistes et dépendent de l'adéquation des deux récepteurs mis en jeu). Ensuite, les interactions deviennent possibles seulement pour les entités se trouvant sur la même case (il s'agit d'une modification des règles des automates cellulaires : ici une case change d'état en fonction des entités qu'elle contient). Finalement, les entités peuvent se déplacer de case en case. Cette séquence est répétée autant de fois que nécessaire.

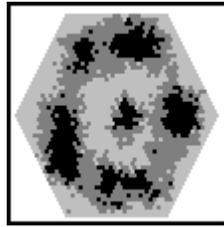
Ce système est plus général que le précédent tout en réduisant l'abstraction nécessaire à l'implémentation. Cependant, il n'intègre aucunement des notions immunologiques comme l'agglutination, la liaison intermoléculaire et ne permet pas l'ajout d'organe (même s'il possède une fonction thymus pour la sélection des lymphocytes T) ni une modélisation poussée du comportement des entités. L'aspect mécanique est quant à lui totalement absent.

Le simulateur de Celada et Seiden a été utilisé en 1997 pour vérifier une théorie sur le paradoxe du facteur rhumatoïde [STE97]. La simulation corrobore la théorie selon laquelle le facteur rhumatoïde est auto-régulé sans qu'il soit nécessaire d'ajouter un élément nouveau dans le système immunitaire.



**Figure 4 :** *simulation de réponse humorale (lymphocytes B en bleu, T en rouge, macrophages en vert et antigènes en blanc) [CEL92a]*

Une approche similaire est réalisée par Pankaj Agarwal de l'université de New York [AGA95a] à l'aide d'un langage de programmation couplé à un automate cellulaire (CPL - Cell Programming Language) (**Figure 5**).



**Figure 5 :** *simulation de la différenciation cellulaire à l'aide du langage CPL [AGA95a]*

Ces modèles ont été employés aussi pour l'agrégation cellulaire [AGA94], la ségrégation cellulaire due aux différences d'adhésion [AGA95b], la sélection des lymphocytes T dans le thymus [MOR95] ou encore l'expansion clonale [BEZ97].

Ces approches basées sur des automates cellulaires possèdent des principes communs. Reprenons leurs caractéristiques essentielles.

D'une part, l'environnement bidimensionnel est découpé en cases (carrées ou hexagonales) sur lesquelles sont placés des représentants de cellules ou de molécules. Chacun de ces représentants possède son propre programme qui consiste en un ensemble d'états possibles. Dans chaque état, des règles sont spécifiées pour déterminer les propriétés des cellules (état, mobilité, concentration de diverses molécules...). Les différents états de la cellule représentent les différentes phases de la vie de la cellule. Le modèle de simulation est à temps discret, c'est à dire qu'à chaque pas de temps, chaque cellule exécute toutes les instructions correspondant à son état présent. Toutes les cellules sont supposées vivre en parallèle mais il ne s'agit que d'une approximation due au faible intervalle de temps entre deux exécutions. Les cellules sont bidimensionnelles, possèdent une position et un certain nombre de cases voisines. Le contenu des cases voisines est à la base des communications intercellulaires. Les caractéristiques à détailler pour ces approches sont :

- la position et la forme des cellules,
- les concentrations des molécules, et leurs équations de diffusion,
- la direction et la vitesse de déplacement des cellules,
- les taux de croissance et de division cellulaire,
- la différenciation cellulaire, c'est à dire l'évolution du comportement des cellules au cours de leur vie.

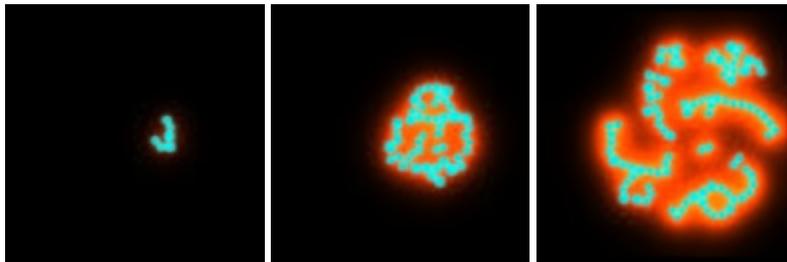
L'approche par automate cellulaire est encore à l'heure actuelle la plus employée mais se voit complétée par des systèmes prenant de plus en plus en compte l'aspect mécanique des cellules.

**« A Simulation Testbed for the Study of Multicellular Development: the Multiple Mechanisms of Morphogenesis », Kurt Fleisher et Alan Barr [FLE94].**

Cet article décrit un simulateur basé pour moitié seulement sur un automate cellulaire. Le modèle cellulaire employé est « individu-centré » avec un environnement bidimensionnel continu alors que

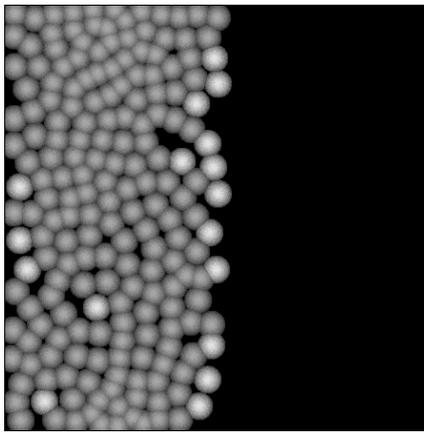
l'environnement moléculaire est modélisé par un automate cellulaire. Ce simulateur est développé pour observer le développement d'organismes multi-cellulaires (**Figure 6**). Il prend en compte à la fois les aspects chimique (moléculaire) et mécanique (membranaire) des phénomènes biologiques. Les cellules possèdent une membrane avec laquelle elles peuvent communiquer. Cette membrane est chargée électriquement et permet donc l'adhésion cellulaire, le chimiotactisme et les collisions. Les cellules captent leur environnement (c'est à dire la matrice où se trouvent les molécules) ainsi que les cellules voisines pour modifier leur état interne en conséquence (division cellulaire, mort, émission de dendrites).

Le simulateur de Fleischer représente une avancée conséquente dans la prise en compte des phénomènes mécaniques avec toutefois des limitations pour les domaines qui nous intéressent, à savoir l'immunologie et l'hématologie. Celles-ci se trouvent essentiellement au niveau des comportements cellulaires et du modèle moléculaire. Par exemple, ce simulateur ne permet pas d'exprimer la liaison antigène-anticorps qui est centrale en immunologie ni la demi-durée de vie des molécules, et il n'est pas évident que l'ajout de ces caractéristiques se fasse aisément. De plus, le modèle interne de la cellule est limité à de simples équations de niveau d'activation, ce qui ne permet pas de modéliser des comportements complexes comme requis dans l'étude des comportements de cellules. Seules la multiplication cellulaire, la mort et la création de dendrites sont possibles alors qu'une cellule est d'une grande complexité et représente à elle seule un micro-univers. En fonction de la partie de la cellule modélisée, un modèle algorithmique ou par agents est plus intéressant qu'un modèle par équations différentielles. De plus, la cellule reste encore en grande partie non-explorée. Avoir le choix du modèle représente pour le biologiste une chance de simuler avec beaucoup de précision une découverte ou une hypothèse.



**Figure 6 :** *formation d'un organisme multicellulaires (cellules en bleu et molécules en rouge) [FLE95]*

D'autres développements sont actuellement en cours. Un modèle essentiellement mécanique permettant une modélisation précise de la forme et de la déformation de la membrane cellulaire est actuellement développé par P. Dugnolle [DUG98]. En effet, l'importance de la la membrane dans la communication intercellulaire ou dans les phénomènes de cicatrisation n'est plus à démontrer (**Figure 7**).



**Figure 7 :** *simulation de la cicatrisation [DUG98]*

Suite à ces travaux et afin de faire face aux difficultés évoquées, nous avons choisi d'utiliser l'approche multi-agents pour l'élaboration d'un modèle cellulaire et moléculaire pour les mécanismes immunitaires et hématologiques.

### **2.3. Justification de notre approche**

Voici les besoins auxquels les travaux précédents n'apportent pas de solution directe.

- Modularité des modèles
- Affinement des modèles
- Généricité des modèles
- Prise en compte naturelle de modèles d'organes
- Faible niveau d'abstraction (afin de communiquer efficacement avec les biologistes)
- *Fort besoin d'expressivité des modèles de comportements cellulaires*
- *Nécessité d'intégrer des données hétérogènes (modèles et échelles différents)*
- *Possibilité d'intégrer des développements déjà effectués dans un type de modèle différent*

Une solution permettant de résoudre les cinq premières difficultés est d'utiliser une approche multi-agents. Pour remédier aux *trois derniers besoins*, nous permettons une simulation multi-modèles.

En effet, la programmation agent complète l'approche par automate cellulaire en offrant une souplesse et une expressivité encore inégalées pour, à la fois, la modélisation, la programmation et la simulation de processus immunitaires et hématologiques.

Dans notre modèle, une cellule ou une molécule peut être intégrée directement et n'importe quand dans nos simulations (modularité). Cette dernière est prise en compte dès son inclusion dans le système.

Un comportement cellulaire qui au départ est globalement modélisé par une équation différentielle peut se voir affiné et être modélisé à une granularité inférieure par un système multi-agents.

La forte expressivité de notre approche a permis de passer d'une simulation en immunologie à une simulation en hématologie sans aucunement modifier le modèle mais simplement les comportements des agents.

La faible abstraction nécessaire pour modéliser des phénomènes biologiques nous a permis de parler un langage similaire à celui des biologistes, limitant ainsi les erreurs de modélisation.

Le fait de pouvoir modéliser les comportements cellulaires grâce à différents paradigmes, nous permet rapidement de mettre en de nouvelles caractéristiques.

Il nous est possible d'intégrer des agents de type organe capables d'agir sur une partie ou sur la totalité des populations de cellules ou de molécules ou d'organes.

Notre modélisation cellulaire intègre effectivement différentes améliorations à la fois membranaire et interne. L'amélioration membranaire permet d'intégrer des répartitions non-uniformes des récepteurs cellulaires ainsi que des récepteurs à affinités variables. L'amélioration du modèle intra-cellulaire permet une approche multi-modèles du fonctionnement interne de la cellule. Le remaniement est essentiellement comportemental car nos cellules ont un ou plusieurs objectifs.

Avant de récapituler ce que nous venons de voir, voici un bref aperçu des capacités d'une cellule ou d'une molécule telle que nous la modélisons.

Une cellule ou une molécule-agent possède :

- une position et une orientation dans un environnement bi(tri)dimensionnel (**Figure 8**),
- un ou plusieurs comportements simples ou complexes (eux-mêmes basés sur des systèmes multi-agents, des équations différentielles, des fonctions mathématiques ou des algorithmes).

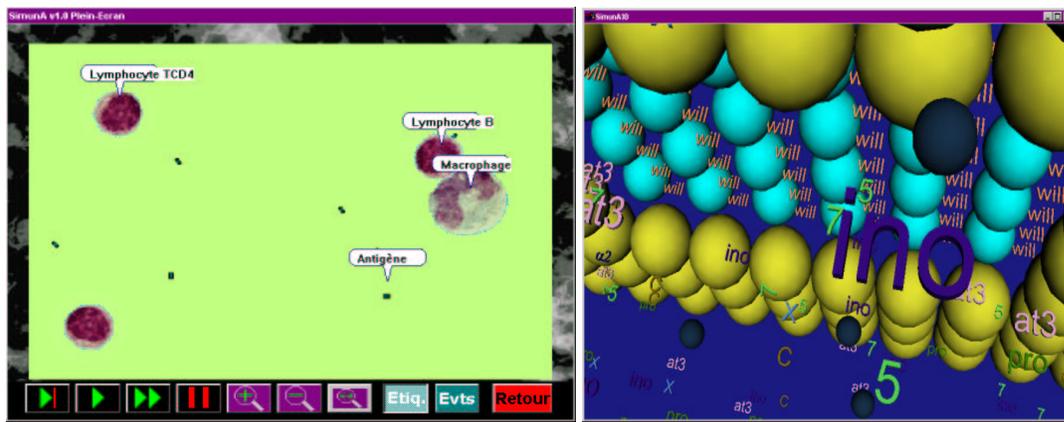
Elle est capable :

- d'interaction,
- de déplacement,
- de mutation.

Elle est soumise aux :

- lois physiques de son environnement.
- fonctionnement des agent-organes

La modélisation est alors plus complète que les études présentées plus haut.



**Figure 8** : environnement bidimensionnel ou tridimensionnel (à gauche simulation d'une réponse immunitaire, à droite simulation de la coagulation en hématologie)

A notre connaissance, seul notre système multi-agents inclut une modélisation cellulaire et moléculaire agent et multi-modèles avec tout ce que cela suppose en flexibilité, extensibilité, modularité et lisibilité.

#### Récapitulatif et comparaison des modèles

Nous venons de voir les différentes approches proposées actuellement pour simuler des phénomènes biologiques et plus particulièrement immunitaires. Les automates cellulaires de De Boer et de Celada ne nous semblent pas suffisamment développés pour rendre compte des nombreux phénomènes collectifs et coopératifs présents au sein de systèmes comme le système immunitaire. Notre modèle permet ce genre de simulations. Le **Tableau 2** indique quelques points de comparaison entre les différents modèles exposés précédemment.

Modèles	Objectifs (étude de)	Type	Spécialisation	Résultats biologiques	Nombre maximum de cellules et de molécules simulées	Comportements	Dimension
De Boer	Réseau idiotypique	AC	Forte	Oui	$4.10^4$ clones de cellules B	Prolifération	2D (espace des formes)
Celada	Réponses immunitaires	AC	Moyenne	Oui	$5.10^3$ cellules et $10^5$ molécules	Multiples et simples	2D
Fleischer	Organismes multi-cellulaires	M	Faible	Non	$10^3$ cellules	Multiples et simples	2D
Ballet	Immunologie et hématologie	A	Faible	Oui	$10^3$ cellules et $10^{20}$ molécules	Multiples et complexes	2D et 3D

**Tableau 2** : comparaison des modèles

Légende : AC = Automate Cellulaire, A = Agent, M = Mixte (AC et A)

Passons maintenant à la description des modèles multi-agents développés dans cette thèse

## **2.4. Les modèles**

Les modèles multi-agents développés visent deux objectifs à priori contradictoires. Le premier, c'est la simplicité. Le deuxième, le respect de la complexité. La simplicité rend les modèles utilisables et la complexité leur confère leurs intérêts. Cet équilibre est difficile à trouver, et ne s'acquiert que grâce à l'expérimentation, à la simulation, autrement dit à l'utilisation de nos différents modèles sur plusieurs cas concrets.

Trois modèles ont été développés. Tous se ressemblent mais chacun possède ses particularités. Le premier modèle est le plus simple et inclut les bases de la simulation en immunologie. Sa mise en œuvre et son utilisation pour modéliser des mécanismes immunitaires sont triviaux. Le deuxième est beaucoup plus complexe. Plus réaliste et plus complet, il permet de décrire précisément une cellule et possède un environnement capable de gérer des agglutinations ou des complexes formés de plusieurs entités. Le troisième, enfin, se place entre les deux premiers. A la fois simple en éliminant ou en regroupant certains points du deuxième, il n'en est pas pour autant incomplet. Son but premier est de pallier au manque de puissance des ordinateurs actuels. En effet, ces derniers ne peuvent pas simuler de nombreux agents avec le deuxième modèle. Chacun de ces modèles inclut la modélisation succincte d'organes comme la moelle osseuse, le thymus ou le cœur.

La description dans cette thèse des trois modèles est nécessaire. En effet, en fonction du problème biologique à modéliser, l'un des modèles sera plus approprié que les deux autres. Le premier modèle est adapté aux phénomènes peu ou mal connus c'est à dire comportant à la base de nombreuses inconnues. Il permet de simuler dans les grandes lignes, avec peu de paramètres, de nombreux mécanismes immunitaires. Le deuxième est prévu pour modéliser et simuler des expériences réelles dans lesquelles les cellules sont relativement bien connues et pour lesquelles les notions d'agglutination, de précipité et de complexes moléculaires et cellulaires sont importantes. La puissance de calcul requise est alors conséquente pour permettre des simulations dans des temps raisonnables, c'est-à-dire inférieurs à quelques heures. Le troisième modèle est à la fois une simplification du deuxième et basé sur certains principes du premier. Il est donc généralement à privilégier, mais les deux autres ne sont pas à exclure.

Pour chacun des modèles, nous décrivons les agents, l'environnement et les modes d'interactions. Afin d'éviter les répétitions, seules les différences entre les modèles sont données. Il s'agit ici d'une description indépendante de l'implémentation.

### **2.4.1. Premier modèle**

L'objet principal de ce modèle est la représentation minimale sous forme d'entités autonomes situées dans un environnement bidimensionnel, de cellules et de molécules du système immunitaire. Un agent représente donc soit une ou plusieurs molécules, soit une ou plusieurs cellules. Il n'est pas question dans ce modèle comme dans les deux suivants d'avoir une description précise d'une molécule ou d'une cellule, de leur morphologie ou de leurs propriétés physico-chimiques. Nos modèles mettent l'accent sur le comportement connu ou supposé d'une molécule ou d'une cellule. Le comportement d'un agent est décrit par un algorithme et son environnement par des lois physiques et

géométriques simples. Le modèle comporte donc d'une part un environnement et d'autre part, un ensemble d'agents.

#### *2.4.1.1. De l'observation au modèle*

Lors d'une expérience in-vitro ou in-vivo, de nombreuses cellules et molécules interagissent au sein de milieux liquides comme le sang ou le liquide lymphatique. Leurs déplacements aléatoires ainsi que différentes forces d'interaction les font se rencontrer. Des molécules se lient en fonction de leur affinité pour en former d'autres aux propriétés physiques et chimiques différentes. Des cellules subissent des modifications morphologiques et comportementales en fonction d'une part des signaux moléculaires perçus et d'autre part, de leur stade d'évolution ou de différenciation. Ces mêmes cellules produisent ou éliminent des molécules et sont capables de se multiplier ou de se détruire.

Notre premier modèle permet de reproduire ces phénomènes de bases en biologie moléculaire et cellulaire sans pour autant entrer dans les détails. Prenons un exemple simple. Si, lors d'une expérience in-vitro, une molécule A peut se lier avec une molécule B, notre modèle agent sera le suivant : l'agent A se dirigera vers l'agent B et l'agent B se dirigera vers l'agent A. Lorsque la distance entre les deux agents est inférieure à une distance de liaison, l'un des deux agents créera un nouvel agent C. Ce nouvel agent possède alors les propriétés de la molécule composée de A et de B liées. Logiquement, les agents A et B se détruisent (**Figure 9**).

De même, il est possible de modéliser des cellules. Bien évidemment, leurs propriétés sont plus nombreuses que les molécules, c'est pourquoi nos agents les modélisant sont aussi plus complexes. Nous n'entrerons pas au cœur de la cellule car ce n'est pas l'objet de cette thèse. Contentons-nous d'observer la cellule comme une boîte noire avec des capteurs, des manipulateurs et un comportement. Les capteurs et les manipulateurs d'une cellule sont les nombreux récepteurs moléculaires présents sur la membrane cellulaire. C'est grâce à ces récepteurs qu'une cellule communique avec d'autres cellules. La manière dont une cellule s'acquitte de son rôle correspond, dans notre modèle, à son comportement. Un agent-cellule se dirigera simplement vers une cellule ou vers une molécule avec laquelle il peut avoir une liaison. Lors de la liaison, l'agent prendra les décisions qui lui sont programmées. Si plusieurs entités répondent aux critères de liaison, seule la plus influente est prise en compte. Les autres sont négligées (**Figure 10**). L'influence et donc le déplacement de l'agent sont proportionnelles à l'affinité (**Équation 2**).

---

$$f = a.\text{affinité}$$

avec *affinité* (réel positif inférieur à 1) l'adéquation entre deux récepteurs, *a* est un réel d'amplification du déplacement.

**Équation 2** : calcul de la force d'interaction entre deux agents

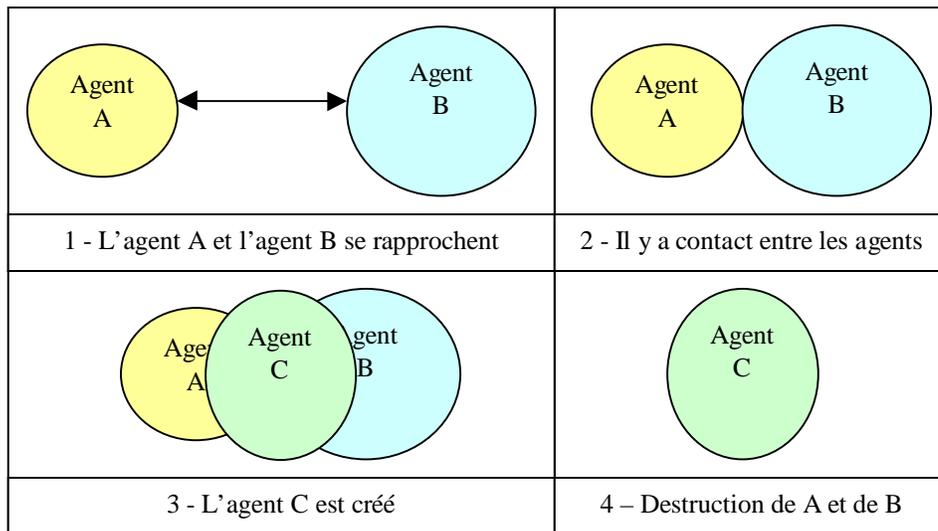
---

En réalité, les cellules se déplacent par deux types de moyens [DEL97] :

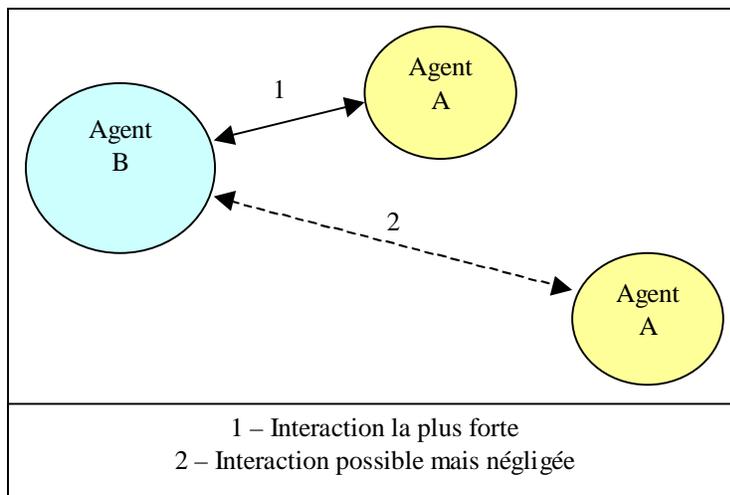
- 1- haptotaxie : guidage par adhésivité du substrat. Les cellules se déplacent vers les régions qu'elles préfèrent.
- 2- chimiotactisme : déplacement des cellules en réponse à un gradient de concentration d'une substance (effet chimioattracteur). Dans certains cas, la cellule se déplace vers la région où la concentration est élevée, on parle alors de chimiotactisme positif. Dans d'autres cas, la cellule se déplace vers la région où la concentration en substance est faible, on parle alors de chimiotactisme négatif.

Les cellules sont polarisées, tournent peu (beaucoup moins que les bactéries par exemple) et ne sont jamais orientées dans la direction opposée à leur but.

L'affinité correspond à l'adéquation avec laquelle deux agents se lient. Lorsque la distance entre deux entités en interaction devient inférieure à la distance de liaison, chacune d'elle prend une ou plusieurs décisions. Cela correspond à un contact entre cellules ou molécules. C'est ainsi et seulement ainsi que se passe la communication entre agent-cellules et molécules. C'est en fonction de ces stimuli et de l'état interne de l'agent-cellule ou molécule qu'une ou plusieurs décisions sont prises.

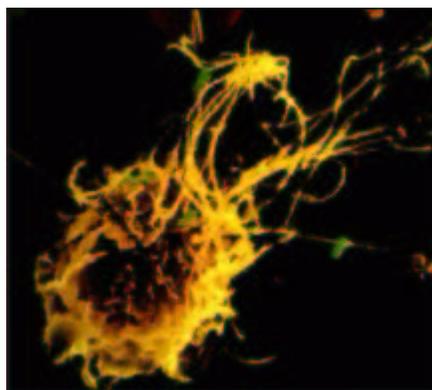


**Figure 9** : liaison entre deux agents

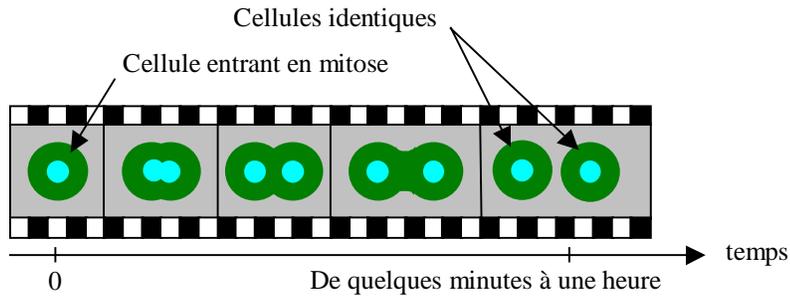


**Figure 10 :** simplification des interactions : seule la plus influente est prise en compte

Les décisions correspondent, au même titre que le choix du déplacement, aux comportements des agents. Il peut s'agir pour un agent, de créer ou de supprimer des agents, de se reproduire ou de se détruire. Un agent peut aussi modifier son comportement, c'est à dire interpréter différemment les signaux qu'il perçoit ou être capable d'en percevoir d'autres. Chacun des comportements cités trouve son équivalent au niveau biologique et plus particulièrement au niveau cellulaire. La création d'agents correspond à la production de molécules par une cellule. Par exemple la création d'interleukine par un lymphocyte ou d'anticorps par un plasmocyte. La destruction d'un agent se rapporte à la destruction d'une cellule ou d'une molécule. C'est le cas pour une molécule de perforine qui est capable de perforer la membrane d'une cellule ou pour un macrophage de phagocyter des bactéries (**Figure 11**). La reproduction d'un agent est associée à la mitose en biologie. Ce terme désigne la division cellulaire donnant naissance à une cellule de type identique à la cellule mère (**Figure 12**). Lorsqu'une cellule perçoit certains signaux extérieurs elle peut s'auto-détruire. Les biologistes parlent alors d'apoptose ou de mort cellulaire programmée. Au cours de son développement, une cellule se spécialise de plus en plus. Cette capacité d'évoluer est appelée différenciation. Nous la traduisons chez un agent par une modification du comportement. C'est, par exemple, le cas d'un lymphocyte B qui, sous l'action de certaines molécules, se différencie en un lymphocyte B activé. Il devient alors réceptif à de nombreux autres signaux moléculaires.



**Figure 11 :** macrophage (en jaune) phagocytant des bactéries (en vert)

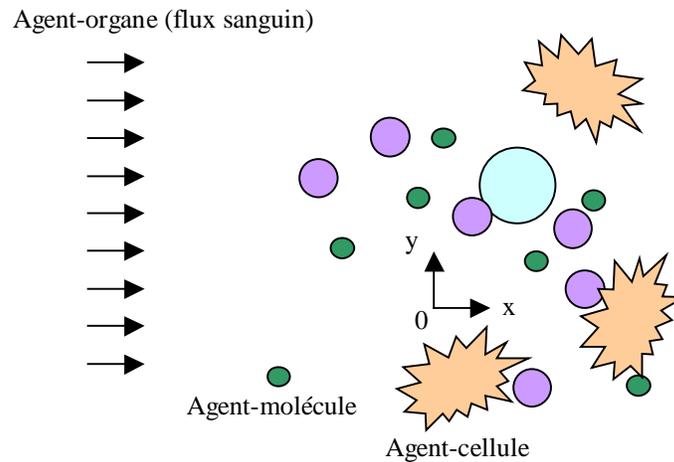


**Figure 12 :** étapes de la mitose ou division cellulaire

Légende : une cellule est en vert et son noyau en bleu

Au cours d'une simulation, plusieurs instances des agents sont placées au sein de l'environnement plan, continu et non borné. Pour ce modèle, le milieu des agents est réduit à sa plus simple expression, c'est à dire qu'il sert uniquement de support aux agents.

En fonction du phénomène biologique à simuler, autant d'agents qu'il est nécessaire sont placés dans l'environnement (**Figure 13**). Chacun des agents exécute alors son cycle de perception, décision, action à tour de rôle (**Tableau 3**).



**Figure 13 :** exemple d'instances du premier modèle

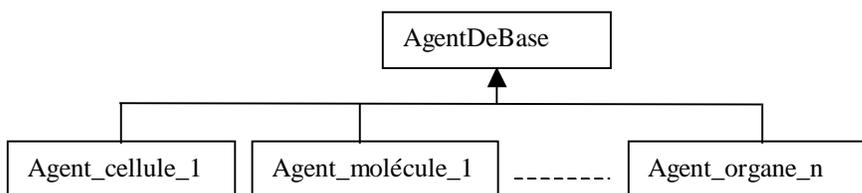
Perception	Trouver l'agent $A$ le plus influent
Décision	Distance avec l'agent $A$ est inférieure à la distance de contact ?
Action	Si oui, en fonction du type de l'agent $A$ faire Créer des agents et/ou supprimer l'agent et/ou mitose et/ou apoptose et/ou différenciation Sinon Se déplacer vers l'agent $A$

**Tableau 3 :** cycle perception, décision, action d'un agent

La prochaine section décrit dans le détail les agents et les interactions de ce premier modèle.

### 2.4.1.2. Agents

Tous les agents représentant une cellule, une molécule ou un organe héritent de l'agent de base. En effet, cet agent de base possède tous les attributs et toutes les méthodes qu'ils ont en commun (**Figure 14**).



**Figure 14** : *graphe d'héritage des agents*

Les attributs de l'agent de base donnent l'âge, la position dans l'environnement, une référence sur l'environnement, l'état (mort ou vivant), le type de l'agent et la forme d'un éventuel récepteur variable (**Tableau 4**). Plus de précision concernant les récepteurs se trouve dans la partie leur étant dédiée.

Attributs de l'objet AgentDeBase		
Nom de l'attribut	Type	Valeurs
_age	Entier naturel	_age $\in [0, +\infty[$
_x	Réel	Quelconque
_y	Réel	Quelconque
_θ	Réel	$[0, 2\pi[$
_environnement	Environnement	Un environnement
_mort	Booléen	Vrai ou faux
_recepteur	Chaîne de 10 éléments en base 4	De «0000000000» à «3333333333»
_type	Chaîne de caractères définissant le type de l'agent	«macrophage», «interleukine 2»...

**Tableau 4** : *attributs de l'agent de base*

Lors de la création d'un agent, celui-ci initialise ses attributs. En général, l'agent est placé au hasard dans l'environnement pour simuler la répartition aléatoire des cellules dans le sang ou le liquide lymphatique.

Un agent doit être capable d'observer son état interne afin de prendre des décisions. C'est pourquoi il possède un ensemble de méthodes *d'observation*. Ainsi, il connaît son âge, son état d'activation, sa position et son orientation dans l'environnement. De plus, il doit pouvoir modifier son

état interne afin de s'appliquer les décisions qu'il prend. Ces méthodes de *manipulation* lui permettent de modifier son âge, son état d'activation, sa position, son orientation et de créer d'autres agents.

En plus de ses capacités à s'observer et à se modifier, un agent-cellule, molécule ou organe doit pouvoir effectuer un certain nombre de calculs. Par exemple, pour évaluer son déplacement, un agent doit connaître d'une part la distance qui le sépare de l'agent lui étant le plus influent et d'autre part l'affinité entre leurs récepteurs. Ces calculs sont effectués par des méthodes spécialisées donnant des résultats indispensables au bon déroulement des comportements.

Une fois la prise de décision effectuée, l'agent met en application ses conclusions en intervenant directement sur son état interne. Citons la méthode *Apoptose* qui implique la destruction de l'agent, la méthode *NouvelAgent* insérant dans l'environnement un agent nouvellement créé ou encore la méthode *Déplacement* qui modifie les position spatiales et angulaire de l'agent. Nous appelons ces méthodes de *manipulation*, méthodes *comportementales* car elles modifient l'état interne de l'agent avec une forte analogie avec les comportements biologiques réels.

Chaque fois que l'algorithme d'un agent est exécuté, c'est par l'intermédiaire d'une seule méthode principale appelée *vivre*. C'est avant tout dans cette méthode que se trouve la spécificité d'un agent. C'est effectivement en son sein qu'est codé le cycle de perception, décision, action.

Un agent représente une cellule, une molécule ou un organe du système immunitaire. Les fonctions assurées par ces trois types d'agents ne sont pas du même ordre. C'est pourquoi, chacun de ces types d'agents recèlent leurs propres attributs et leurs propres méthodes. Afin d'être plus précis, nous étudions la méthode *vivre* de ces trois sous-ensembles d'agents.

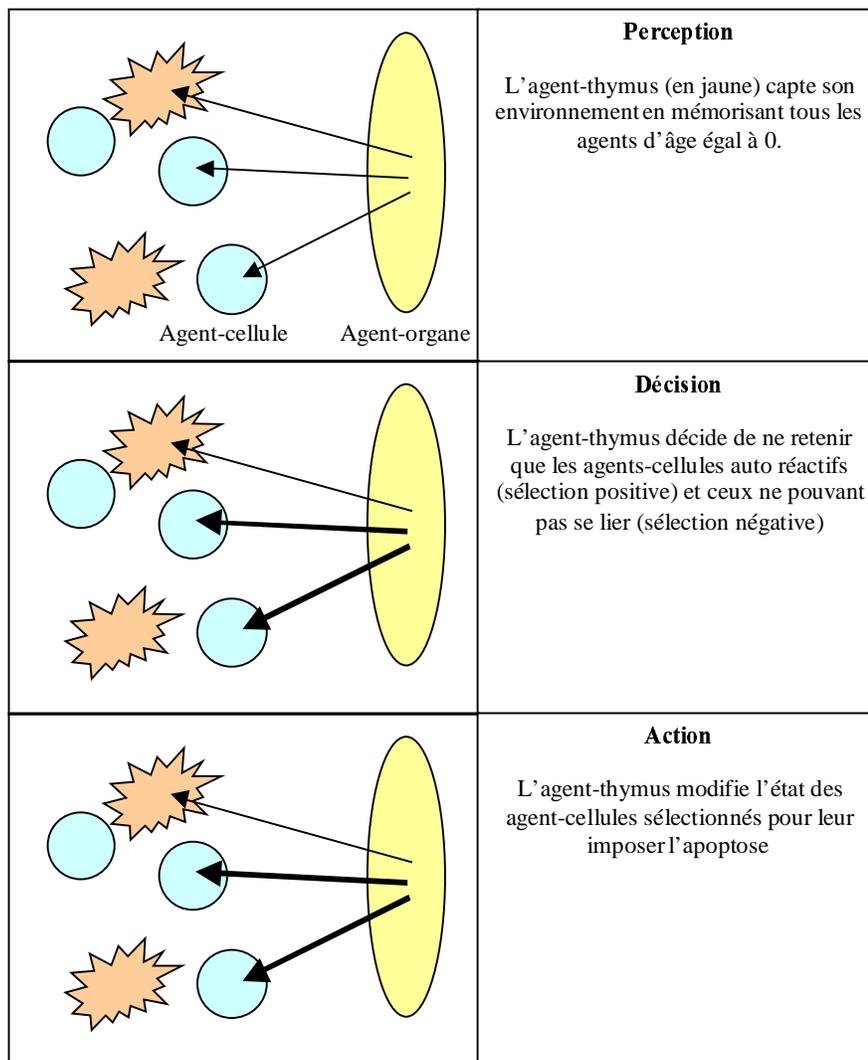
Le comportement d'un agent-molécule ou d'un agent-cellule est toujours basé sur la même structure : le cycle perception, décision, action. Plus précisément, l'agent observe son environnement et détecte l'agent le plus influent parmi tous ceux avec lesquels il peut interagir. Ensuite, il teste le type de l'entité en interaction avec lui. Puis il calcule la distance qui les sépare pour savoir s'il y a contact ou pas. Le contact s'apparente à la liaison entre deux molécules. Lorsqu'une molécule est liée à une autre, les propriétés du complexe sont différentes des propriétés des deux éléments séparés. Donc, si la distance entre les deux entités est inférieure à la distance de contact, une modification de l'agent survient. Si la distance est trop importante, l'agent ne fait que se déplacer dans la direction de l'élément avec lequel il interagit (**Tableau 5**).

<b>Méthodes Vivre d'un agent-molécule ou cellule</b>	
<b>Etape</b>	<b>Algorithme</b>
Perception	agentInfluent = GetPlusInfluentAgent()
<b>Décision et Action</b>	<pre> AgentDeBase::Vivre() Si agentInfluent ≠ 0   Si agentInfluent.GetType() == « type 1 » alors     Si Distance(agentInfluent) &lt; Distance de contact       <b>Comportement 1(...)</b>     sinon       <b>Deplacement(agentInfluent)</b>     fin si   sinon si agentInfluent.GetType() == « type 2 » alors     ...   fin si fin si </pre>

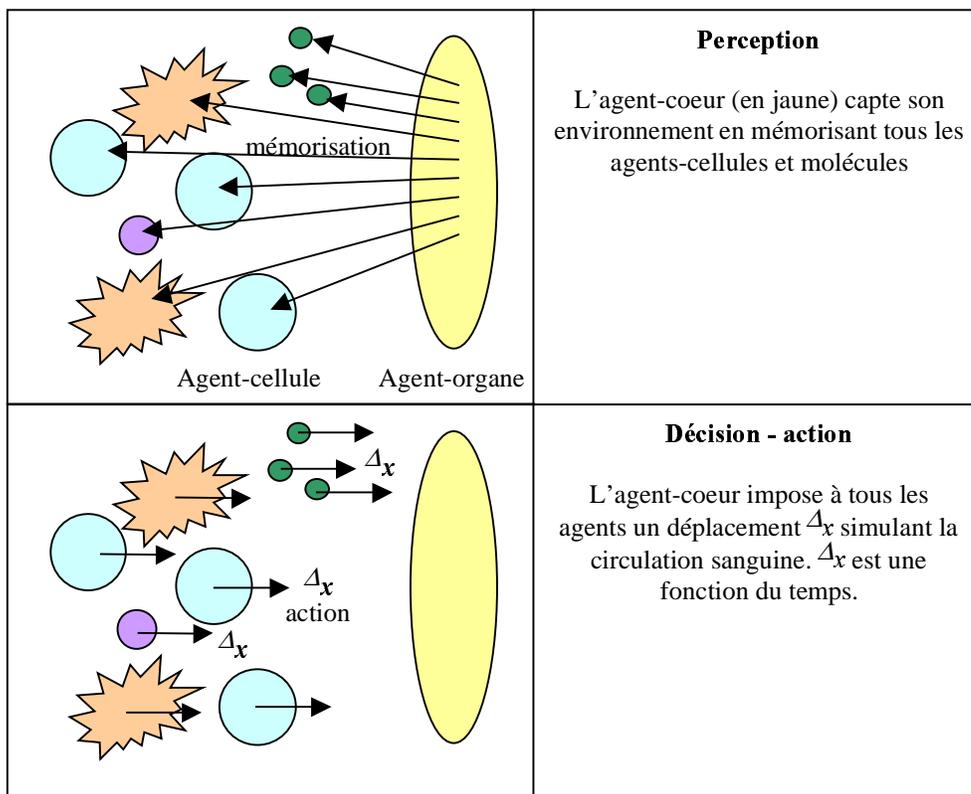
**Tableau 5 :** *algorithme de la méthode principale d'un agent molécule et cellule*

Le comportement d'un agent-organe est sensiblement identique. Le cycle perception, décision, action est conservé. Cependant, la manière dont la perception est appréhendée est différente. En effet, un agent-organe, contrairement aux agent-cellules et molécules, a une vision globale du milieu dans lequel il se trouve. La perception ne se fait donc pas sur une interaction simple avec un agent mais grâce à des valeurs statistiques sur tous les agents de l'environnement. Par exemple, in-vivo, la moelle osseuse augmente sa production de cellules immunocompétentes lors d'une infection. De même, un agent-organe représentant la moelle osseuse doit être capable de modifier sa production d'agents-cellules en fonction de la gravité de l'infection, c'est-à-dire du taux d'agent-antigènes libres. Ce taux ne peut être obtenu qu'avec un calcul sur les populations d'agents. La décision de l'agent dépend alors de ces valeurs statistiques et les actions correspondent à la production d'agent-cellules ou d'agent-molécules. Ensuite, l'agent-organe génère des actions soit spécifiquement dirigées envers un ou quelques agent-cellules, molécules ou organes (**Figure 15**), soit appliquées au système tout entier (**Figure 16**). Les actions possibles sont par exemple pour un agent-moelle osseuse, la création d'un ensemble d'agent-cellules ou molécules, pour l'agent-thymus, la suppression d'agents ou encore pour l'agent-cœur, la modification du flux sanguin.

Tout agent est placé au sein d'un environnement plan. Celui-ci est détaillé dans la section suivante.



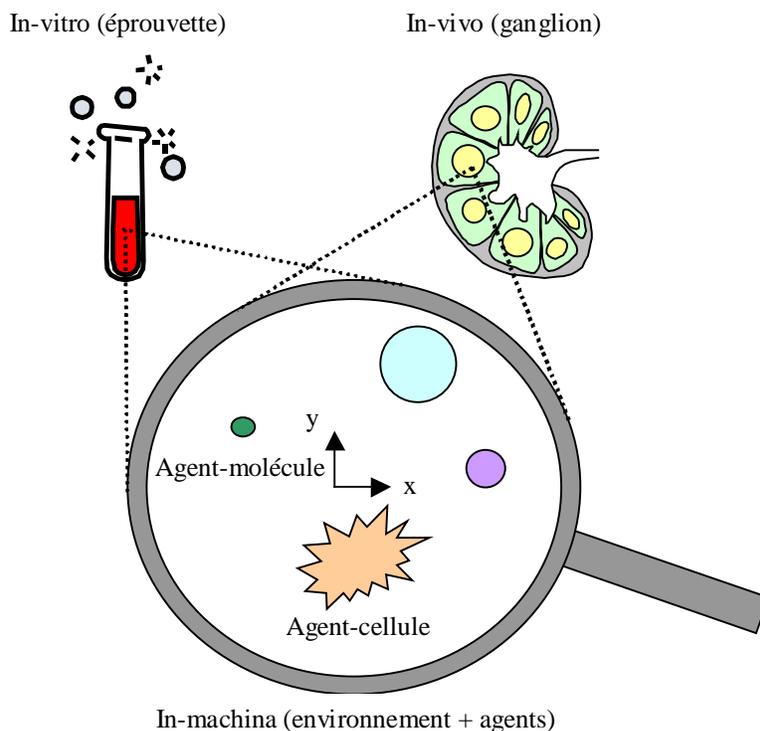
**Figure 15 :** agent-organe de type *Thymus*



**Figure 16 :** agent organe de type cœur

#### 2.4.1.3. Environnement

Dans ce premier modèle, l'environnement est simple. C'est le lieu où sont placés tous les agents intervenant dans une modélisation. C'est un plan non borné, représentant au choix l'éprouvette de l'expérience in-vitro, un ganglion lymphatique dans lequel s'initient in-vivo, les réponses immunitaires ou bien une section de veine où se produit la coagulation. L'environnement et les agents représentent un véritable laboratoire d'étude in-machina (ou in-silico) dans lequel le biologiste peut tester ses modèles, valider des hypothèses ou même préparer des expériences (**Figure 17**).



**Figure 17 :** *in-machina il est possible de simuler des tests in-vitro ou in-vivo*

Plus précisément, l'environnement est un objet ayant comme attributs principaux une liste d'agents et une horloge interne (**Tableau 6**).

Les méthodes de l'environnement sont utilisées lorsqu'une valeur globale est nécessaire pour un agent. Pour les agents cellules et molécules, il s'agit de la méthode permettant de trouver l'agent avec lequel l'interaction est la plus forte (**Tableau 7**). En ce qui concerne les agent-organes, les méthodes sont plus nombreuses car adaptées à leur vision globale. Par exemple, des méthodes donnant des statistiques sur le nombre d'agents, sur l'évolution des populations ou encore sur les rapports entre populations sont présentées par le **Tableau 8**.

D'une façon plus élémentaire, deux méthodes autorisent l'ajout ou la suppression d'agents et bien entendu une autre ordonnance l'exécution des agents (**Tableau 9**).

Nous le voyons, l'environnement est plus qu'un simple plan au sens mathématique du terme. C'est lui qui fixe pour les agents les règles de la perception. De la perception à l'interaction, il n'y a qu'un pas qui est franchi dans la section qui suit.

Attributs de l'objet Environnement	
Nom de l'attribut	Type
_listeAgents	Liste<AgentDeBase*>
_horloge	Entier naturel

**Tableau 6 :** *attributs de l'environnement*

<b>Méthodes de l'Environnement pour les agent-cellules et molécules</b>				
<b>Nom des méthodes</b>	<b>Types</b>	<b>Paramètres</b>	<b>Retours</b>	<b>Actions</b>
PlusInfluent	Utilitaire	Agent agent_1	Agent	Trouve l'agent qui interagit le plus fortement avec l'agent_1

**Tableau 7 :** méthode utilitaire de l'environnement

<b>Méthodes de l'Environnement pour les agent-organes</b>				
<b>Nom des méthodes</b>	<b>Types</b>	<b>Paramètres</b>	<b>Retours</b>	<b>Actions</b>
Population	Statistique	Chaîne de caractères définissant le type de l'agent	Entier naturel	Renvoie le nombre d'agents d'un type défini
VariationPopulation	Statistique	Chaîne de caractères définissant un type d'agent et un intervalle de temps $[t_0, t_1]$	Entier naturel	Renvoie la variation de population d'agents d'un type défini entre l'instant $t_0$ et $t_1$
RapportPopulation	Statistique	Deux chaînes de caractères définissant deux types d'agents	Entier naturel	Renvoie le rapport entre la population d'agents du premier type et celle du deuxième type

**Tableau 8 :** méthodes statistiques de l'environnement

<b>Méthodes de l'Environnement</b>				
<b>Nom des méthodes</b>	<b>Types</b>	<b>Paramètres</b>	<b>Retours</b>	<b>Actions</b>
Vivre	Principale	Aucun	Aucun	Appelle la méthode Vivre de chaque agent présent dans l'environnement

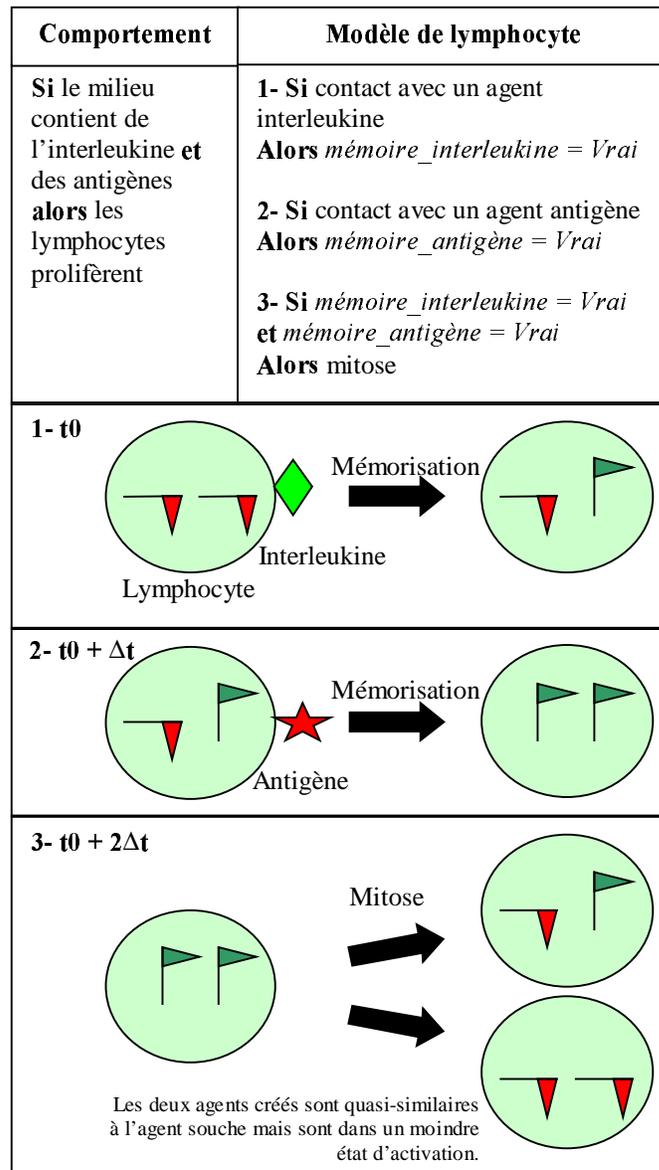
**Tableau 9 :** méthodes de manipulation et méthode principale de l'environnement

#### 2.4.1.4. Interactions

Dans cette section, nous détaillons les interactions pour les agents-molécules, cellules et organes. Les agent-organes sont particuliers étant donné qu'ils n'ont pas d'interdépendance directe, ni entre eux, ni avec les autres types d'agents.

Afin de rendre ce premier modèle facile à exploiter, un certain nombre de simplifications lui sont apportées par rapport aux phénomènes réels. La principale est qu'un agent ne peut interagir au plus qu'avec un autre agent pendant un cycle d'exécution élémentaire  $\Delta t$ . Il s'agit ici d'une simplification forte de notre modèle. En effet, que ce soit in-vivo ou une in-vitro, les interactions sont multiples et souvent simultanées. Un lymphocyte reçoit de nombreux signaux moléculaires en même temps. Toujours dans la réalité, les liaisons entre molécules sont réversibles alors que, par souci de simplicité, les nôtres ne sont que fugitives et ne durent que le temps d'un cycle de simulation. Afin d'atténuer ces insuffisances du modèle, l'agent peut avoir la mémoire d'un signal. Plus précisément,

lorsqu'une liaison survient, l'agent enregistre le fait que la liaison se soit produite. Ainsi, un comportement nécessitant plusieurs liaisons prendra plusieurs cycles élémentaires (**Figure 18**). Le deuxième modèle corrigera ces insuffisances.



**Figure 18** Mémoire algorithmique implémentant un comportement et la mitose

Avant qu'une liaison ne se produise, les agents se déplacent dans l'environnement vers les entités les plus influentes. Ce déplacement, beaucoup plus intense et volontaire que dans la réalité, à pour objectif de compenser le faible nombre d'agents par rapport au nombre réel de cellules et de molécules. Nos agents sont moins nombreux, mais ils sont plus véloce ! Il s'agit là d'un point essentiel et original présent dans nos trois modèles. En réduisant dans nos modèles, le nombre réel de molécules ou de cellules, nous diluons à l'extrême les agents et plus particulièrement les agents molécules. Les forces d'interaction qui, in-vivo ou in-vitro sont capables de créer des complexes ou d'entraîner des liaisons, n'ont alors plus ces capacités dans un milieu extrêmement pauvre en cellules

et molécules. C'est pourquoi, nous les avons amplifiées de manière considérable. Ainsi des complexes et autres interactions peuvent survenir au sein de notre environnement artificiel très dilué. Afin de ne pas entrer dans des détails qui dépasseraient la précision de notre modèle, les interactions entre les agents sont directement traduites en déplacements, négligeant ainsi l'inertie des mouvements ( a lea 10).

Cette simplification nous semble valide dans la mesure où le sang est un milieu visqueux et que la masse des molécules et des cellules est très faible. Pour un agent, trouver l'entité la plus influente, c'est détecter l'agent qui lui engendre le plus grand déplacement dans l'environnement. L'affinité entre les récepteurs de deux agents joue un rôle important surtout en immunologie. La section suivante, traitant des récepteurs, explique le pourquoi et le comment de l'affinité entre deux récepteurs.

Forces réelles impliquant des déplacements et des liaisons entre cellules et molécules	Modèle donnant le déplacement d'un agent
<p><u>Forces ioniques</u> Elles s'appliquent entre deux charges électriques.</p> $F = \frac{q1.q2}{4\pi\epsilon r^2}$ <p>avec <math>q1</math> et <math>q2</math> les charges électriques (en Coulomb), <math>\epsilon</math> une constante caractéristique du milieu, appelée constante diélectrique ou permittivité, <math>r</math> la distance séparant les deux charges (en mètre) et <math>F</math> la force d'interaction (en Newton)</p> <p><u>Liaison hydrophobe</u> Liaison de forte affinité, impliquant un contact très étroit entre les molécules avec exclusion de la couche d'eau qui entoure toute molécule de protéine.</p> <p><u>Liaison Hydrogène</u> Cette force joue un rôle important en biochimie. Elle lie des molécules de certaines protéines entre elles. Cette liaison est assurée par le complexe –CO–NH–</p> <p><u>Force de Van Der Waals</u> Elle agit à courte distance (environ 3Å) et est proportionnelle à <math>r^{-6}</math>, avec <math>r</math> la distance intermoléculaire. Elle est impliquée dans les mécanismes d'adhésion entre les cellules.</p>	<p><u>Déplacement d'un agent</u></p> $\Delta l = a.affinité$ <p>Avec <math>a</math>, un facteur d'amplification (en <math>\mu\text{m}</math>), <math>affinité</math> l'adéquation entre les récepteurs des agents (sans unité) et <math>\Delta l</math> le déplacement de l'agent en <math>\mu\text{m}</math>.</p>

a lea 10 or e et é la ement e molé ule et e agent

#### 2.4.1.5. Récepteurs

Il existe à la surface de certaines cellules du système immunitaire des molécules à formes variables. Ce sont les récepteurs des lymphocytes T et des lymphocytes B, appelés aussi TCR (T Cell Receptor) et BCR (B Cell Receptor). Ces variations structurales permettent au système immunitaire de se défendre contre la plupart des micro-organismes en les reconnaissant spécifiquement. Le nombre de formes que peuvent prendre ces molécules est estimé entre  $10^{12}$  et  $10^{16}$  [INM78].

Deux modèles de ces récepteurs variables sont actuellement développés. Les derniers développements datent de 1992 [CEL92a] [CEL92b], et de 1994 [FOR94] [SMI97] [SMI98]. Le deuxième étant plus élaboré et le nombre de développements annexes plus important, nous le privilégions pour notre modèle.

Un récepteur est représenté par un vecteur de dimension 20. Chaque coordonnée peut prendre 4 valeurs : 0, 1, 2 et 3. Cela autorise donc une variété de  $4^{20}$  récepteurs différents, soit environ  $10^{12}$  (nombre réel estimé de formes possibles). L'affinité entre deux récepteurs est calculée grâce à une distance de Hamming ( **ation 3** ) ou une distance Euclidienne ( **ation 4** ). Plus la distance entre les vecteurs est grande, plus ils sont complémentaires et donc plus l'affinité est grande. Afin de pouvoir réduire la variabilité des vecteurs sans modifier les forces d'interactions, nous ramenons l'affinité à une valeur comprise entre 0 et 1. Il suffit pour cela, de diviser la distance par l'affinité maximale entre deux récepteurs ( **ation 3** ).

$$\begin{aligned}
 a_i &\in \mathbb{N} \\
 b_i &\in \mathbb{N} \\
 dh &\in \mathbb{N} \\
 i &\in [1, n] \\
 n &\in \mathbb{N}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 v_1 &= (a_1, a_2 \dots a_n), v_2 = (b_1, b_2 \dots b_n) \\
 dh &= |b_1 - a_1| + |b_2 - a_2| + \dots + |b_n - a_n|
 \end{aligned}$$

Soient  $I$  et  $J$  deux vecteurs de dimension  $n$   
 La distance de Hamming est la somme des valeurs absolues des différences des coordonnées de  $I$  et de  $J$

**ation 3** *al ul e la i tan e e Hamming*

$$d \in \mathfrak{R}$$

$$\begin{aligned}
 v_1 &= (a_1, a_2 \dots a_n), v_2 = (b_1, b_2 \dots b_n) \\
 d &= \sqrt{(b_1 - a_1)^2 + (b_2 - a_2)^2 + \dots + (b_n - a_n)^2}
 \end{aligned}$$

Soient  $I$  et  $J$  deux vecteurs de dimension  $n$   
 La distance euclidienne est la racine carrée de la somme des carrés des différences des coordonnées de  $I$  et de  $J$

**ation 4** *al ul e la i tan e eu li ienne*

---

$affinité \in [0,1]$

$b \in \mathbb{N}$

$$(1) affinité = \frac{dh}{b.n}$$

$$(2) affinité = \frac{d}{b\sqrt{n}}$$

L'*affinité* correspond à la distance de Hamming d'un vecteur de dimension  $n$  divisée par la plus grande des distances de Hamming possibles (1). Ou bien, à la distance Euclidienne divisée par la plus grande distance Euclidienne possible (2). Le nombre  $d$  correspond à la plus grande différence possible entre deux coordonnées de vecteurs (3 dans notre cas).

**attention** *affinité* et *affinité*

---

Chaque agent représentant une cellule à récepteur variable contient donc une chaîne de 20 caractères correspondant aux 20 coordonnées du vecteur-récepteur. Etant donné le nombre de récepteurs, il n'est pas pensable de placer autant d'agents qu'il y a de récepteurs possibles. Même pour le système immunitaire d'un individu, le répertoire n'est pas complet. L'adéquation entre les récepteurs variables des lymphocytes B et l'antigène se fait grâce à une mutation des récepteurs. De génération en génération, les récepteurs des cellules B modifient leur forme pour être plus sensibles à l'antigène. Etant donné que la prolifération s'opère d'autant mieux que l'affinité entre cellules B et l'antigène est grande, les lymphocytes les plus aptes à éliminer l'antigène sont en plus grand nombre. Cette mutation est grande et porte le nom d'hypermutation. Un modèle de cette hypermutation a été développé en 1996 [CEL96]. Des travaux ont aussi été effectués par l'équipe de Forrest en vue de réduire le nombre d'agents à récepteurs variables nécessaires [SMI98]. Nous n'entrerons pas plus dans les détails car les simulations que nous avons développées à partir de nos modèles n'incluent pas cette notion de récepteurs variables. En effet, ces récepteurs correspondent à la capacité qu'a le système immunitaire à apprendre alors que nos simulations sont avant tout orientées vers la régulation. Il est toutefois important de noter que nos modèles les incluent.

Un problème qui nous concerne plus particulièrement est le nombre de molécules et de cellules soit in-vivo, soit in-vitro. Ce nombre est souvent, et de loin, trop important pour simplement associer un agent à une cellule ou une molécule. La section suivante développe ce point délicat et donne les solutions que nous retenons.

#### 2.4.1.6. Nombre d'agents

Le nombre de molécules et de cellules présentes dans le sang ou dans le système lymphatique est incroyablement plus important que ce que peuvent simuler les plus puissants ordinateurs du moment. En effet, dans un litre de sang se trouvent  $8,8 \cdot 10^{27}$  molécules et  $8 \cdot 10^9$  cellules alors que nos simulations dépassent à peine les  $10^4$  agents. Nous devons donc réduire le nombre d'agents par rapport au nombre de molécules et de cellules, tout en biaisant au minimum la réalité. Lorsqu'un facteur multiplicateur suffit pour passer du nombre de cellules présentes dans l'expérience in-vivo ou in-vitro au nombre d'agents in-machina, il est à privilégier pour des raisons évidentes de similitudes. Ce facteur est généralement différent pour les cellules et pour les molécules. En effet, le nombre de molécules peut être  $10^{19}$  fois plus élevé que le nombre de cellules dans un litre de sang. Concrètement, dans  $1 \text{ mm}^3$  de sang ou de liquide lymphatique, il est possible d'avoir un facteur égal à 1 pour les

cellules (in-vivo) et les agents cellules (in-machina). Pour les molécules, le facteur est compris entre  $10^{-12}$  et  $10^{-3}$ . Le meilleur est celui d'un facteur proche de 1. Un coefficient de  $10^{-3}$  est intéressant car dans ce cas, un agent représente  $10^3$  molécules, c'est à dire le nombre de molécules nécessaires à l'activation d'une cellule.

Cependant, un simple facteur multiplicateur ne suffit pas toujours étant donné que deux populations de molécules peuvent avoir des rapports supérieurs à  $10^4$ .

Pour éviter ce problème, nous opérons une transformation logarithmique sur chacune des populations d'agents avec deux contraintes fortes. La première concerne le nombre minimum d'agents d'une même population qui ne doit pas être inférieur à 10 pour être significatif au niveau collectif. La seconde concerne la somme des populations d'agents dont le nombre ne doit pas excéder un maximum qui dépend de la puissance de calcul de l'ordinateur utilisé ( **ation** ). Cette valeur maximale oscille à l'heure actuelle, entre  $10^3$  et  $10^4$  agents par simulation.

Cette transformation déforme plus la réalité qu'un simple coefficient mais permet en quelques heures d'effectuer des simulations relativement réalistes qualitativement parlant. Même si les rapports des populations de molécules ne sont pas respectés, la hiérarchie entre ces populations est conservée.

---

$\in \mathbb{N}^*$ $mc_i \in \mathbb{N}$ $\# \mathcal{A} \in \mathbb{R}$ $i \in [0, n[ \in \mathbb{N}$ $n \in \mathbb{N}$ $o \in \mathbb{N}$	$\begin{cases} na_1 = k * \log(mc_1) + o \\ \dots \\ na_i = k * \log(mc_i) + o \end{cases}$ $\sum_{i=0}^{n-1} na_i < M$	<p>Avec <math>na_i</math>, le nombre d'agents représentant la transformation du nombre de molécules ou de cellules <math>m_i</math> réel.</p> <p>, le nombre maximum d'agents pour la simulation  <math>o</math>, le nombre minimum d'agents de la population le moins représenté et <math>k</math> un facteur multiplicateur.</p>
<p><b>ation</b>    <i>al ul u nom re agent ar tran ormation logarit mi ue</i></p>		

---

Le premier modèle vient d'être exposé en totalité. Il permet de modéliser et de simuler de façon rapide des phénomènes immunitaires et hématologiques. Le lecteur intéressé par cette approche pourra se reporter à l'exemple de la réponse humorale page 73. Dans les cas où les données biologiques sont relativement complètes, un deuxième modèle a été développé. Il correspond dans ses grandes lignes au premier modèle avec en plus une prise en compte importante des récepteurs, des comportements internes complexes et la formation de complexes. Sa description fait l'objet de la section suivante.

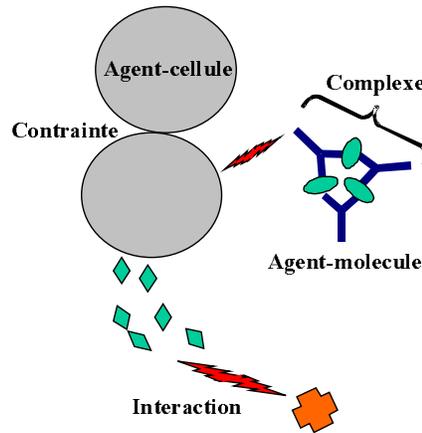
## 2 2 e xième modèle

Comme le précédent modèle, un agent représente un organe, une cellule ou une molécule. De plus, par similarité avec une cellule, un agent est maintenant doté d'un ensemble de récepteurs à sa surface. Un agent a également un comportement interne éventuellement complexe et multi-modèles. Chaque agent est soumis aux règles de l'environnement, excepté les agent-organes. Ces derniers ont,

en effet, la même définition que dans le premier modèle. Les règles de l'environnement consistent à soumettre aux agents via leurs récepteurs, l'influence des récepteurs de tous les autres agents. Ces influences sont, avec certains agent-organe, la cause des mouvements des agents. Ce déplacement est à la fois linéaire et angulaire. Lors des déplacements, des liaisons entre agents peuvent survenir. Dans ce modèle, de multiples liaisons simultanées sont autorisées. En fonction des stimuli reçus grâce à leurs récepteurs, les agents modifient leurs comportements et leurs états internes. Quand l'agent cellule est activé, il peut augmenter son nombre de récepteurs et inversement lorsqu'il est désactivé, ses récepteurs sont éliminés par endocytose et leur nombre diminue.

Contrairement au premier modèle, les liaisons ne sont pas furtives et les agents peuvent même se regrouper en complexes. Un complexe, est lui-même un agent composé d'autres agents. Il est doté d'une masse et d'un centre de gravité. La masse du complexe est la somme des masses des agents qui le composent. Au sein du complexe, chaque agent conserve son indépendance comportementale mais est soumis aux lois physiques imposées par le collectif. Cela signifie donc qu'un agent composé est une seule et même entité aux vues des lois physiques de l'environnement.

Plus complet et plus précis, ce modèle autorise des simulations plus pointues que le premier modèle ( **Figure 1** ). Il est notamment intéressant pour la simulation des techniques immunologiques.



**Figure 1** : Schéma illustrant l'interaction entre un agent cellule et un agent molécule.

#### 2.4.2.1. De l'observation au modèle

Le regroupement de molécules et de cellules en complexes est courant en immunologie. In-vivo par exemple, le regroupement des anticorps et des antigènes en complexe permettent aux macrophages (monocytes) de les phagocyter plus facilement. In-vitro, de nombreuses techniques utilisent la précipitation, l'agglutination ou l'agrégation comme les dosages radio-immunologiques, le test ELISA ou EMIT, les hémagglutinations, les réactions de précipitation, la chromatographie d'affinité, les rosettes E et EA, la néphélogétrie, les plages ou encore les tests d'électrophorèse [MAL95]. Un modèle adapté à ces expériences doit donc inclure la formation de complexes moléculaires et cellulaires. C'est pourquoi, le deuxième modèle affine la notion de récepteur et de liaison. Ainsi, l'ensemble des tests cités ci-dessus est simulable. Ce modèle est particulièrement bien adapté à la simulation d'expériences in-vitro.

La séparation de deux cellules peut mettre en jeu la rupture d'une liaison, le déracinement d'un récepteur, l'arrachement de la membrane, une déformation cellulaire progressive [PIR97]. La solidité d'une liaison unique est donnée par la formule de Bell ( **ation** ). La force nécessaire qui est de quelques pN, est comparable à la force de déracinement d'un récepteur. La solidité de l'adhésion cellulaire ( **ation** ) ne permet pas une séparation par rupture de liaison (environ 100 nN). La déadhésion est donc en général un phénomène actif [LAW93] [BONG94] [DUS96] [HOU96]. Pour notre modèle, un agent adhérent à un autre agent se sépare soit par une rupture liée à la durée de vie de la liaison, soit lorsque l'agent change de rôle (différenciation). Ainsi, la séparation est un acte volontaire de l'agent. C'est le cas lorsqu'un agent représentant un lymphocyte T adhère à un agent macrophage et que ce premier se différencie en un agent lymphocyte T activé.

---

$F(N) \in \mathfrak{R}$		Avec $w$ l'énergie de liaison, $F$ la force de liaison et $d$ la profondeur du site de liaison.
$d(m) \in \mathfrak{R}$	$w = F.d$	$w$ est connu (dédduit de la constante d'affinité) et $d$ est estimée à partir de considérations structurales des molécules.

**Équation 7 : force des liaisons moléculaires**

---

$v(m.s^{-1}) \in \mathfrak{R}$		v est la vitesse du fluide, G le taux de cisaillement et z la distance.
$z(m) \in \mathfrak{R}$	$v = G.z$	Le fluide exerce une force de frottement qui peut détacher les cellules qui adhèrent à la paroi. Cette force est fonction de la vitesse du fluide. In-vivo, la valeur de la vitesse du fluide devrait être 1000 fois supérieure à ce qu'il est pour entraîner une déadhésion.
$G \in \mathfrak{R}$		

**Équation 8 : influence d'un flux sur les liaisons moléculaires**

---

Dans le premier modèle, le comportement de l'agent ne peut être qu'un algorithme classique. Pour notre deuxième modèle, le comportement d'un agent peut aussi se modéliser par un système multi-agents. L'agent est composé d'agents internes ou sous-agents qui représentent généralement les molécules et ions intracellulaires. Cette approche réduit l'abstraction nécessaire pour créer une cellule virtuelle et est souvent plus simple à mettre en œuvre qu'un algorithme ou qu'une équation différentielle comme nous le verrons dans les applications de ce modèle.

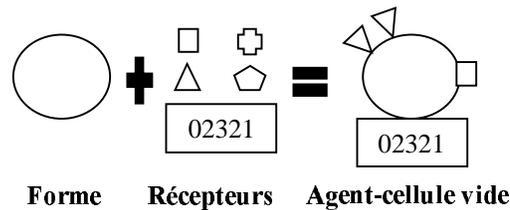
Ce deuxième modèle permet également aux agent-cellules ou molécules de se fixer sur une paroi virtuelle dans l'environnement. Cela est intéressant pour la modélisation de tests immunologiques comme le test ELISA (Enzyme Lynk ImmunoSorbent Assay) où des anticorps sont fixés à l'éprouvette et ne peuvent donc pas bouger. De même, un sous-agent fixe peut représenter une partie fonctionnelle d'une cellule, comme le noyau, et doit donc rester fixe au sein même de la cellule.

Les lois physiques imposées aux agents par l'environnement sont expliquées lors des sections suivantes, mais commençons par la description précise de la construction d'un agent-cellule afin de mieux comprendre ce second modèle.

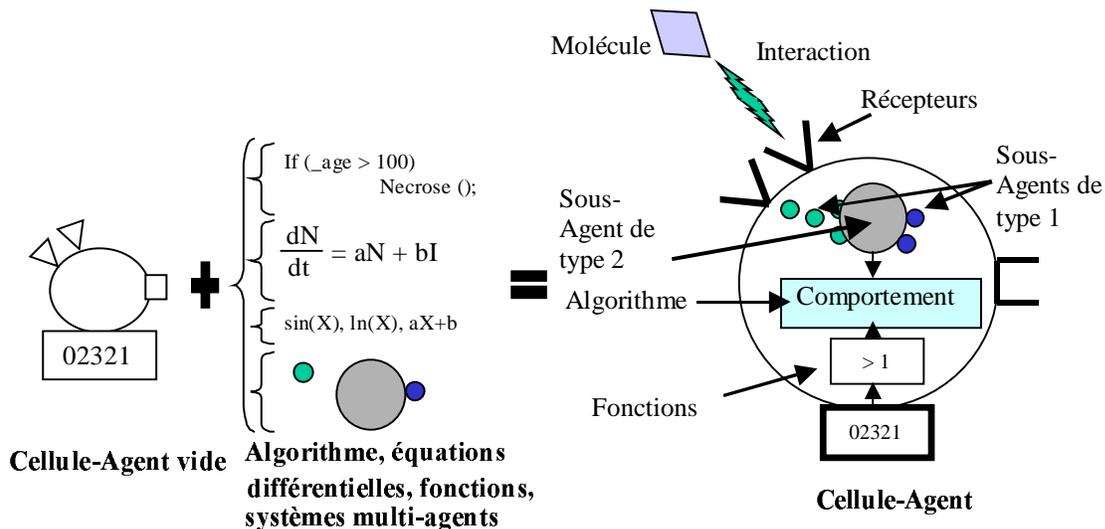
### 2.4.2.2. Agents

La construction d'un agent-cellule débute par le choix d'une forme représentant la membrane cellulaire. Celle retenue, la plus simple et la plus naturelle est un cercle. Ensuite, des récepteurs choisis dans une bibliothèque sont placés autour de la forme-membrane (**Figure 20**). La position des récepteurs est déterminée par leur position angulaire et leur distance au centre de l'agent. Cette disposition est importante dans la mesure où, en réalité, deux récepteurs proches à la surface d'une cellule peuvent interagir. Ainsi, les phénomènes d'auto-interaction entre récepteurs sont modélisables.

La troisième étape de la construction consiste à inclure les comportements internes. Ces comportements sont décrits par des algorithmes, des équations différentielles, des fonctions mathématiques et/ou un système multi-agents (**Figure 21**).



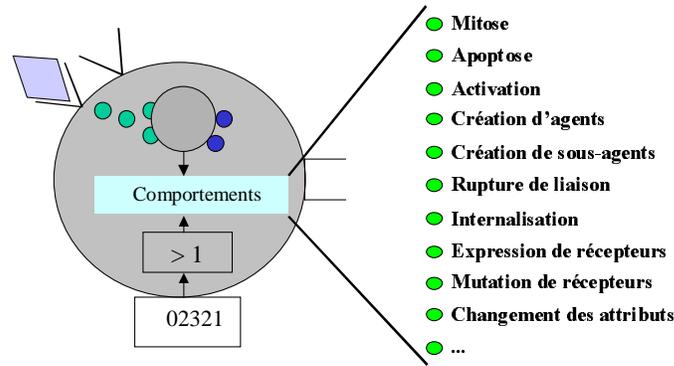
**Figure 20 : création d'un agent-cellule vide**



**Figure 21 : création d'un agent-cellule complet**

Le choix entre algorithmes, équations différentielles, fonctions ou système multi-agents dépend de la nature de chaque problème au sein de la cellule, des connaissances acquises sur le problème ainsi que de l'habitude du modélisateur à manipuler l'un des outils plutôt qu'un autre.

Concernant les algorithmes, le modèle inclut un certain nombre de comportements prédéfinis. Par exemple, un agent a la possibilité de produire des récepteurs à sa surface (pour devenir sensible à un type de molécule), d'internaliser ses récepteurs lors de liaisons avec des molécules, de se diviser (mitose), de créer de nouveaux agents (agent-interleukine, interféron...) ou de se détruire (apoptose). D'autres comportements spécifiques sont intégrables afin d'améliorer et d'affiner le modèle (**Figure 22**).



**Figure 22** : comportements de base prédéfinis

Les sous-agents ont les mêmes propriétés que les agents-molécules ou cellules. Ils ont leurs propres comportements, des récepteurs, et ont la capacité de se lier et de se séparer. Nous distinguons deux types de sous-agents. Le premier correspond aux agents créés par les récepteurs. Ils représentent alors les signaux de stimulation qui apparaissent lors de liaisons. Ces sous-agents se déplacent au sein de l'agent-cellule pour se lier à des sous-agents du second type ou du premier type. Le deuxième type de sous-agents correspond aux agents modélisant les comportements de l'agent-cellule, c'est à dire les phénomènes qui impliquent l'apoptose, la nécrose, la mitose, l'expression de récepteurs ou encore la création de molécules. Ils représentent les centres de décision et d'action de l'agent-cellule. L'utilisation de sous-agents n'est pas la seule possibilité de modéliser les mécanismes intracellulaires. Nous pouvons aussi, dans ce modèle, inclure des équations différentielles, des algorithmes ou des fonctions mathématiques. Tous ces modèles ont la capacité d'interagir au cours d'une seule et même simulation. Il faut bien noter que les équations différentielles ne sont pas résolues au sens mathématique du terme, mais numériquement traitées dans des ensembles discrets.

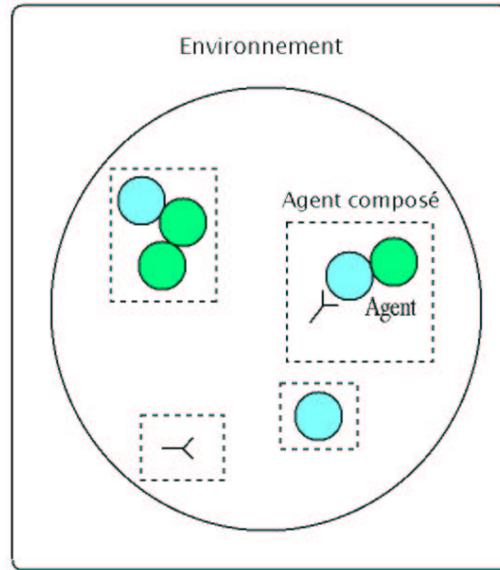
Les interactions entre les agents sont basées sur l'influence des récepteurs. Celles-ci sont détaillées dans la section suivante.

#### 2.4.2.3. Environnement

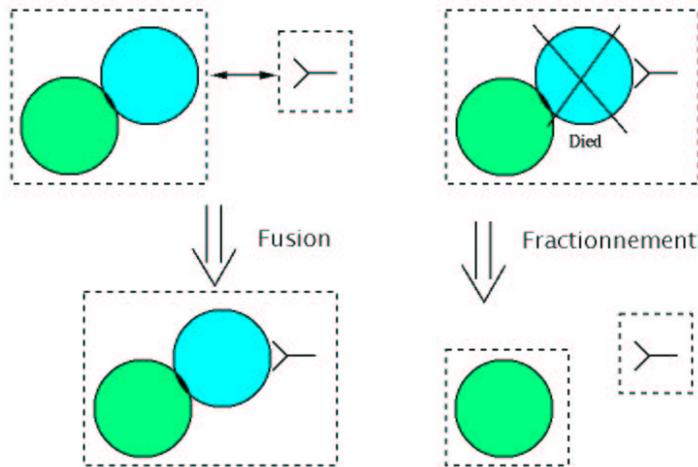
L'environnement est bidimensionnel et possède une liste d'agents composés (**Figure 23**). En pratique, les éprouvettes exécutent les unes après les autres leurs cycles élémentaires. Le cycle élémentaire d'une éprouvette consiste à faire vivre tous les agents composés qu'elle contient les uns après les autres. De même, chaque agent composé exécute tous les agents-cellules ou molécules qui le forme et traite ensuite son déplacement. Rappelons que des agents appartenant à un même agent composé sont physiquement liés entre eux grâce à leurs récepteurs. Un agent composé est considéré

par l'environnement comme une seule est même entité pour ses déplacements, mais il reste une mosaïque de comportements individuels.

Pendant la simulation, un agent composé peut se fractionner ou fusionner avec un autre agent composé (**Figure 24**). Cela survient lors de création ou de destruction de liaisons.



**Figure 23** : l'environnement et ses composants



**Figure 24** : fusion et division des agents composés

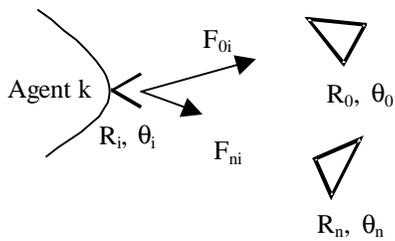
Les sous-agents présents au cœur même des agents ne peuvent pas se regrouper en agents composés. Ils sont par là même proches des agents du premier modèle. Proches mais pas identiques car ils possèdent des récepteurs et sont donc plus évolués.

#### 2.4.2.4. Interactions

Les liaisons entre récepteurs ne sont pas, par opposition avec le premier modèle, furtives. Elles ne sont pas non plus définitives. Les liaisons peuvent se défaire dans trois cas. Premièrement, lorsqu'une des cellules d'un complexe meurt, les différents récepteurs liés sont libérés et donc à

nouveau capable de se lier à d'autres récepteurs. Le second cas survient lorsque la durée de la liaison atteint une valeur déterminée. En effet, les liaisons moléculaires sont temporaires : leur durée est mesurée en demi-durée de vie. C'est à dire que pour un ensemble de liaisons de même type, au bout de la demi-durée de vie, la moitié des liaisons intermoléculaires est défaite. Finalement, dans le cas où un agent-molécule se lie au récepteur d'un agent-cellule, ce dernier internalise l'entité représentant la molécule. Ce phénomène, qui est fondamental en immunologie, est le seul qui soit pris en compte de façon simplifiée par le premier modèle (liaison furtive). L'internalisation détruit la molécule au sein de la cellule après que celle-ci ait entraîné un signal. Après l'internalisation, l'agent peut décider d'exprimer de nouveaux récepteurs à sa surface. La structure même de la surface de l'agent est donc variable. Cela permet de simuler des mécanismes cellulaires comme l'activation qui implique l'augmentation rapide du nombre de récepteurs d'un type particulier ou simplement la ré-expression naturelle de récepteurs au cours du temps.

Comme pour le premier modèle, deux types de récepteurs cohabitent. Les récepteurs variables et les non-variables. L'affinité entre deux récepteurs non-variables vaut soit 1 (liaison parfaite) soit 0 (liaison impossible), alors qu'entre deux récepteurs variables, cette affinité peut prendre n'importe quelle valeur entre 0 et 1. Contrairement au précédent modèle, ici toutes les influences sont prises en compte pour calculer le déplacement d'un agent. En fait, chaque récepteur à la surface d'un agent agit soit sur l'agent qui le porte s'il est seul, soit sur le complexe s'il est lié à d'autres agents. Ainsi, à partir de l'influence de tous les récepteurs à la surface de la forme-membrane d'un agent, seul ou formant un complexe, l'influence totale est calculée (**Figure 25**). Les agents se déplacent alors en translation et en rotation en fonction de la résultante de toutes ces influences (**Figure 26**). Nous remarquons la présence d'un facteur de la forme  $1/(1+D_{ni}^2)$  qui permet de modéliser l'importance d'une interaction en fonction de la distance entre deux entités. Ce facteur n'est pas présent pour le premier modèle étant donné que seule une interaction entre deux agents est possible. La rotation de l'agent se fait tout simplement en alignant sa position angulaire sur son vecteur déplacement. Pour rendre le mouvement plus fluide (dans le cadre de l'enseignement de l'immunologie par exemple), il est possible d'avoir un angle maximum de rotation par cycle de simulation.



$R_i$  est un récepteur d'un agent  $k$   
 $D_{ni}$  est la distance entre les récepteurs  $R_i$  et  $R_n$   
 avec  $R_n$  non connecté à  $k$ ,  $i \in N$  et  $n \in N$ .  
 $a_{ni}$  est l'affinité entre les récepteurs  $R_i$  et  $R_n$ .  
 $\theta_i \in R$  est la position angulaire du récepteur  $R_i$ .

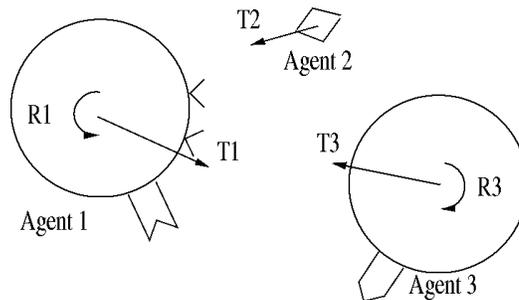
L'action de  $R_n$  sur  $R_i$  est  $F_{ni}$  :  
 $F_{ni} = a_{ni} \cdot (1 - \cos(\theta_n - \theta_i)) / (2 \cdot (1 + D_{ni}^2))$   
 Le  $(1 - \cos(\theta_n - \theta_i)) / 2$  impose aux récepteurs d'être face à face pour se lier.

L'influence de  $R_i$  sur l'agent  $k$  est  $A_{ik}$  :  
 $A_{ik} = \sum_n F_{ni}$

L'influence totale de tous les récepteurs connectés à l'agent  $k$  est  $B_k$  :  
 $B_k = \sum_i A_{ik}$   
 avec  $R_i$  connecté à l'agent  $k$ .

Finalement, le déplacement de l'agent composé  $l$  est  
 $T_l = \sum_i B_i$

**Figure 25 :** interactions entre récepteurs



**Figure 26 :** déplacement et rotation des agents

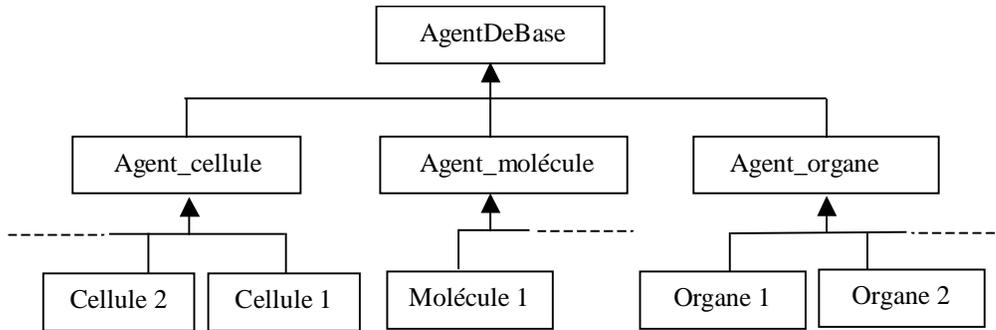
Les forces d'interaction entre les sous-agents sont du même type que celles des agents composés mais l'intensité des déplacements est inférieure étant données les dimensions de son environnement. C'est en effet la concentration des agents dans l'environnement (une éprouvette virtuelle ou un agent-cellule) qui détermine avant tout le facteur  $a$  d'amplification. Ce dernier est à déterminer pour chaque expérience en fonction de deux critères très simples : les agents ne doivent pas faire des « bons » entre deux instants de simulation qui se suivent, ni ne pas avancer. Dans le premier cas, les agents auraient du mal à se lier et dans le second, beaucoup de temps machine serait utilisé pour rien. Notre expérience nous dit qu'un déplacement légèrement inférieur à la distance de liaison entre deux récepteurs est un bon compromis entre vitesse et précision.

Comme nous venons de le voir, ce deuxième modèle est plus complet que le premier. Il souffre cependant d'une lenteur évidente de simulation même sur des ordinateurs équipés de processeurs à 500 MHz Avec ce type de machine, le nombre de récepteurs portés par tous les agents ne doit pas dépasser 2000 à 3000 pour rester dans des durées de simulations raisonnables (moins de 3

heures). C'est pourquoi un troisième modèle, plus simple que celui que nous venons de voir, a été élaboré.

### 2.4.3. Troisième modèle

Voici finalement le dernier modèle développé dans cette thèse. Comme pour les deux premiers, il existe des agents cellules, des agents molécules et des agents organes (**Figure 27**).



**Figure 27** : *graphe d'héritage des agents du troisième modèle*

Il reprend le principe de base du premier modèle qui consiste, pour un agent, à n'être influencé que par l'entité qui lui est la plus influente.

Il est cependant plus élaboré au niveau des récepteurs que le premier modèle, mais moins précis que le deuxième. En effet, la lenteur du second modèle réside dans la grande multiplicité des interactions possibles entre récepteurs. Ici, nous supposons que les récepteurs sont répartis uniformément autour d'une membrane-agent. Un récepteur n'est donc plus indépendant, mais fait partie d'un groupe de récepteurs. Ainsi, un agent peut être doté d'un grand nombre de récepteurs sans ralentir pour autant la simulation. Un groupe de récepteurs contient tous les récepteurs qui sont de même type. Un agent possède donc autant de groupes de récepteurs qu'il a de types de récepteurs.

Les notions de complexe, d'agglutination et d'agglomération sont présentes, mais contrairement au deuxième modèle qui gère cela automatiquement, ici le concepteur doit parfois prévoir à l'avance les structures pouvant apparaître. Les simulations réalisées pour exemples le montrent en détail.

Les liaisons sont, comme pour le premier modèle, furtives. Par contre, l'internalisation et l'expression de nouveaux récepteurs sont possibles.

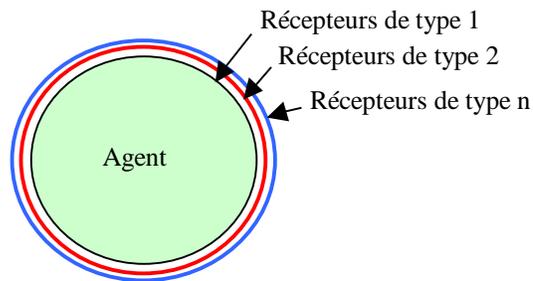
Les forces d'interaction sont plus complètes que celles du premier modèle car plusieurs types de récepteurs cohabitent avec des concentrations différentes.

L'environnement gagne une dimension par rapport aux deux premiers modèles. Grâce à la troisième dimension, le réalisme est amélioré et permet un dialogue plus aisé entre biologiste et informaticien. De plus, les phénomènes de regroupement cellulaire ou moléculaire sont modélisés avec plus de réalisme. En effet, le nombre d'interactions possibles est plus important dans un modèle à

trois dimensions que dans un modèle à deux dimensions. Cela permet d'envisager dans notre système une modélisation géométrique des agent-molécules et cellules.

### 2.4.3.1. Agents

Un agent est défini comme un agent du deuxième modèle excepté les récepteurs qui, au lieu d'être ponctuels, sont répartis de manière sphérique (**Figure 28**). Un récepteur est un objet qui comprend trois paramètres principaux. Le premier indique s'il s'agit d'un récepteur variable ou non, le deuxième donne le nombre de récepteurs présents à la surface de l'agent-cellule ou pour un agent-molécule, le nombre de sites de liaison. Finalement le troisième signale le type du récepteur (TCR, BCR, interleukine...).



**Figure 28** : *membrane-agent*

Lors de la modélisation d'une population de molécules, il est actuellement impossible d'associer à une seule molécule, un seul agent. Un agent représente donc un ensemble plus ou moins grand de molécules. De plus, chaque type d'agent possède son propre facteur multiplicateur permettant de passer des valeurs réelles aux valeurs de simulation. Deux cas de liaisons entre deux types d'agents sont alors possibles :

Hypothèses :



$\text{agent1}(a)$  représente  $a$  molécules1

$\text{agent2}(b)$  représente  $b$  molécules2

Bilan :

cas 1 : si  $a > b$ ,  $\text{agent1}(a) + \text{agent2}(b) \rightarrow \text{agent3}(b) + \text{agent1}(a-b)$

cas 2 : si  $b > a$ ,  $\text{agent1}(a) + \text{agent2}(b) \rightarrow \text{agent3}(a) + \text{agent2}(b-a)$

Dans le premier cas, l'agent1 est en excès alors que dans le deuxième cas, c'est l'agent2.

Par ailleurs, plus la concentration d'un type de molécules est grande, plus la vitesse à laquelle les molécules se lient est importante. Afin d'adapter la probabilité d'interaction d'une population

d'agents avec une autre en fonction du nombre de molécules qu'ils représentent, nous augmentons ou diminuons la taille de l'agent.

Soit  $v_e$  le volume occupé par une molécule. Deux molécules peuvent se lier si leurs volumes d'occupation ont une intersection non vide. Il en est de même pour les agents. Cependant, un agent représente de  $10^3$  à  $10^{16}$  molécules. Le volume d'interaction de l'agent doit donc correspondre au volume occupé par l'ensemble des molécules. Le calcul du rayon de la sphère de l'agent molécule en fonction du nombre de molécules qu'il représente est donné par le **Tableau 11**. Pour un nombre de molécules égal à  $10^3$ , la sphère associée à l'agent a un rayon de  $0,2\mu\text{m}$  et pour  $10^{16}$  molécules le rayon est d'environ  $4\text{mm}$ .

$r_e(\mu\text{m}) \in \mathfrak{R}^{+*}$ $v_e(\mu\text{m}^3) \in \mathfrak{R}^{3+*}$	$v_e = \frac{4}{3}\pi(r_e)^3$ $r_e = 20\text{nm} \Rightarrow v_e = 3,35 \cdot 10^{-11} \mu\text{m}^3$	<p>Avec <math>r_e</math>, le rayon du volume élémentaire <math>v_e</math> d'occupation d'une molécule.</p>
$n \in \mathbb{N}$ $v(\mu\text{m}^3) \in \mathfrak{R}^{3+*}$	$v = n \cdot v_e$ $n = 10^3 \Rightarrow v = 3,35 \cdot 10^{-8} \mu\text{m}^3$ $n = 10^{16} \Rightarrow v = 3,35 \cdot 10^5 \mu\text{m}^3$	<p>Avec <math>v</math> le volume d'un agent représentant <math>n</math> molécules.</p>
$r(\mu\text{m}) \in \mathfrak{R}^+$	$r = \sqrt[3]{\frac{3 \cdot v}{4 \cdot \pi}} = \sqrt[3]{\frac{3 \cdot n \cdot v_e}{4 \cdot \pi}}$ $v = 3,35 \cdot 10^{-20} \text{m}^3 \Rightarrow r = 2 \cdot 10^{-1} \mu\text{m}$ $v = 3,35 \cdot 10^{-7} \text{m}^3 \Rightarrow r = 4,3 \cdot 10^3 \mu\text{m}$	<p>Le rayon du volume d'occupation de l'agent est donc donné par <math>r</math>.</p>

**Tableau 11** : calcul du rayon de la sphère d'occupation d'un agent molécule

Notre modèle étant basé sur les interactions de multiples entités, il n'est pas possible d'avoir un seul agent pour représenter l'ensemble des molécules d'un même type. Ce n'est pas souhaitable car dans la réalité, les molécules sont généralement réparties de façon continue c'est à dire homogène. Donc, afin de répartir dans l'espace des agents représentant une population de molécules, il est nécessaire d'en avoir au moins une centaine. Nous rappelons que l'idéal serait de pouvoir associer un agent à une molécule mais que la puissance des calculateurs actuels n'est pas suffisante. Cela signifie que plus les agents représentent peu de molécules, plus nous sommes proches de la réalité. Cependant, pour ne pas trop ralentir la simulation nous devons nous limiter à quelques milliers d'agents d'un même type (**Équation 9**).

$n_m \in \mathbb{N}$ $n_a \in \mathbb{N}^*$ $n_r \in \mathfrak{R}^+$	$n_r = \frac{n_m}{n_a}$ <p>Exemple :</p> $n_a = 400, n_m = 4 \cdot 10^5 \Rightarrow n_r = 10^3$	<p>Soit <math>n_a</math> le nombre d'agents maximum à placer dans l'environnement.</p> <p>Le nombre de molécules ou de cellules présentes in-vitro ou in-vivo est <math>nm</math>.</p> <p>Un agent représente <math>nr</math> molécules ou cellules.</p>
--	---	--

### Équation 9 : calcul du nombre de représentants par agent

Pour des raisons de temps de calcul, il n'est parfois pas possible d'avoir plus de quelques centaines d'agents d'un même type pour une simulation. Notre modèle inclut donc la possibilité d'avoir des agents représentant une répartition des molécules ou des cellules qui ne soit pas homogène au sein d'une sphère. Plus précisément, un agent représente toujours une quantité quelconque d'entités, mais ces dernières sont réparties par couches sphériques successives contenant un nombre variable d'entités. Plus la distance au centre de l'agent est grande, moins d'entités représentées par l'agent sont présentes. Cette solution est intermédiaire entre une localisation par agents sphériques permettant une forte spatialisation des phénomènes et une répartition totalement homogène des cellules et des molécules modélisées.

Un agent non sphérique possède toujours une position dans l'espace ainsi que le nombre de molécules ou de cellules qu'il représente. Cependant, il n'a plus de rayon mais permet une mise à disposition de ses molécules ou cellules aux autres agents. La quantité de cellules ou de molécules qu'il offre dépend de la distance séparant les deux agents (**Équation 10**).

$$k_n \in ]0,1]$$

$$d \in \mathcal{R}^+$$

$$n_{mcd} \in ]0, k_n]$$

$$p \in \mathcal{N}$$

$$n_{mcd} = \frac{k_n}{1 + d^p}$$

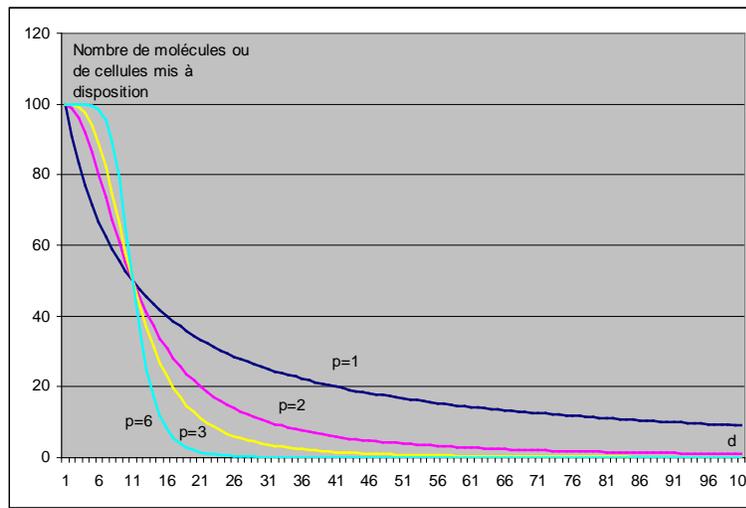
---

avec  $n_{mcd}$  le nombre de molécules ou de cellules mis à disposition,  $kn$  un coefficient réel positif (en  $m^p$ ) inférieur à 1 et  $d$  la distance séparant les deux agents en interaction.  $d$  est réelle et en  $\mu m$  et  $kn$  est en molécules. $\mu m^d$  ou en cellules. $\mu m^d$ .  $p$  est un coefficient dépendant du nombre de molécules ou de cellules représentées par l'agent et de la concentration des agents dans l'environnement. Nous utilisons  $kn=100$ ,  $p \in [1,3]$  dans nos simulations (**Figure 29**).

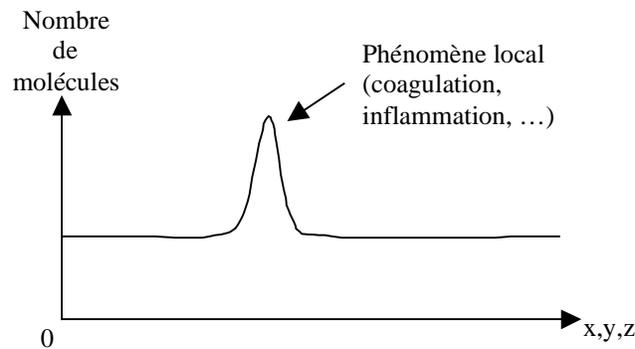
### Équation 10 : calcul de la disponibilité des cellules ou des molécules d'un agent

---

Cette définition permet d'éviter une trop grande hétérogénéité dans la répartition des molécules ou des cellules représentées par des agents tout en conservant une composante spatiale qui localise les phénomènes simulés comme c'est le cas en réalité (**Figure 30**).



**Figure 29 :** *disponibilité des molécules ou des cellules d'un agent*



**Figure 30 :** *modification locale des concentrations moléculaires*

Ce modèle possède un environnement qui permet la simulation de phénomènes tridimensionnels comme la formation de complexes, de caillots, d'agglomération ou d'agglutination. Cette modélisation tridimensionnelle permet un dialogue plus facile avec les biologistes qui possèdent la plupart du temps des modèles spatiaux de cellules et de molécules.

#### **2.4.3.2. Interactions**

Le calcul du mouvement des agents utilise, comme pour le premier modèle, les récepteurs et leur affinité (**Tableau 12**). A l'identique du deuxième modèle, seuls les récepteurs non liés sont pris en compte dans le calcul du vecteur déplacement. Pour reprendre la simplification du premier modèle, seul l'agent le plus influent est utilisé. Nous rappelons que deux récepteurs sont complémentaires si leurs types sont opposés (affinité parfaite valant 1). Sinon deux cas se présentent. Tout d'abord, le cas le plus simple où les récepteurs ne sont pas complémentaires implique une affinité nulle. Ensuite, si les récepteurs sont de type variable, l'affinité est comprise entre 0 et 1 selon les calculs vus précédemment (section 2.4.1.5).

Lors d'un contact membranaire, tous les récepteurs complémentaires, c'est à dire d'affinité supérieure à 0, se lient avec une probabilité comprise entre 0 et *affinité*. Les liaisons sont furtives et sont remises en question à chaque nouveau cycle du simulateur.

Cette approche limite le nombre d'interactions à calculer par rapport au deuxième modèle. Cependant, d'autres problèmes de temps de calcul surviennent lorsque de nombreux agent-molécules sont produits au cours d'une simulation. Pour pallier à cela, deux agents peuvent fusionner pour n'en faire plus qu'un seul.

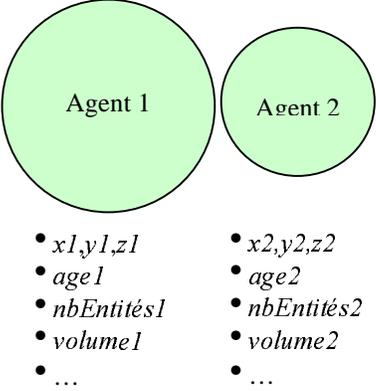
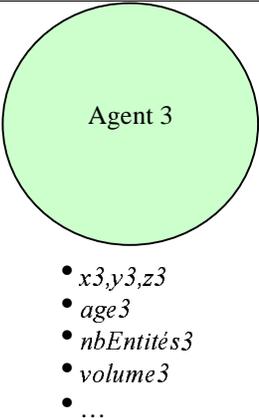
$rl_{13} = \min(m_1 \cdot n_k, m_3 \cdot n'_k)$ $rd_{1k} = n_k - rl_{13}$ $I_{12} = \sum_{r=0}^{r=\min(k,i)} \text{affinité}(re_{1r}, re_{2r}) \cdot \min(rd_{1r}, rd_{2r})$ $\ dl_1\  = \ dl_2\  = a \cdot I_{12}$	<p>Les <i>agents 1</i> et <i>3</i> sont en contact et communiquent grâce à leurs récepteurs de type <i>k</i> et <i>-k</i> (récepteurs complémentaires donc de haute affinité).</p> <p>Le nombre de récepteurs liés entre ces deux agents est <math>rl_{13}</math>. Ce nombre dépend de la malléabilité<sup>2</sup> <math>m_1</math> et <math>m_3</math> des deux agents.</p> <p>La quantité de récepteurs de type <i>k</i> de l'<i>agent 1</i> restant disponible pour une éventuelle interaction ou communication est <math>rd_{1k}</math>.</p> <p>L'influence de l'<i>agent 1</i> sur l'<i>agent 2</i> est <math>I_{12}</math>.</p> <p>Les vecteurs déplacements <math>dl_1</math> et <math>dl_2</math> sont dirigés vers les centres des agents. Leurs normes, valant l'influence multipliée par un coefficient d'amplification <math>a</math>, sont équivalentes à un déplacement.</p>

**Tableau 12** : calcul du nombre de récepteurs liés et du déplacement d'un agent

#### 2.4.3.3. Fusion des agents

<sup>2</sup> La malléabilité représente la capacité d'une cellule à se déformer pour épouser la forme d'une autre cellule. Plus une cellule est malléable, plus elle peut mettre en commun avec l'autre cellule ses récepteurs. Cette notion semble importante en biologie cellulaire mais reste encore peu étudiée. Dans nos simulations, cette malléabilité vaut 25% pour les cellules et 100% pour les molécules.

Lorsque deux agents de même type sont à proximité, il est possible qu'ils fusionnent en un seul agent. Cette solution permet de limiter le nombre d'agents tout en conservant une certaine homogénéité dans la représentation de la distribution des molécules et des cellules. Quand deux agents fusionnent en un seul, leurs caractéristiques sont calculées en fonction du nombre d'entités (cellules ou molécules) qu'ils représentent (**Tableau 13**).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soient deux agents (Agent1 et Agent2) de même type.</li> <li>• Si la distance qui les sépare est inférieure à la distance de fusion, les deux agents se fondent en un seul.</li> <li>• Pour cela, leurs attributs sont pris en compte pour la création d'un nouvel agent (Agent3) représentant les agents Agent1 et Agent2.</li> <li>• Les attributs <math>x</math>, <math>y</math> et <math>z</math> correspondent à la position de l'agent dans l'environnement. <math>Age</math> donne l'âge des agents, <math>nbEntités</math> le nombre de molécules ou de cellules qu'ils représentent et <math>volume</math> le volume occupé par l'agent. Les attributs à prendre en compte dépendent des agents considérés.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le nouvel agent créé représente les deux agents qui ont fusionné.</li> <li>• Calcul de la position du nouvel agent</li> </ul> $\begin{pmatrix} x3 \\ y3 \\ z3 \end{pmatrix} = \frac{nbEntites1 \cdot \begin{pmatrix} x1 \\ y1 \\ z1 \end{pmatrix} + nbEntites2 \cdot \begin{pmatrix} x2 \\ y2 \\ z2 \end{pmatrix}}{nbEntites1 + nbEntites2}$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>age3 = \frac{nbEntites1.age1 + nbEntites2.age2}{age1 + age2}</math></li> <li>• <math>nbEntites3 = nbEntites1 + nbEntites2</math></li> <li>• <math>volume3 = volume1 + volume2</math></li> </ul>

**Tableau 13** : fusion de deux agents proches et de même type

Nous venons de décrire les particularités du troisième modèle, c'est à dire la prise en compte quantitative des phénomènes, l'environnement tridimensionnel, et la réduction des temps de simulation avec la fusion des agents.

Il est maintenant possible de simuler de nombreux mécanismes immunitaires grâce à l'un ou l'autre des modèles développés. Pour cela, le principe du passage d'une expérience in-vivo ou in-vitro à une expérience in-machina est donné dans la section suivante.

#### 2.4.4. Du modèle biologique à la simulation

Ce chapitre expose de manière pragmatique comment passer d'une expérience in-vivo ou in-vitro à une expérience in-machina en choisissant le modèle le mieux adapté.

**Label 1** – Les phénomènes à simuler sont relativement bien connus. Les rôles des cellules et des molécules sont recensés ainsi que leurs concentrations et leurs lieux d'évolution. Dans ce cas, choisir le modèle 2 ou 3 (**Label 2**), sinon prendre le modèle 1 (**Label 3**).

**Label 2** – Il s'agit de phénomènes où l'étude qualitative suffit (par exemple pour l'enseignement ou pour une démonstration) ou bien le positionnement des récepteurs joue un rôle fondamental ou encore les comportements internes des cellules sont modélisés par un système multi-agents. Dans ces cas, utiliser le modèle 2 (**Label 4**). Si l'étude quantitative est importante ou bien si les quantités de molécules ou de cellules sont grandes ( $>10^4$  pour les cellules ou  $>10^8$  pour les molécules du premier modèle (**Tableau 14**) ou  $10^4$  récepteurs pour le deuxième modèle) ou encore si l'environnement tridimensionnel est indispensable, utiliser le modèle 3 (**Label 5**).

Avec les ordinateurs actuels, une simulation se déroule dans des temps raisonnables (moins de quelques heures) si le nombre d'agents ne dépasse pas  $10^4$  agents. Dans de nombreuses expériences, un agent représente une cellule ou  $10^4$  molécules. Le nombre de  $10^4$  molécules correspond à un facteur 10 près au seuil à partir duquel une cellule réagit. Il faut donc  $10^4$  agents pour simuler  $10^4$  cellules ou  $10^8$  molécules.

**Tableau 14** : limites quantitatives du premier modèle

**Label 3** (Modèle 1) – Les phénomènes à modéliser sont mal connus. Le modèle 1 est peu paramétré, ce qui permet de passer sous silence de nombreuses inconnues. Ce modèle est simpliste mais permet néanmoins de tester rapidement des hypothèses comme le comportement principal ou secondaire d'une cellule, l'existence ou non d'une molécule dont on testera différents modes d'actions possibles (interaction avec une autre molécule ou implication sur sa liaison avec une cellule) ou encore l'influence d'une forte variation de concentration d'un type de molécule ou de cellule. L'**étape 6** explique la démarche de modélisation avec ce premier modèle.

**Label 4** (Modèle 2) – Les phénomènes à modéliser sont relativement connus. Le modèle 2 est fortement paramétré, ce qui permet une bonne précision des simulations. Il convient tout d'abord de recenser l'ensemble des cellules et des molécules à modéliser ainsi que tous les récepteurs ou sites de liaison avec éventuellement leurs positions angulaires et donc leurs répartitions. Le nombre de récepteurs d'une cellule varie de  $10^3$  à  $10^6$ . Il n'est donc pas possible de tous les placer. Il faut compter entre 10 et  $10^2$  récepteurs à la surface des agents (pour des raisons de temps de calcul). Le comportement des agents peut être un modélisé par un système multi-agents, un algorithme, une équation différentielle ou une fonction mathématique.

Ensuite, nous faisons le choix des agent-organs nécessaires à la modélisation. Il peut s'agir d'agent-thymus, moelle osseuse, cœur ou autre. Ces agents interviennent pour représenter des cellules organisées en organes agissant sur une partie ou sur l'ensemble des agent-cellules et molécules. Généralement, ils ne sont pas situés dans l'environnement et agissent de manière globale. Le nombre d'agents placés dans l'environnement peut être directement proportionnel au nombre réel ou bien, si

ce nombre est trop grand ou s'il y a de trop importantes disparités dans types de cellules ou de molécules, l'**Équation 6** peut s'avérer pratique.

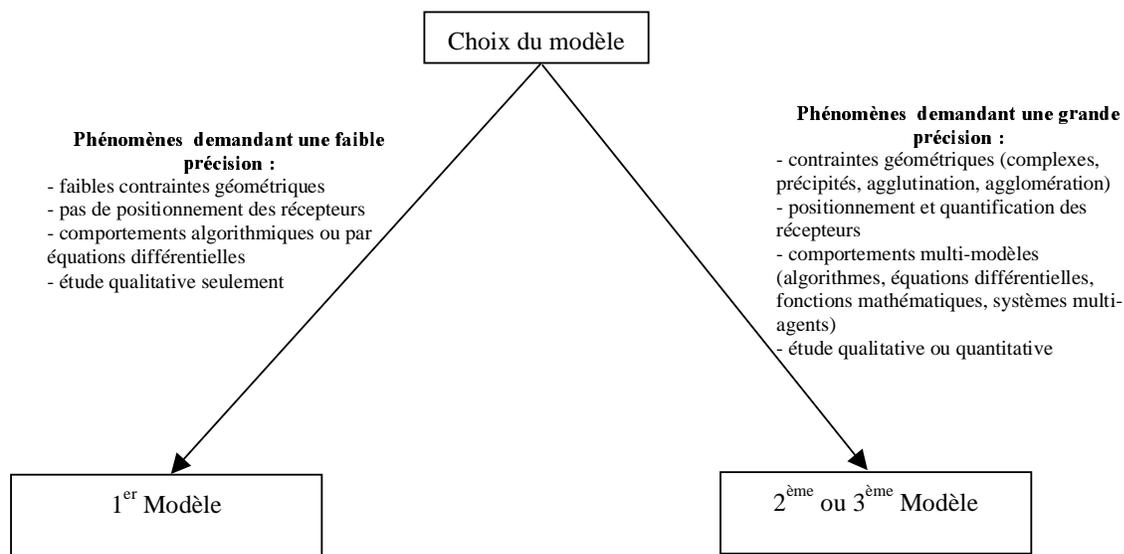
Les agents sont placés au hasard ou précisément dans l'environnement. Ils sont soit fixés, soit libres de leur mouvement.

**Label 5** (Modèle 3) – Les phénomènes à modéliser sont relativement bien connus. Les phénomènes à modéliser incluent à la fois des molécules et des cellules en grandes quantités ( $>10^4$  cellules ou  $>10^8$  molécules). Comme pour les deux premiers modèles, il est nécessaire de décrire tous les agents qui vont représenter les cellules et les molécules de l'expérience in-vitro ou in-vivo. Cette description passe par le choix des récepteurs dont la quantité peut être quelconque, par le choix du modèle comportemental (algorithme, système multi-agents, équation différentielle ou fonction mathématique) et par la taille de l'agent (en  $\mu\text{m}$ ). Si l'agent représente plusieurs cellules ou plusieurs molécules, il faut savoir si ces dernières sont réparties dans l'environnement ou au contraire localisées. Le calcul du nombre d'agents dépend avant tout de la précision désirée de la simulation. L'idéal est bien sûr d'avoir un agent pour une molécule ou une cellule. Il nous semble qu'un nombre d'agents au moins égale à  $10^2$  permet d'avoir une bonne répartition dans l'environnement des cellules et des molécules modélisées. Néanmoins, cela dépend pratiquement toujours du problème à modéliser. Chaque cas, chaque étude, chaque modélisation est un cas particulier.

Finalement, les agents organes sont choisis puis les agents cellules et molécules sont placés dans l'environnement.

**Label 6** – Il faut tout d'abord recenser toutes les cellules et toutes les molécules qui interviennent ou qui sont supposées intervenir de façon forte dans l'expérience réelle. Pour chaque cellule il est indispensable de déterminer son ou ses comportements ainsi que ses récepteurs utiles (c'est à dire les interactions possibles). A chaque interaction possible entre deux agents, il est nécessaire de déterminer l'algorithme comportemental. Ensuite, il convient de placer les agent-organes. Finalement, il faut déterminer le nombre d'agents qui vont être placés au sein de l'environnement. Pour cela, l'**Équation 6** s'avère utile si le nombre de cellules ou de molécules dépasse  $10^4$ . Les agents sont placés soit au hasard, soit précisément dans l'environnement.

La **Figure 31** résume le choix entre le premier ou les deuxièmes et troisièmes modèles.



**Figure 31 :** aide au choix d'un modèle

#### 2.4.5. Comparaison des différents modèles

Chacun des modèles présentés possède ses avantages et ses inconvénients. Le premier est simple à mettre en œuvre, le deuxième est complexe et le dernier est un compromis entre les deux premiers qui est imposé par la puissance de calcul des ordinateurs. Le **Tableau 15** récapitule un certain nombre de critères pour différencier les trois modèles que nous avons développés.

<b>Modèle</b>	<b>Spécificité</b>	<b>Principaux avantages</b>	<b>Principal inconvénient</b>	<b>Nombre de paramètres minimal approximatif</b>	<b>Environnement</b>	<b>Vitesse de simulation</b>
Premier	Pré-simulation pour tests in-vivo et in-vitro	Facile à mettre en œuvre	Facile à mettre en œuvre	50	2D	Bonne (moins d'1 heure)
Deuxième	In-vitro	Précis	Sur-paramétré	200	2D	Faible (quelques jours)
Troisième	Simulation pour tests In-vivo et in-vitro	Quantitatif	Complexes fixes ou prévus à l'avance	100	3D	Moyenne (entre 2 et 10 heures)

**Tableau 15 :** *comparaison de nos trois modèles de simulation immunologique et hématologique*

La prochaine section donne les résultats de simulations obtenus avec nos trois modèles. Des expériences in-vivo puis in-vitro sont décrites précisément et permettent de valider notre approche multi-agents.

## Chapitre 3

### **Simulations et résultats**



### 3. Simulations et résultats

Les simulations présentées sont classées en deux grands thèmes : in-vivo et in-vitro. Pour chacune des expériences simulées, le modèle biologique est décrit, la démarche de modélisation explicitée et les résultats étudiés. Le but de toutes les expériences est de démontrer la pertinence des différents modèles. Les simulations d'expériences in-vivo sont modélisées par le premier et le troisième modèle. Quant aux simulations d'expériences in-vitro, c'est le deuxième et le troisième modèle qui sont utilisés.

#### 3.1. Simulation d'Expériences In-vivo

##### 3.1.1. Réponse humorale

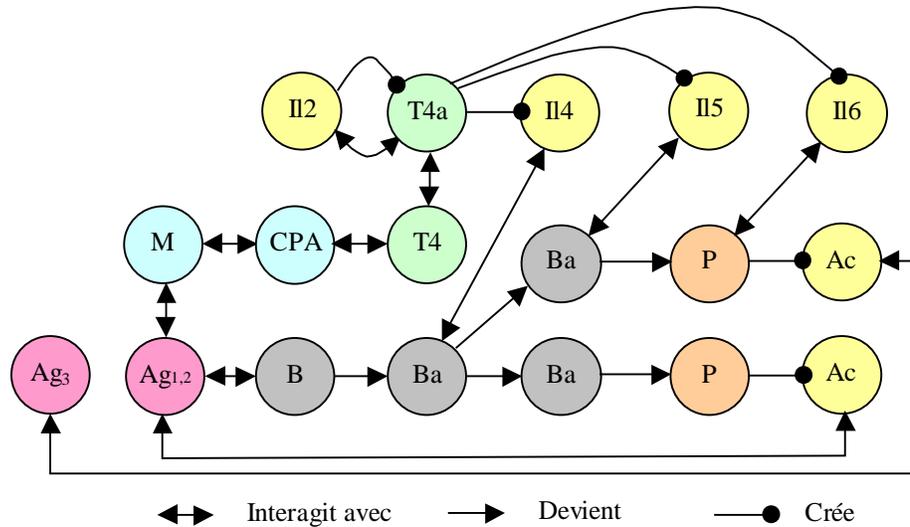
Pour protéger le corps contre des substances étrangères comme les virus, les bactéries ou du poison, le système immunitaire développe plusieurs types de réaction. Les immunologistes en retiennent deux principales. La première est la réponse cellulaire impliquée dans la défense contre les cellules infectées. La seconde est la réponse humorale dirigée contre les substances étrangères circulant librement dans le sang ou le système lymphatique.

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.

La réponse humorale est un mécanisme 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 afin de coordonner leurs actions. Lorsqu'un virus pénètre chez un individu, le système immunitaire commence par détecter sa présence grâce essentiellement aux macrophages (phagocytose) et aux lymphocytes B (endocytose). Ces cellules s'activent et deviennent capables de présenter la substance étrangère à d'autres cellules comme les lymphocytes TCD4 ou B. D'autres cellules, non modélisées ici permettent de présenter l'antigène. Il s'agit de cellules épithéliales ou dendritiques, mais la voie essentielle est celle des macrophages (monocyte) [BEN96]. Juste après la détection, les lymphocytes TCD4 activés génèrent des messagers chimiques de prolifération et de différenciation appelés interleukines (II1, II2, II4...). En créant ces molécules, les cellules B et TCD4 se multiplient (prolifération) et se spécialisent (différenciation). Sous l'action de l'interleukine 4, 5 et 6, les lymphocytes B deviennent des plasmocytes qui ont pour rôle la production de molécules d'anticorps se liant spécifiquement à la substance étrangère détectée.

A partir de ce modèle développé par les immunologistes (**Figure 32**), nous avons défini un modèle multi-agents équivalent. 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] [HAR99].



**Figure 32 : un modèle de la réponse humorale**

La réponse humorale telle que nous l'avons modélisée compte quinze types d'agents. Ceux-ci représentent des cellules et des 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.

Les simulations que nous présentons utilisent les comportements principaux et les interactions essentielles des cellules et des molécules impliquée dans cette réponse immunitaire.

Commençons par la modélisation et la simulation avec le premier modèle.

### **Modélisation et simulation avec le premier modèle**

Le modèle des biologistes nous permet facilement d'associer à un type de cellule ou de molécule un agent logiciel. Le premier modèle étant quantitatif, les comportements sont privilégiés face aux nombres d'agents. Voici donc la description des comportements des agent-cellules et molécules retenus pour la réponse humorale.

#### **Comportements et interactions**

- Un agent macrophage M (monocyte) se déplace vers le plus proche agent antigène à phagocyter. Lorsque le macrophage et l'antigène entrent en contact, le macrophage devient une cellule présentant l'antigène (CPA). S'il ne phagocyte pas après un certain temps, il se détruit.

- Un agent CPA se dirige vers le plus proche lymphocyte TCD4 afin de l'activer. Au terme d'un certain temps, il redevient un macrophage. Son déplacement est d'environ 20 microns par minute, soit à peu près 1 mm par heure. Il s'agit d'un déplacement spécifique à l'aide de pseudopodes, non présent chez les autres cellules modélisées ici.

- Un agent lymphocyte TCD4 (ou T4) se déplace vers le plus proche agent cellule pouvant l'activer (une cellule présentant l'antigène ou CPA). Quand l'agent lymphocyte et l'agent CPA entrent en contact (le premier par un récepteur appelé TCR pour T Cell Receptor et le deuxième par un récepteur complémentaire le CMH pour Complexe Majeur d'Hystocompatibilité), le lymphocyte TCD4 devient activé et produit de l'interleukine 2, 4, 5 et 6 (**Figure 34**). S'il n'est pas activé après un certain temps, il se détruit. Quand il est activé et s'il reçoit de l'interleukine 2, il se reproduit (**Figure 35**). Lorsqu'il entre en contact avec un antigène 3 (**Figure 36**), il mémorise l'intrusion qui s'en suit et il ne peut plus produire d'interleukine. Le lymphocyte réplique alors en lui l'antigène 3 (VIH) (**Figure 37**) et l'agent lymphocyte TCD4 infecté se détruit rapidement.

- Un agent lymphocyte B se déplace vers le plus proche antigène pouvant l'activer. Quand le lymphocyte et l'antigène entrent en contact, le lymphocyte B s'active. L'antigène est internalisé par endocytose. S'il n'est pas activé après un certaine temps, il se détruit. Quand il est activé et s'il reçoit de l'interleukine 4, il se reproduit. Le cycle des cellules B en division est de l'ordre de 6 à 10 h pour une mitose [IAP99]. Sinon, deux choix s'offrent à lui. S'il reçoit de l'interleukine 5, il se différencie en plasmocyte (cellule productrice d'anticorps), sinon il se détruit par apoptose.

- Un agent plasmocyte P produit des agents anticorps à intervalle régulier après avoir reçu de l'interleukine 6. Après une certaine durée, il se détruit.

- Un agent interleukine 2 (I2) se déplace vers le plus proche agent lymphocyte (TCD4 ou B).

- Un agent interleukine 4 (I4) se déplace vers le plus proche agent lymphocyte B.

- Un agent interleukine 5 (I5) se déplace vers le plus proche agent lymphocyte B.

- Un agent interleukine 6 (I6) se déplace vers le plus proche agent plasmocyte.

- Un agent anticorps se déplace vers le plus proche agent antigène.

- Un agent antigène 1 (Ag1 ou poison) se déplace vers le plus proche agent anticorps. Il représente une substance antigénique de type poison ou allergique incapable de se dupliquer.

- Un agent antigène 2 (Ag2 ou bactérie) se déplace vers le plus proche agent anticorps et se duplique à intervalle régulier. Il correspond à une bactérie capable de se multiplier.

- Un agent antigène 3 (Ag3 ou VIH) se déplace vers le plus proche agent anticorps ou agent lymphocyte TCD4. Il représente un virus de type VIH ayant la possibilité de s'introduire dans les lymphocytes TCD4 pour être répliqué. Pour ne pas être repéré, ce virus dispose de trois techniques : se cacher dans le lymphocyte TCD4, modifier sa forme et donc échapper aux réponses immunitaires et ne pas être antigénique. Nous n'avons retenu que la première méthode pour notre simulation.

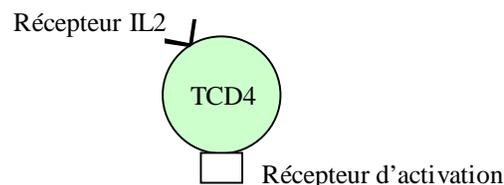
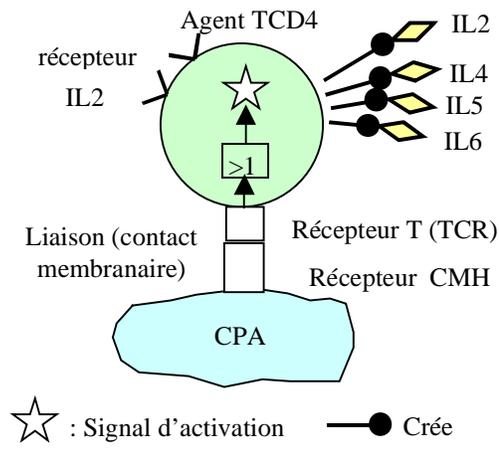
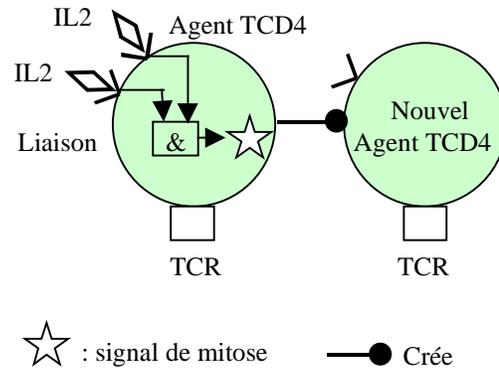


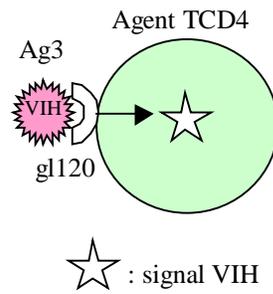
Figure 33 : récepteurs et forme de l'agent lymphocyte TCD4



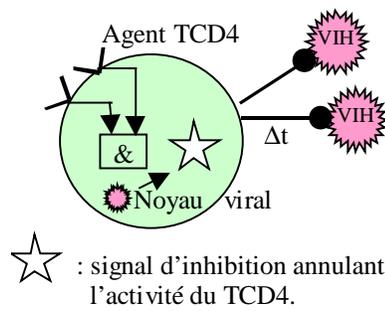
**Figure 34 :** activation de l'agent TCD4



**Figure 35 :** mitose de l'agent TCD4



**Figure 36 :** liaison entre l'agent VIH et l'agent TCD4



$\Delta t$  : intervalle de temps pour produire des virus VIH

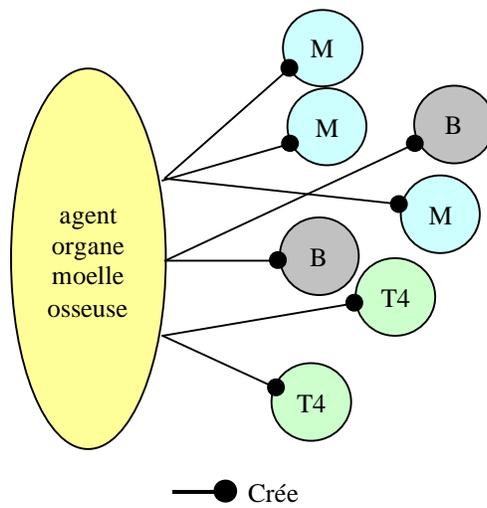
**Figure 37** : contamination de l'agent cellule TCD4 par l'agent VIH

Les différentes interactions sont résumées par le **Tableau 16**.

Agent	M	CPA	B	Ba	T4	T4a	P	II2	II4	II5	II6	Ac	Ag1	Ag3
M													*	*
CPA					*								*	*
B													*	*
Ba									*	*				
T4		*												*
T4a								*						*
P											*			
II2						*								
II4				*										
II5				*										
II6							*							
Ac													*	*
Ag1	*	*	*									*		
Ag3	*	*	*		*	*						*		

**Tableau 16** : interactions dans la réponse humorale.

Un seul agent organe est utilisé dans cette expérience. Il s'agit d'un agent moelle osseuse qui crée à intervalle régulier des agents macrophage (M) et lymphocytes (B et TCD4). Ces agents sont placés au hasard dans l'environnement (**Figure 38**).



**Figure 38 :** *agent organe moelle osseuse*

Il est maintenant indispensable de fixer les dimensions de l'environnement et des agents. De plus, il est nécessaire de calculer le nombre d'agents intervenant dans la simulation.

### **Dimension et nombre d'agents**

L'éprouvette virtuelle est bidimensionnelle de taille  $1000 \times 1000 \mu\text{m}^2$ . Par approximation, un agent-cellule a comme rayon  $6 \mu\text{m}$  et un agent-molécule  $1 \mu\text{m}$ . Un agent-cellule représente une cellule et un agent molécule représente  $10^4$  molécules. Le nombre de  $10^4$  correspond à un choix imposé par la simulation : prendre un nombre plus grand n'aurait pas permis d'avoir suffisamment d'agents dans la simulation et un nombre plus petit aurait entraîné un nombre trop grand d'agents. Le **Tableau 17** résume les données essentielles de cette simulation.

Nom de l'agent	Type	Quantité initiale	Position	Production éventuelle
Macrophage	Cellule	100	Aléatoire	
CPA	Cellule	0		
TCD4	Cellule	1000	Aléatoire	
TCD4 activé	Cellule	0		10 <sup>4</sup> soit 1 agent Interleukines 2, 4, 5 et 6 tous les cycle de simulation
TCD4 activé et infecté par l'antigène 3	Cellule	0		10 <sup>4</sup> soit 1 agent antigène 3 tous les 10 cycles de simulation
B	Cellule	1000	Aléatoire	
B activé	Cellule	0		
Plasmocyte	Cellule	0		10 <sup>4</sup> soit 1 agent Anticorps tous les cycles de simulation
Antigène 3 (VIH)	Molécule	De 10 à 1000	Aléatoire	

**Tableau 17 : récapitulatif des agents présents lors de la réponse humorale**

Ces comportements sont une simplification prenant en compte les comportements essentiels des cellules et des molécules. En réalité, la complexité est beaucoup plus importante. Cependant, nous pensons que le sens donné au rôle d'une cellule ou d'une molécule est, dans notre cas, plus important qu'une donnée numérique précise. Voyons l'influence de ces comportements sur notre modèle de la réponse humorale.

### **Simulation avec l'antigène 3**

Cette simulation, supposée représenter l'infection du système immunitaire par le virus VIH, a déjà été abordée par plusieurs modélisations à base d'équations différentielles [TAN97] [TAN98] [ADJ99]. Cet exemple illustre bien la modularité de l'approche agent. En effet, il nous suffit de modifier le comportement de l'agent lymphocyte TCD4 pour obtenir une toute autre simulation sans avoir à remanier le reste du modèle.

Sur la **Figure 39-A**, nous pouvons voir, l'évolution du nombre d'antigènes au cours du temps. La simulation 1 débute avec 1000 agents antigène. Les résultats de la simulation comparés aux observations réelles [REV95] sont indiqués sur la **Figure 39**.

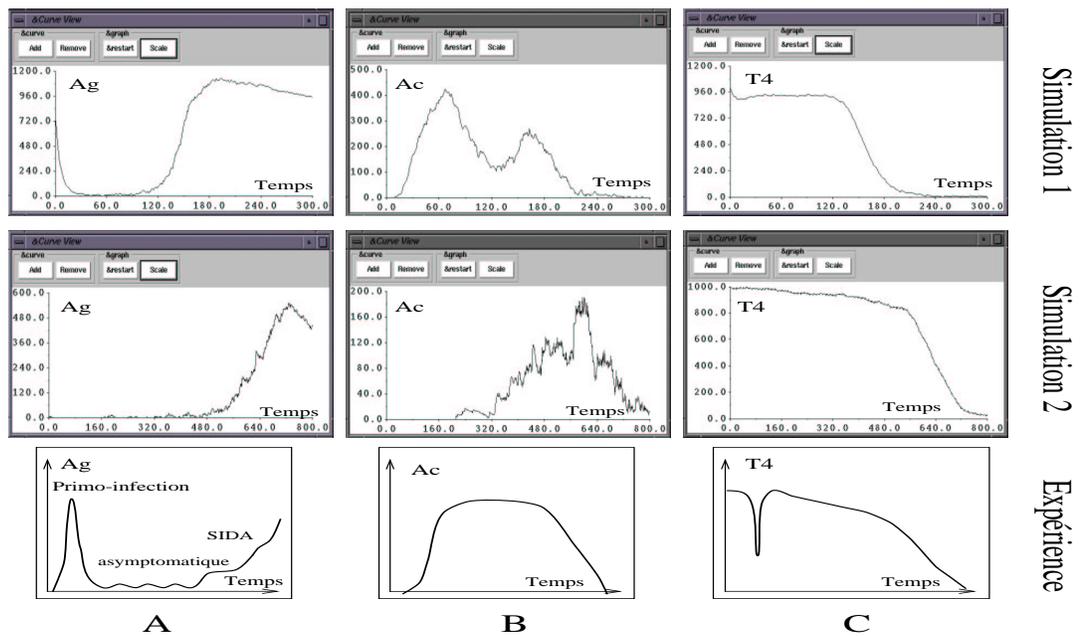
Nous pouvons suivre l'évolution du nombre d'anticorps (Ac) (**Figure 39-B**). Nous observons des différences significatives avec l'expérimentation (**Figure 39-B-Expérience**). Par contre, l'évolution du nombre de lymphocytes TCD4 en simulation (**Figure 39-C-Simulation 1 et 2-C-**

**Simulation 2**) est plus réaliste et correspond relativement bien à l'expérimentation (**Figure 39-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 (sommet du pic de primo-infection) (**Figure 39-A**).

Nous observons des similitudes entre l'évolution du nombre d'antigènes en simulation (**Figure 39-A-Simulation 1**) et l'étude in-vivo (**Figure 39-A-Expérience**). En ce qui concerne la deuxième simulation (**Figure 39-Simulation 2**), le nombre d'antigènes 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.

L'abaissement du nombre de lymphocyte TCD4 en dessous de  $200/\text{mm}^3$  annonce le début des manifestations cliniques et donc du SIDA.

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



**Figure 39** : comparaison des simulations in-machina et in-vivo

### Modélisation et simulation avec le troisième modèle

Ce modèle permet une quantification des molécules, des cellules et des récepteurs à la surface des cellules. C'est pourquoi la description de la réponse humorale exige plus de précision. Les comportements et les interactions correspondent à un affinement du premier modèle.

## Comportements et interactions

Etant donné que la modélisation est proche de celle effectuée avec le premier modèle, nous soulignons les apports du troisième modèle.

- Un agent macrophage M (monocyte) se déplace vers le plus proche agent antigène à phagocyter. Lorsque le macrophage et l'antigène entrent en contact, le macrophage devient une cellule présentant l'antigène (CPA). S'il ne phagocyte pas après un certain temps, il se détruit. Il y a à la surface d'un macrophage  $10^4$  ( $10^5$  après activation) molécules de classe I (voir glossaire et Complexe Majeur d'Histocompatibilité-CMH) et  $10^3$  ( $10^5$  après activation) molécules de classe II (CMH II) capables de présenter des antigènes aux cellules T. Il faut  $8 \cdot 10^3$  TCR (T Cell Receptor) engagés pour qu'il y ait activation du lymphocyte T.

- Un agent CPA se dirige vers le plus proche lymphocyte TCD4 afin de l'activer. Au terme d'un certain temps, il redevient un macrophage. Son déplacement est d'environ 20 microns par minute, soit à peu près 1 mm par heure.

- Un agent lymphocyte TCD4 (ou T4) se déplace vers le plus proche agent cellule pouvant l'activer (une cellule présentant l'antigène ou CPA). Quand l'agent lymphocyte et l'agent CPA entrent en contact, le lymphocyte TCD4 devient activé et produit de l'interleukine 2, 4 5 et 6. S'il n'est pas activé après un certain temps, il se détruit. Quand il est activé et s'il reçoit de l'interleukine 2, il se reproduit.

- Un agent lymphocyte B se déplace vers le plus proche antigène pouvant l'activer. Quand le lymphocyte et l'antigène entrent en contact, le lymphocyte B s'active. L'antigène est internalisé par endocytose. S'il n'est pas activé après une certaine durée, il se détruit. Quand il est activé et s'il reçoit de l'interleukine 4, il se reproduit. Le cycle des cellules B en division est de l'ordre de 6 à 10 h pour une mitose [IAP99]. Sinon, deux choix s'offrent à lui. S'il reçoit de l'interleukine 5, il se différencie en plasmocyte (cellule productrice d'anticorps), sinon il se détruit en entrant en apoptose. Le signal d'activation passe si le nombre de récepteurs liés aux antigènes est supérieur à  $10^3$ .

- Un agent plasmocyte P produit des agents anticorps à intervalle régulier. Après un certain temps, il se détruit.

- Un agent interleukine 2 (I2) se déplace vers le plus proche agent lymphocyte (TCD4 ou B).

- Un agent interleukine 4 (I4) se déplace vers le plus proche agent lymphocyte B.

- Un agent interleukine 5 (I5) se déplace vers le plus proche agent lymphocyte B.

- Un agent interleukine 6 (I6) se déplace vers le plus proche agent plasmocyte.

- Un agent anticorps se déplace vers le plus proche agent antigène.

- Un agent antigène 1 (Ag1) se déplace vers le plus proche agent anticorps. Il représente une substance antigénique de type poison ou allergique incapable de se dupliquer.

- Un agent antigène 2 (Ag2) se déplace vers le plus proche agent anticorps et se duplique à intervalle régulier. Il correspond à une bactérie capable de se multiplier.

Les dimensions des cellules est une donnée importante du modèle car cela détermine leur surface d'interaction avec le milieu extérieur (**Tableau 18**). Plus la surface d'un agent est importante, plus il peut interagir avec son environnement.

	<b>Dimensions des cellules et des molécules[GEN93a]</b>	<b>Dimensions retenues pour la simulation</b>
	Diamètre (µm)	Diamètre (µm)
Lymphocytes	7 à 12 µm	10 µm
Plasmocytes	10 à 15 µm	10 µm
Monocytes	10 à 18 µm	10 µm
Virus (VIH)	80 à 100 nm	1 µm pour 10 <sup>4</sup> virus

**Tableau 18 :** *tailles des cellules, des molécules et des antigènes impliquées dans la réponse humorale*

Cette interaction dépend aussi du nombre de récepteurs présents à la surface des cellules. Par exemple, plus le nombre de récepteurs d'interleukine est grand, plus les cellules T sont réceptives au signal de prolifération. Nous plaçons aussi un seuil de perception pour les signaux parvenant aux récepteurs. Ainsi, un agent cellule ne perçoit un signal que lorsque 10<sup>3</sup> de ses récepteurs sont liés. Un agent cellule ne pourra donc traiter un signal de prolifération ou de différenciation qu'à cette condition. En effet, les molécules qui agissent sur des cellules cibles en se fixant sur des récepteurs spécifiques de très haute affinité, sont actives pour des concentrations comprises entre la nanomole et la picomole [REV95]. Le nombre de molécules d'interleukine, d'antigène et d'anticorps in-vivo et in-machina activant le système immunitaire est donné par le **Tableau 19**.

	<b>Estimation des composants moléculaires entraînant une activation du système immunitaire</b>		
	Interleukine	anticorps	Antigènes
Nombre in-vivo	10 <sup>-12</sup> à 10 <sup>-9</sup> Mole/L	10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
Nombre in-machina dans 1 mm <sup>3</sup> (avec 1 agent représentant 10 <sup>3</sup> molécules)	6.10 <sup>2</sup> à 6.10 <sup>5</sup>	10	10

**Tableau 19 :** *seuils d'activation du système immunitaire*

### **Dimensions de l'environnement et nombre d'agents**

Dans 1 litre de sang se trouve environ 2 milliards de cellules de type lymphocytes B, T et monocytes (**Tableau 20**). Nous nous limitons à l'équivalent d'un millimètre cube étant donné la puissance de calcul mis à notre disposition.

<b>Estimation des composants cellulaires du système immunitaire [JAN97]</b>			
	Cellules B	Cellules T	Monocytes
Nombre in-vivo dans un millimètre cube	300	500 à 1600	150 à 600
Nombre in-machina dans 1 mm <sup>3</sup>	300	500 à 1600	150 à 600
Nombre de cellules que représente un agent	1	1	1

**Tableau 20 :** nombre de cellules immunocompétentes dans 1 litre de sang

<b>Estimation du nombre d'antigènes injectés pour infecter le système immunitaire</b>	
	Antigène
Nombre in-vivo	10 <sup>3</sup> à 10 <sup>4</sup>
Nombre in-machina	1 à 10 <sup>4</sup>

**Tableau 21 :** nombre d'antigènes à injecter pour infecter le système immunitaire

### Durée de vie des agents

La durée de vie des cellules et des molécules est exprimée en demi-durée de vie. Au bout de cette demi-durée de vie  $d$ , une population de cellules ou de molécules voit son nombre d'entités divisé par deux. Chacun de nos agents possède une demi durée de vie similaire (**Tableau 22**). La probabilité  $p$  qu'un agent se détruise spontanément chaque  $\Delta t$  jours est donné par l'**Équation 11**. Afin de vérifier notre équation, nous la testons sur une population de  $2 \cdot 10^6$  molécules d'anticorps (**Figure 40**). Les résultats de la simulation sont tout à fait satisfaisant et notre courbe résultat rencontre bien la zone de demi-vie souhaitée.

<b>Agent</b>	<b>Demi durée de vie (en jours) in-vivo et in-machina</b>
Monocytes	1 [THI99]
Lymphocytes B	2
Plasmocytes	2
Lymphocytes TCD4	>800 (nous choisissons 1000)
Lymphocytes TCD4 infectés (VIH)	60 [REV95b]
Anticorps (IgG)	23
Interleukine (2, 4, 5 et 6)	1

**Tableau 22 :** demi-durée de vie des cellules et des molécules de la réponse humorale

$$p \in [0,1[ \in \mathfrak{R}$$

$$\Delta t(s) \in \mathfrak{R}$$

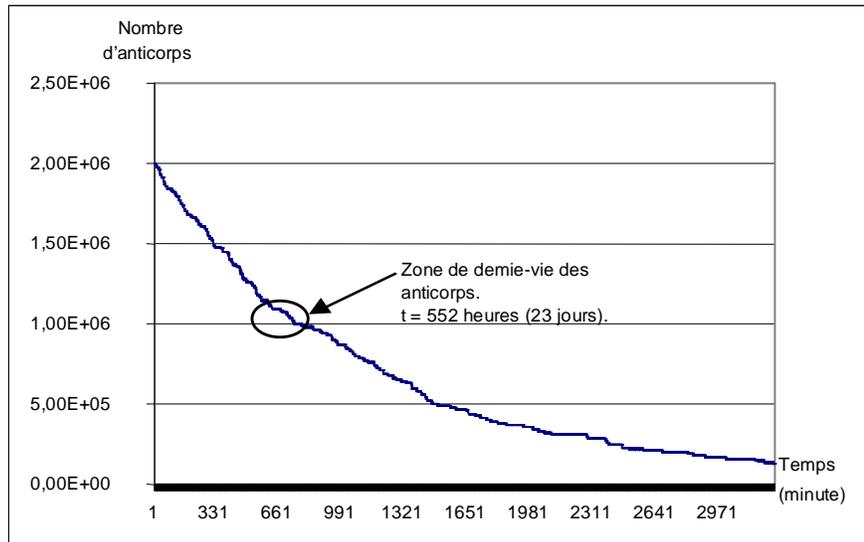
$$dv(s) \in \mathbb{N}$$

$$t(s) \in [0, dv[$$

$$\sum_{t=0}^{t=dv-1} p = 0,5 \cdot \Delta t \Rightarrow p = \frac{0,5}{dv} \cdot \Delta t$$

avec  $p$  la probabilité de mort,  $dv$  la demi-durée de vie et  $\Delta t$  l'intervalle de temps entre deux exécutions du comportement de l'agent.

**Équation 11 :** probabilité de mort d'un agent à chaque cycle de son exécution

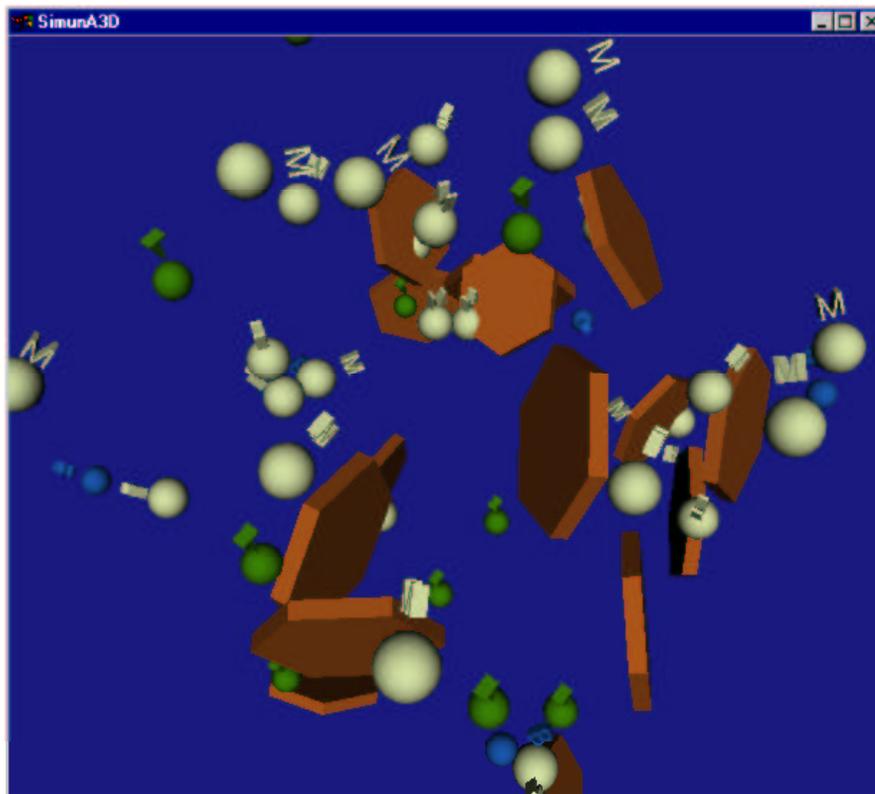


**Figure 40 :** évolution d'une population d'anticorps seule

Nous testons maintenant par la simulation l'influence de deux autres comportements d'agents antigènes sur l'évolution de la réponse humorale. L'antigène 1 représente une substance antigénique inerte incapable de proliférer (un poison ou du pollen par exemple) et l'antigène 2 correspond à une bactérie se reproduisant à intervalle de temps régulier.

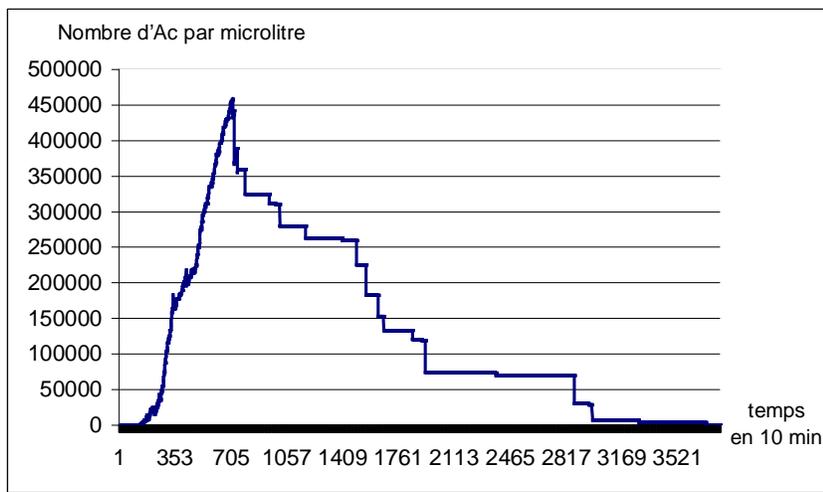
### Simulation avec l'antigène 1 (poison)

La **Figure 41** représente notre simulateur au cours de la simulation présentée dans cette section. Nous injectons à  $t=0$ ,  $2 \cdot 10^5$  molécules antigéniques faisant réagir 10% de la population des lymphocytes T et B. Un antigène dit classique fait réagir 0,1% des lymphocytes et un super-antigène 40%. Un super-antigène est un antigène possédant de multiples épitopes (sites de liaison pour les anticorps). C'est pourquoi nous plaçons le pouvoir antigénique de notre molécule dans cette fourchette : entre 0,1% et 40%. Ces antigènes sont placés aléatoirement dans l'environnement mesurant  $1\text{mm}^3$ . Initialement nous plaçons dans l'environnement 30 agents-lymphocytes B, 50 lymphocytes T et 150 monocytes. Ces cellules sont à durée de vie limitée et renouvelées par un agent organe moelle osseuse. Chaque cycle de simulation équivaut à 10 minutes.

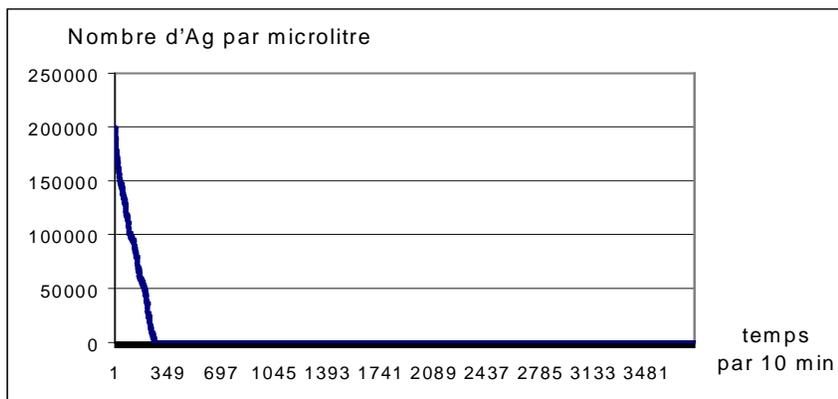


**Figure 41** : *visualisation de l'environnement de la simulation de type « réponse humorale »*

Les résultats montrent une élimination rapide et totale des antigènes (moins de 2 jours) grâce avant tout à l'intervention des monocytes macrophages (**Figure 43**). Les anticorps sont générés plus tardivement et jouent alors le rôle de couverture contre un éventuel nouveau contact avec l'antigène (**Figure 42**). Leur durée d'action atteint les 25 jours. Les courbes obtenues sont comparables aux courbes réelles. La courbe de réponse en anticorps possède deux phases bien marquées. La première c'est une forte et rapide croissance du nombre d'immunoglobulines (Ac) puis une décroissance plus faible liée dans notre cas à la demi-durée de vie des molécules. En réalité, la décroissance est aussi liée à une seconde réaction immunitaire dirigée contre l'anticorps éliminant l'antigène. Le décompte des molécules d'anticorps in-machina correspond au décompte des anticorps libres dans le sang, c'est à dire non-liés à l'antigène. La courbe de décroissance des antigènes est aussi caractéristique : décroissance quasi-linéaire, comme celle observée en réalité.



**Figure 42 :** évolution du nombre d'anticorps au cours du temps.



**Figure 43 :** évolution du nombre d'antigènes au cours du temps

Ces résultats sont à comparer avec ceux obtenus avec le VIH (Figure 39). Ici, l'antigène ne possède pas de comportement furtif. Nous remarquons l'importance primordiale du comportement : un simple changement implique des résultats totalement opposés. Dans le cas du VIH, le système immunitaire n'est pas capable de l'éliminer alors que pour un antigène simple, l'élimination est très rapide. Suite à ces résultats, nous pensons que le comportement prime sur les paramètres. La réalité nous force à penser qu'il en est ainsi. En effet, chaque être humain possède des systèmes immunitaires proches mais tous paramétrés, réglés différemment. Hors, les pathologies et les réponses des systèmes immunitaires sont sensiblement identiques d'un individu à l'autre. Le sens donné au comportement d'une cellule, d'une molécule, d'un virus ou d'une bactérie nous semble être la clef d'une modélisation réussie. L'exemple qui suit va dans ce sens et renforce cette hypothèse.

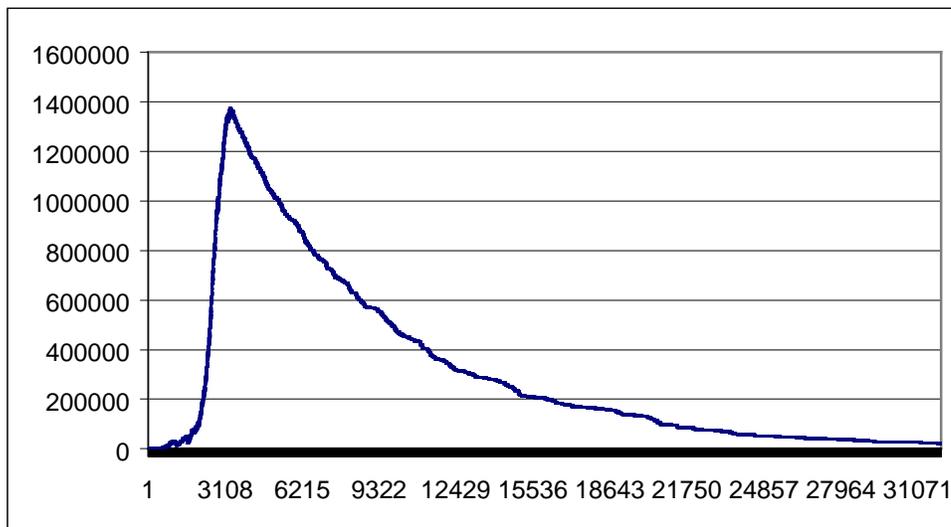
### **Simulation avec l'antigène 2**

Les conditions initiales sont les mêmes que pour l'expérience précédente avec cependant deux fois plus d'antigènes injectés initialement ( $10^6$  antigènes). Cette fois-ci l'antigène est capable de se reproduire. Il peut s'agir par exemple de bactéries possédant de multiples épitopes (**Figure 44**). Nous observons dans le début de la simulation une légère décroissance des antigènes liée à l'activité

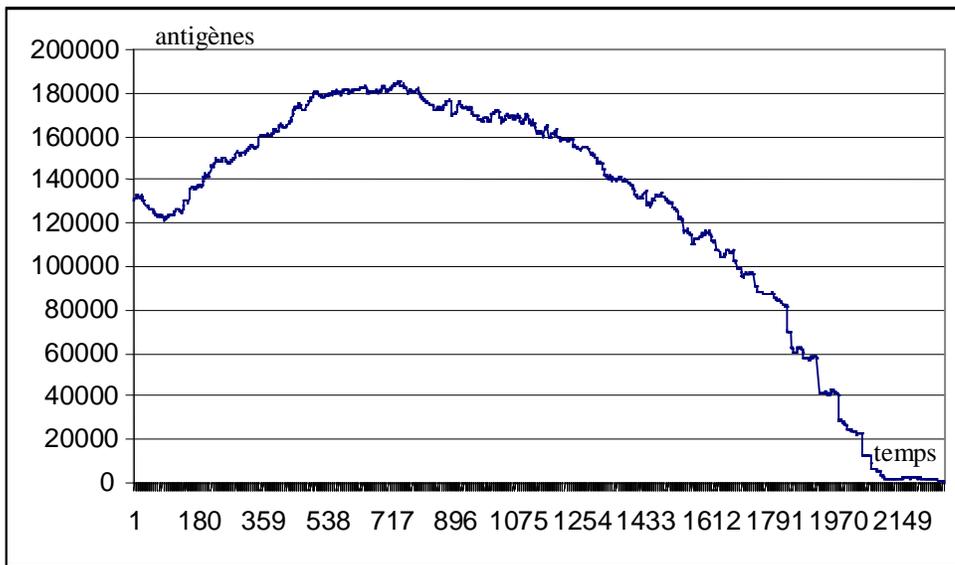
des monocytes (entre  $t = 0$  et  $t = 66$  (11 heures)). Puis, le pouvoir phagocitaire des macrophages ayant ses limites, la prolifération de l'antigène prend le dessus (entre  $t = 67$  et  $t = 337$  (2 jours et 8 heures)). Finalement, le mécanisme humoral de défense immunitaire se met en place et les anticorps arrivent à stopper la progression des antigènes et même à l'éliminer complètement (de  $t = 338$  à  $t = 560$  (4 jours)).



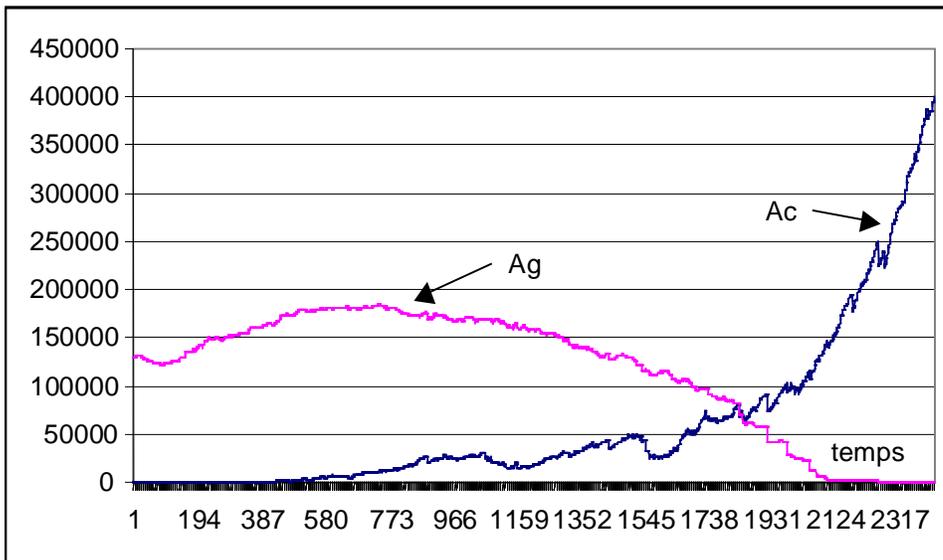
**Figure 44 :** bactérie (à gauche et à droite) infectant des cellules (à droite) [TV99]



**Figure 45 :** évolution du nombre d'anticorps au cours du temps (1 cycle de simulation = 10 minutes)



**Figure 46 :** évolution du nombre d'antigènes au cours du temps (1 cycle de simulation = 10 minutes)



**Figure 47 :** évolution comparée des antigènes et des anticorps (1 cycle de simulation = 10 minutes)

Le comportement de prolifération, tel que nous l'avons modélisé et simulé, prolonge l'état infectieux, si nous le comparons à l'expérience précédente. Nous retrouvons dans cette simulation les quatre phases du développement d'une maladie bactérienne. La première phase correspond à la contamination par une bactérie d'une région de l'organisme suivie par une mise en activité locale des monocytes. Il s'agit de la phase où le nombre de bactéries diminue (entre  $t=0$  et  $t=11$  heures). La deuxième phase voit le nombre de bactéries augmenter malgré la présence des macrophages (monocytes). L'infection tente alors de se généraliser. Le système immunitaire répond à l'agression en générant des anticorps qui se répandent partout dans l'organisme. Il s'agit de la troisième étape. La population d'anticorps continue à croître après l'élimination des bactéries afin de protéger durablement le corps humain. A nouveau, l'expérimentation in-machina permet de retrouver les traits

principaux des phénomènes biologiques observés in-vivo ou in-vitro. Suite à ces résultats encourageant, nous pensons qu'il est possible d'aller plus loin et de demander nos simulations de générer des traitements potentiel contre certaines maladies.

L'expérience suivante n'aborde plus le problème de l'infection du système immunitaire mais traite du fonctionnement du système de l'hémostase face à une hémorragie. Différentes maladies sont simulées ainsi que leurs traitements potentiels.

### **3.1.2. Hémostase Primaire et Coagulation Plasmatique**

Cette expérience est modélisée grâce au troisième modèle en utilisant les deux méthodes de calcul du nombre d'agents. La première méthode, qualitative, utilise la transformation logarithmique afin d'homogénéiser le nombre d'agents intervenant dans la simulation. La deuxième, quantitative, autorise la représentation par un seul agent de plusieurs molécules. Avant la description de la modélisation nous introduisons les mécanismes d'hémostase et de coagulation.

La coagulation plasmatique et l'hémostase primaire sont des phénomènes physiologiques impliquant des constituants du sang dans la maintenance des vaisseaux sanguins. Ces phénomènes interviennent lors de rupture de la paroi d'une veine pouvant éventuellement entraîner une hémorragie. Un dysfonctionnement de ce système par défaut de coagulation entraîne des hémorragies et à l'inverse, une trop grande coagulation implique la formation de caillots. Les maladies hémorragiques les plus étudiées sont les hémophilies. Les maladies causées par la formation de caillots sont les thromboses. Ces deux phénomènes impliquent des cellules et des molécules ayant pour but de créer un caillot réparant avec justesse la zone de la veine endommagée.

De nombreuses cellules sont impliquées dans ces processus : des plaquettes, des cellules endothéliales, des monocytes, des hématies et des polynucléaires. Une douzaine de protéines, de facteurs de coagulation et d'inhibiteurs agissent ensemble pour produire de la fibrine, une protéine fibreuse constituant majeur du caillot. Toutes ces cellules et molécules, présentes dans les vaisseaux subissent le flux sanguin et se regroupent dans la zone de la lésion accélérant ainsi les processus de coagulation et d'hémostase.

Plus précisément, lorsqu'une lésion survient dans la paroi d'une veine, des cellules endothéliales sont détruites. Les composants du sous-endothélium sont alors exposés au flux sanguin. Les plaquettes adhèrent à la paroi endommagée grâce à des molécules comme le collagène et commencent à former un thrombus plaquettaire. Ce mécanisme est appelé hémostase primaire. La coagulation débute lorsque le facteur tissulaire, un composant de la membrane des fibroblastes présent dans le sous-endothélium, est exposé aux autres protéines plasmatiques. A partir de ce moment, un ensemble de molécules entraînent, à la surface des plaquettes, la production de thrombine. Cette enzyme permet la transformation des molécules de fibrinogène en fibrine. La création de thrombine est donc essentielle pour la formation du caillot anti-hémorragique. L'ensemble de ces mécanismes moléculaires est appelé coagulation plasmatique. Les molécules impliquées dans le modèle de coagulation plasmatique que nous utilisons sont les facteurs II, V, VII, VIII, IX, et X.

Afin de limiter l'extension du thrombus plaquettaire, le phénomène est limité par des enzymes d'inhibition. Les inhibiteurs sont l'antithrombine III, la protéine C, la protéine S et la thrombomoduline. Les cellules endothéliales limitent aussi la progression du thrombus plaquettaire grâce au TFPI. Le flux sanguin joue un rôle important en diluant les protéines de la coagulation et les évacue loin de la lésion.

Nous n'avons pas encore introduit les facteurs XI, XII, kininogène et prékallicroïne. De même pour les systèmes inhibiteurs, il manque les protéines S et la thrombomoduline.

Ces deux derniers phénomènes sont généralement étudiés in-vitro dans des tubes en plastique ou en verre dans lesquels le flux sanguin ne peut pas être reproduit. L'utilisation de vaisseaux animaux pour l'étude in-vitro de l'hémostase primaire sous flux sanguin est possible, mais cette technique est réservée à quelques laboratoires de recherche. Notre modèle permet en plus d'inclure de façon simplifiée un agent organe représentant le flux sanguin produit par les battements de cœur.

Nous débutons par le point principal de ce système constitué d'un ensemble conséquent d'interactions moléculaires survenant lors de la coagulation.

### **Interactions entre les molécules et les cellules**

Nous décrivons à l'aide d'équations bilan simplifiées les relations entre les molécules et les cellules au cours de la coagulation. Les cellules sont inscrites en *italique*. Nous utilisons le modèle de coagulation décrit par M.C Guillin [GUI98].

$\alpha 2$  macroglobuline + Thrombine  $\rightarrow \emptyset$

Anti-thrombine3 + Facteur 9 activé  $\rightarrow$  Facteur 9

Anti-thrombine3 + Facteur 10 activé  $\rightarrow$  Facteur 10

Anti-thrombine3 + Thrombine  $\rightarrow \emptyset$

*Cellule endothéliale* + Facteur 9 activé  $\rightarrow$  *Cellule endothéliale* + Facteur 9

*Cellule endothéliale* + Facteur 10 activé  $\rightarrow$  *Cellule endothéliale* + Facteur 10

*Cellule endothéliale* + TFPI  $\rightarrow$  *Cellule endothéliale* + TFPI fixé

*Cellule endothéliale* + Thrombine  $\rightarrow$  *Cellule endothéliale*

Complexe Facteur 8/9 + Facteur 10  $\rightarrow$  Complexe Facteur 8/9 + Facteur 10 activé

Complexe Facteur 10a/TFPI + Prothrombine  $\rightarrow$  Complexe Facteur 10a/TFPI + Thrombine

Facteur 5 + Facteur 10 activé  $\rightarrow$  Facteur 5 activé + Facteur 10 activé

Facteur 5 + Thrombine  $\rightarrow$  Facteur 5 activé + Thrombine

Facteur 5 activé + Facteur 10 activé  $\rightarrow$  Complexe Facteur 5/10

Facteur 5 activé + Protéine C activée  $\rightarrow \emptyset$

Facteur 7 + Facteur 7 activé  $\rightarrow$  Facteur 7 activé + Facteur 7 activé

Facteur 7 + *Fibroblaste*  $\rightarrow$  Facteur 7 activé + *Fibroblaste*

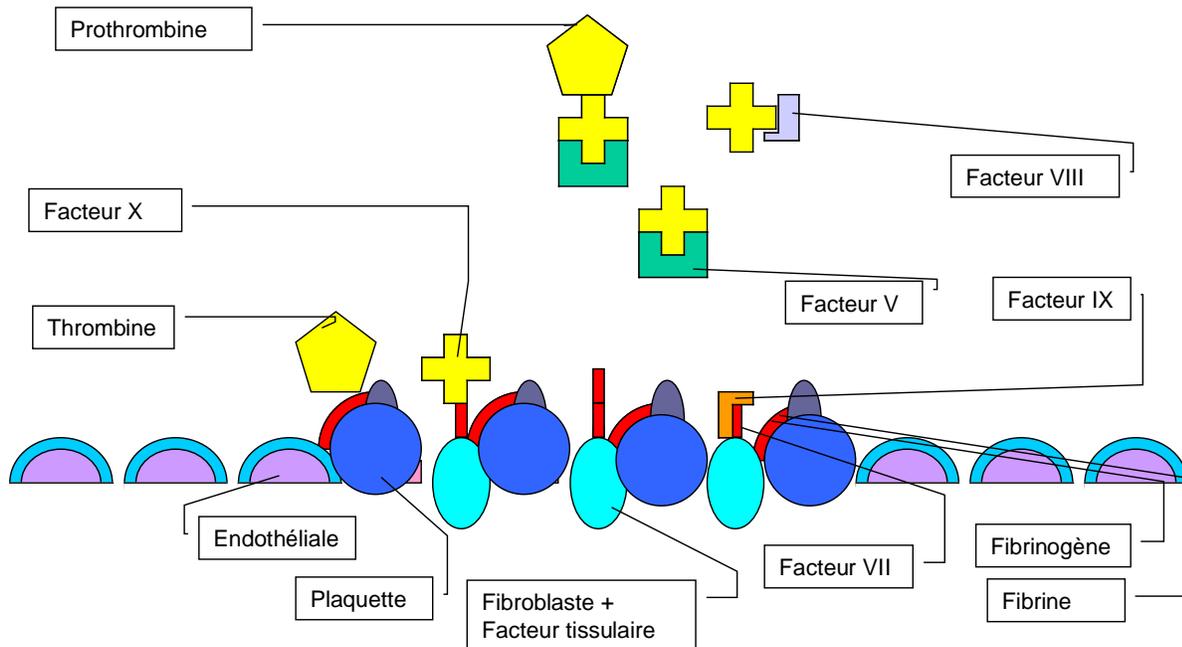
Facteur 7 activé + Facteur 9  $\rightarrow$  Facteur 7 activé + Facteur 9 activé

Facteur 7 activé + Facteur 10  $\rightarrow$  Facteur 7 activé + Facteur 10 activé

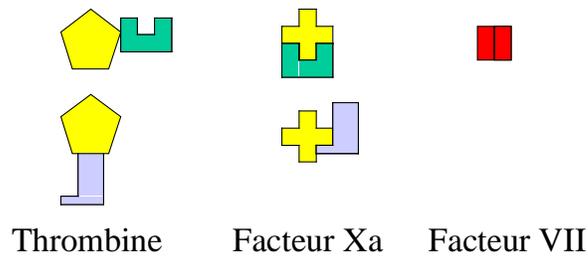
Facteur 7 activé + TFPI Complexe  $\rightarrow$  Facteur 7 + TFPI Complexe

Facteur 8 + Facteur 10 activé -> Facteur 8 activé + Facteur 10 activé  
 Facteur 8 + Thrombine -> Facteur 8 activé + Thrombine  
 Facteur 8 activé + Facteur 9 activé -> Complexe Facteur 8/9  
 Facteur 8 activé + Protéine C activée -> Protéine C activée  
 Facteur 10 activé + TFPI -> Complexe Facteur 10a/TFPI  
 Facteur Willebrand + *Plaquette* -> Facteur Willebrand + *Plaquette activée*  
 Fibrine + Fibrine -> 2 Fibrines (associées)  
 Fibrine + *Plaquette activée* -> Fibrine fixée + *Plaquette activée*  
 Fibrinogène + *Plaquette activée* -> Fibrinogène activable + *Plaquette activée*  
 Fibrinogène activable + Thrombine **activable** -> Fibrine + Thrombine **activable**  
*Plaquette activée* + Thrombine -> *Plaquette activée* + Thrombine **activable**  
*Plaquette activée* + Prothrombine -> *Plaquette activée* + Prothrombine fixée  
 Protéine C + Thrombine -> Protéine C activée + Thrombine

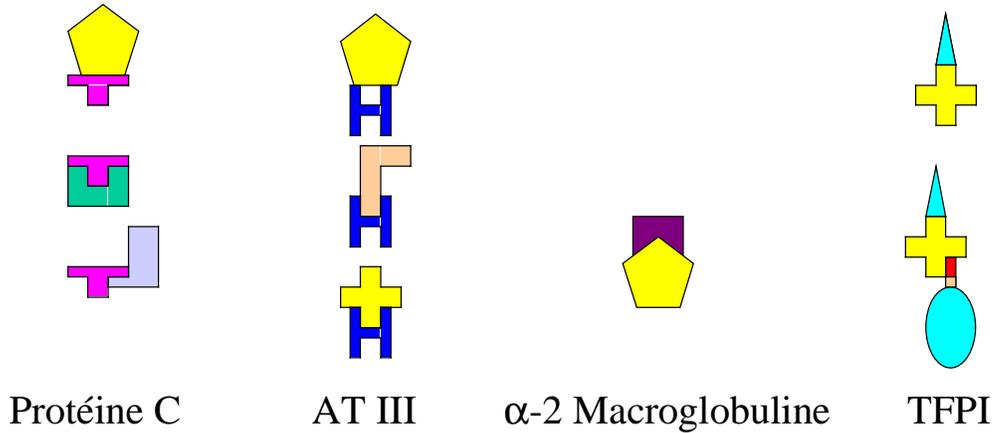
Nous illustrons les équations précédentes au moyen de différentes figures. La **Figure 48** représente les principaux agents impliqués dans la coagulation plasmatique. Nous remarquons la couche de l'endothélium formé par les cellules endothéliales. Les molécules de la partie supérieure de cette figure sont transportées par le flux sanguin. La **Figure 49** correspond aux agents amplificateurs et la **Figure 50** indique les agents régulateurs.



**Figure 48** : résumé du modèle de la coagulation plasmatique retenue. La partie supérieure du graphe représente le sang circulant avec les molécules et les cellules qu'il transporte (prothrombine, fibrinogène, facteur V, VIII, IX, X, plaquette). La partie inférieure correspond à la couche de cellules endothéliale. Cette dernière possède une lésion laissant apparaître des molécules et des cellules du sous-endothélium (Fibroblaste, facteur tissulaire, facteur Willebrand, collagène).



**Figure 49** : principaux amplificateurs de la coagulation. La thrombine et le facteur Xa activent le facteur V (en vert) ainsi que le facteur VIII (en bleu). Le facteur VII quand à lui, s'auto-active (en rouge).



**Figure 50** : principaux régulateurs de la coagulation. La protéine C a la capacité d'inhiber la thrombine (en jaune), le facteur V (en vert) et le facteur VIII (en bleu). L'anti-thrombine III permet quant à elle de stopper l'activité de la thrombine, du facteur IX (en orange) et du facteur Xa (en jaune). La molécule d' $\alpha$ -2 macroglobuline agit sur la thrombine et le TFPI sur le complexe FT/Facteur VII.

La modélisation étant basée sur le troisième modèle, il est nécessaire de connaître les concentrations précises des molécules dans le sang.

### Calcul du nombre d'agents (qualitatif)

Les tableaux suivants nous présentent les concentrations réelles des molécules et le nombre d'agents retenu pour la simulation. Le calcul du nombre d'agents s'effectue grâce à l'approximation logarithmique développée au paragraphe 2.4.1.6. Les tableaux ci-dessous incluent ces données pour les molécules amplifiant (**Tableau 23**) et régulant (**Tableau 24**) la coagulation. Les cellules retenues pour la simulation sont présentées dans le **Tableau 25**.

<b>Facteurs de coagulation</b>	<b>Quantité / <math>2.10^6\mu\text{m}^3</math> (volume simulé)</b>	<b>Nombre d'agents</b>
I (Fibrinogène)	$1,06.10^{19}$	181
II (Prothrombine)	$2,00.10^{18}$	153
V (Proaccélélerine)	$2,80.10^{16}$	78
VII (Proconvertine)	$1,14.10^{16}$	63
VIII (Antihémophilique A)	$5,40.10^{14}$	10
IX (Antihémophilique B)	$8,40.10^{16}$	97
Facteur Willebrand (fixe)	ND	48
X (Stuart)	$2,40.10^{17}$	116

**Tableau 23 :** *facteurs amplifiant la coagulation (qualitatif)*

<b>Inhibiteurs de coagulation</b>	<b>Quantité / <math>2.10^6\mu\text{m}^3</math> (volume simulé)</b>	<b>Nombre d'agents</b>
Antithrombine III (fixe)	$4,40.10^{18}$	166
Protéine C	$8,40.10^{16}$	97
TFPI (fixe)	$2,80.10^{15}$	39
Alpha 2 macroglobuline	ND	10

**Tableau 24 :** *inhibiteurs de la coagulation (qualitatif)*

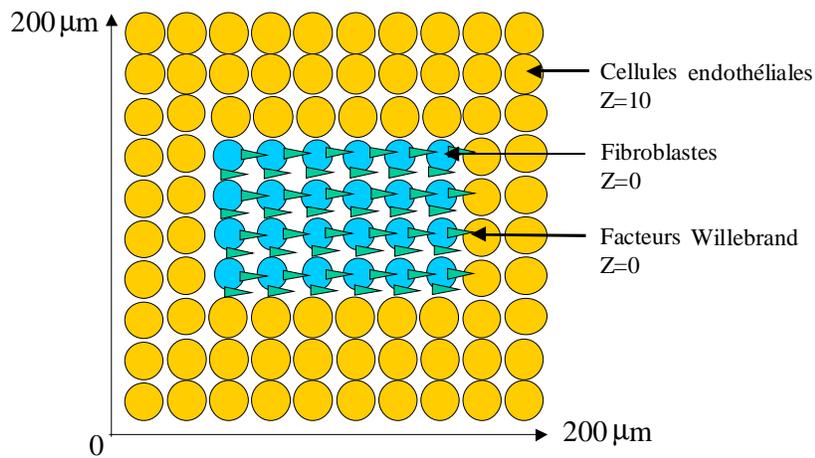
<b>Cellules</b>	<b>Quantité / <math>2.10^6\mu\text{m}^3</math> (volume simulé)</b>	<b>Nombre d'agents</b>
Endothéliale (fixe)	76	76
Fibroblaste (fixe)	24	24
Plaquettes	50	50

**Tableau 25 :** *cellules de la coagulation (qualitatif)*

### **Simulations de coagulation normale, hémophilie et hémophilie traitée**

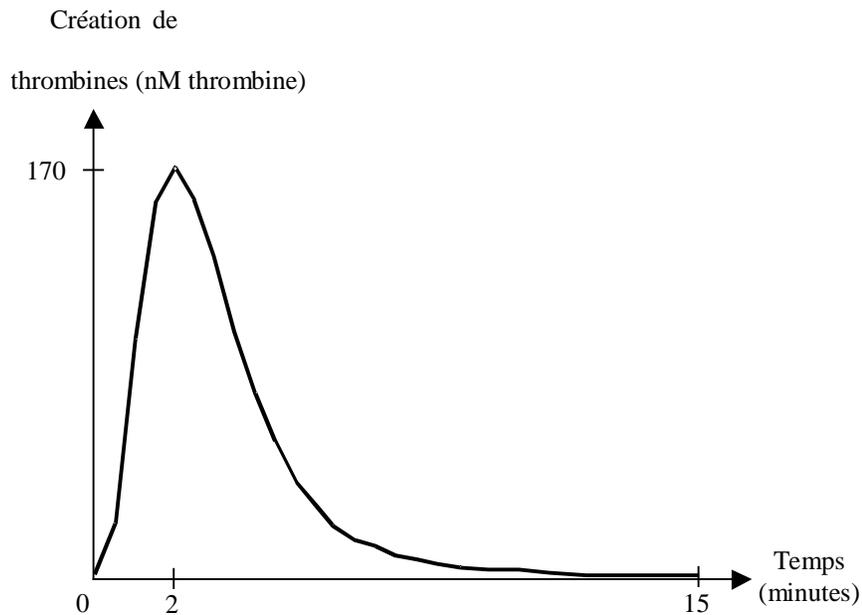
L'environnement mesure  $200 \times 200 \times 50 \mu\text{m}^3$ . La paroi de la veine est sur deux niveaux. L'endothélium (cellules endothélium) est sur le plan  $z=10 \mu\text{m}$  et le sous-endothélium (fibroblastes et facteurs Willebrand) sur le plan  $z=0$  (**Figure 51**). L'ensemble des autres agents est placé aléatoirement dans l'environnement au-dessus de l'endothélium et du sous-endothélium.

La simulation est réalisée sans flux sanguin pour reproduire l'expérience effectuée in-vitro par Coenraad [HEM96].



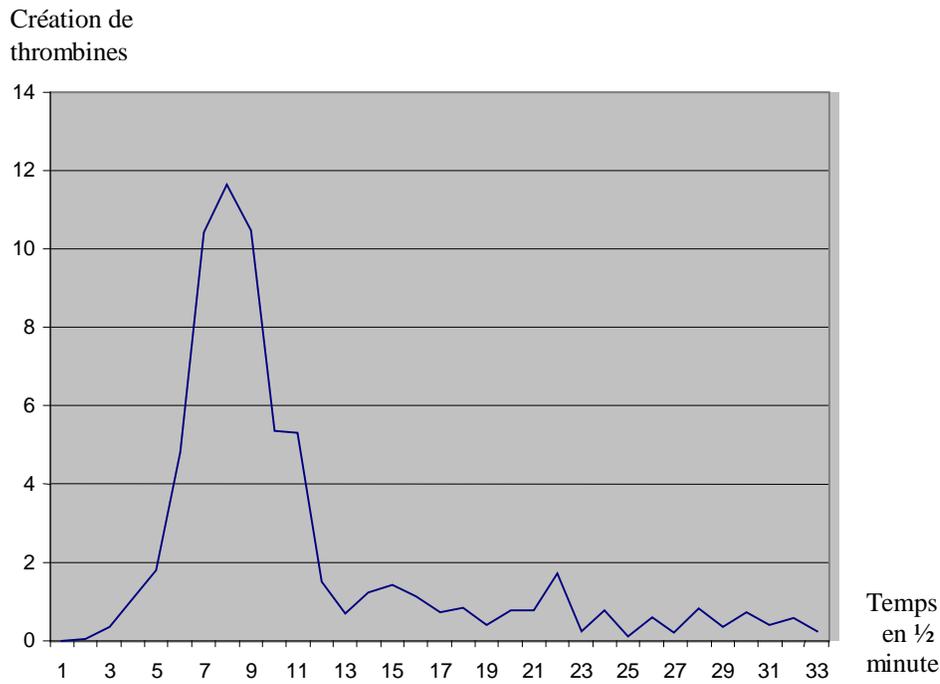
**Figure 51** : vue de dessus de la paroi de la veine. Le volume simulé est de  $200 \times 200 \times 50$  (en  $\mu\text{m}^3$ ). Nous retrouvons la couche de cellules endothéliales (en jaune) et la lésion de la veine (en bleu) avec les fibroblastes et les facteurs Willebrand. Ces derniers se situent  $10 \mu\text{m}$  plus bas que la couche de cellules endothéliales. Les éléments circulants dans le sang sont placés aléatoirement dans le volume tel que  $x \in [0, 200]$   $y \in [0, 200]$   $z \in [10, 50]$ .

La valeur à mesurer lors de l'expérience est la génération de thrombine, à savoir le taux de création de molécules de thrombine au cours du temps. Nous comparons nos résultats à ceux obtenus par Hemker (**Figure 52**).



**Figure 52** : création de thrombines au cours du temps (expérience réelle [HEM96]). La coagulation dure environ 15 minutes. Deux phases sont présentes ici : une très forte production de thrombines pendant les deux premières minutes puis une diminution progressive au fur et à mesure que le thrombus plaquettaire se forme.

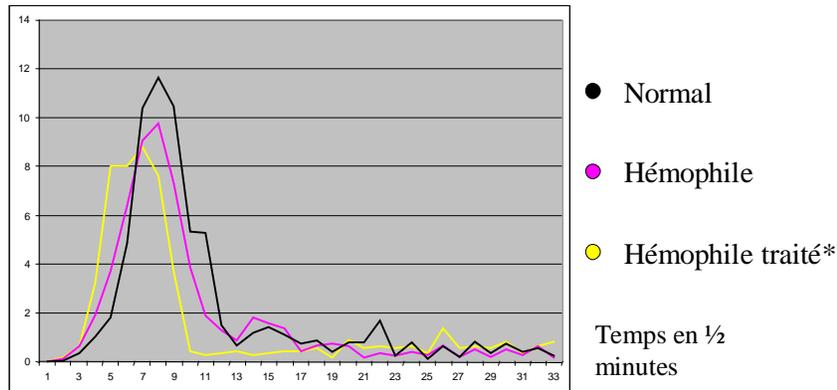
Notre simulation donne pour le taux de création de thrombines des évolutions de taux de thrombines créées proches de ceux obtenus en réalité (**Figure 53**).



**Figure 53 :** *simulation de l'activité thrombinique au cours du temps. Nous retrouvons les deux phases décrites sur le graphique précédent.*

Il nous est ensuite possible de générer des anomalies dans le système de la coagulation. Nous pouvons en effet, en supprimant le facteur VIII, simuler une hémophilie de type A. Le résultat de la simulation nous indique une diminution de l'activité thrombinique à la fois au niveau du maximum de la courbe mais aussi de sa pente. Nous pouvons de plus simuler l'action d'un médicament Antihémophilique, le NovoSeven qui est du Facteur VII activé, au début de la simulation (ajout de 63 agents facteurs VII activés pour représenter le médicament NovoSeven. Le nombre 63 est aussi la quantité initiale de facteurs VII). Nous observons une augmentation de la génération de thrombine. L'ensemble des résultats de ces simulations est fourni par la **Figure 54**.

## Création de thrombines



\* médicament Novo Seven

**Figure 54 :** comparaison de simulations avec : coagulation normale (en noir), hémophilie A (en rouge) et hémophilie A traitée (en jaune). Nous remarquons une plus faible coagulation pour l'hémophilie par rapport à la coagulation normale. L'hémophilie traitée au facteur VII activé voit sa coagulation débutée plus tôt que la coagulation normale.

Ces résultats sont qualitativement intéressants et nous espérons, grâce à l'approche quantitative que permet le troisième modèle, pouvoir aller plus loin et effectuer des dosages réalistes, c'est à dire prévoir des traitements réels.

### Calcul du nombre d'agents (quantitatif)

Nous distinguons trois types d'entités lors de la coagulation. Le premier type représente les facteurs amplifiant la coagulation (**Tableau 26**), le deuxième ceux inhibant la formation du thrombus plaquettaire (**Tableau 27**). Le dernier correspond aux cellules impliquées dans la coagulation (**Tableau 28**).

Facteurs de coagulation	Quantité / $2.10^6 \mu\text{m}^3$ ( $\times 2.10^{-9}$ ) (volume simulé)	Nombre d'agents	Nombre de représentants par agent
I (Fibrinogène)	$1,06.10^{19}$	200	$1,06.10^{17}$
II (Prothrombine)	$2,00.10^{18}$	200	$2,00.10^{16}$
V (Proaccélélerine)	$2,80.10^{16}$	200	$2,80.10^{14}$
VII (Proconvertine)	$1,14.10^{16}$	200	$1,14.10^{14}$
VIII (Antihémophilique A)	$5,40.10^{14}$	200	$5,40.10^{12}$
IX (Antihémophilique B)	$8,40.10^{16}$	200	$8,40.10^{14}$
Facteur Willebrand (fixe)	ND	48	1
X (Stuart)	$2,40.10^{17}$	200	$2,40.10^{15}$

**Tableau 26 :** facteurs amplifiant la coagulation (quantitatif)

Inhibiteurs de coagulation	Quantité / $2.10^6\mu\text{m}^3$ (volume simulé)	Nombre d'agents	Nombre de représentants par agent
Antithrombine III (fixe)	$4,40.10^{18}$	200	$4,40.10^{16}$
Protéine C	$8,40.10^{16}$	200	$8,40.10^{14}$
TFPI (fixe)	$2,80.10^{15}$	200	$2,80.10^{13}$
Alpha 2 macroglobuline	ND	200	$10^{15}$

**Tableau 27** : *inhibiteurs de la coagulation (quantitatif)*

Cellules	Quantité / $2.10^6\mu\text{m}^3$ (volume simulé)	Nombre d'agents	Nombre de représentants par agent
Endothéliale (fixe)	76	76	1
Fibroblaste (fixe)	24	24	1
Plaquettes	200	200	1

**Tableau 28** : *cellules de la coagulation (quantitatif)*

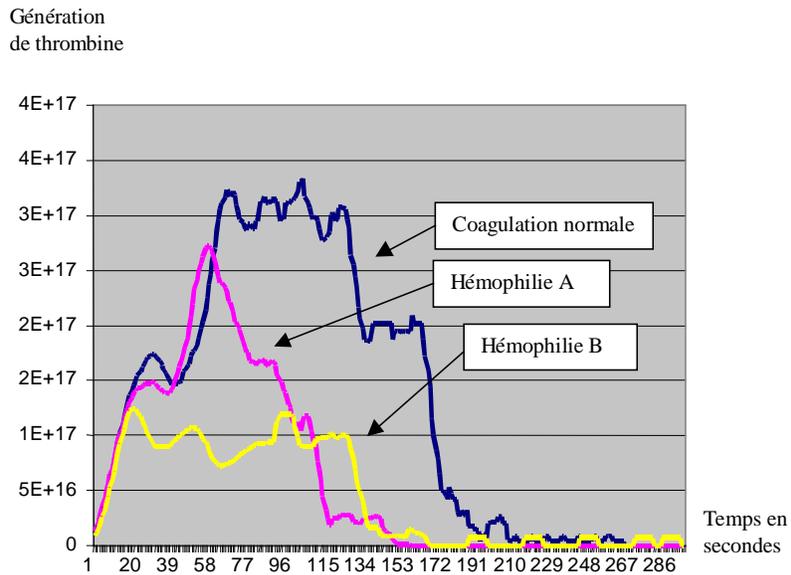
Nous effectuons à partir de ces valeurs plusieurs simulations. Tout d'abord une coagulation normale, c'est à dire sans anomalie. Puis nous enlevons respectivement les facteurs VIII et IX afin de simuler les hémophilies A et B. Nous utilisons ensuite la simulation pour vérifier l'efficacité d'un médicament contre l'hémophilie A. Finalement, nous introduisons le facteur V Leiden (anomalie génétique) pour observer la formation de thromboses. Cette maladie génétique est alors traitée à l'aide de l'héparine, une molécule augmentant l'efficacité de l'antithrombine III, un anti-coagulant naturel.

### **Diverses simulations de coagulation**

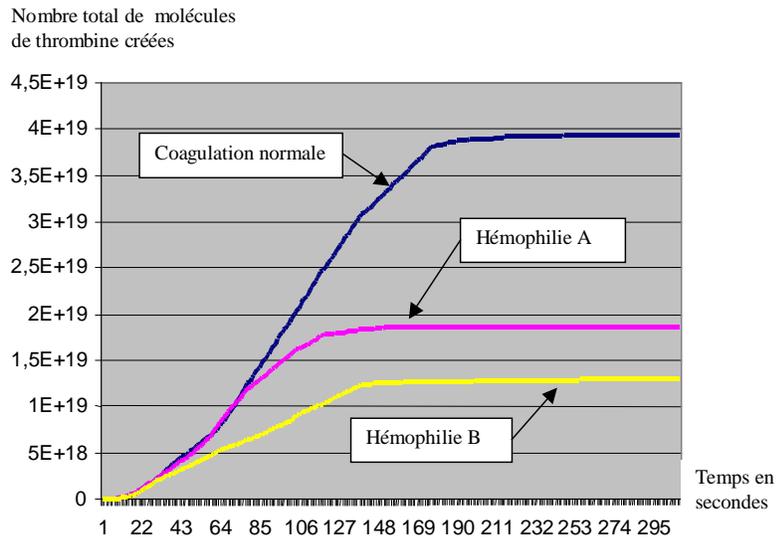
L'endothélium et le sous-endothélium sont modélisés comme précédemment. La première simulation est une coagulation normale, puis nous simulons les deux grands types d'hémophilies connues : l'hémophilie A (absence de facteur VIII) et l'hémophilie B (absence de facteur IX). Nous observons une faible coagulation dans les cas de l'hémophilie A et B par rapport à une coagulation normale (**Figure 55**).

Les surfaces des courbes de l'activité de thrombine permettent de déterminer l'intensité de la coagulation. Ainsi, une hémophilie A génère moitié moins (0,47) de molécules de thrombine qu'une personne normale. Un hémophile B génère encore moins de thrombines étant donné qu'il génère trois fois moins (0,33) de thrombine que la normale. Les courbes de surfaces résumant ces résultats sont donnés par la **Figure 56**.

Ces résultats sont cohérents avec la réalité où un hémophile de type B est plus gravement atteint qu'un hémophile de type A.



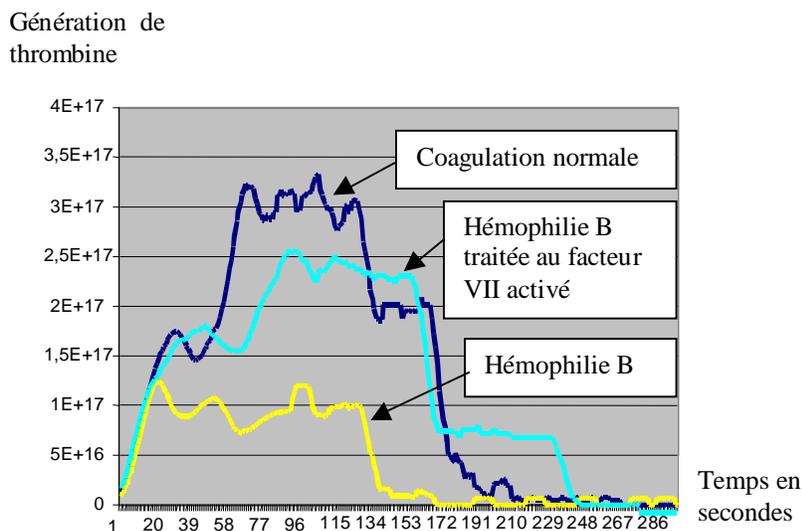
**Figure 55 :** simulations comparées : coagulation normale, hémophilie A et hémophilie B. Nous remarquons une sensible différence de coagulation entre les hémophilies et la coagulation normale. Pour l'hémophilie A, l'agent facteur VIII a été supprimé de la simulation. Pour l'hémophilie B, c'est l'agent facteur IX qui a été enlevé. Notons toutefois qu'il est possible de ne pas être aussi tranché dans les conditions de simulation et que nous aurions pu choisir non pas une absence de telle ou telle molécule, mais simplement une moindre concentration. Ainsi, même des déficiences mineures pourraient-êtré simulées.



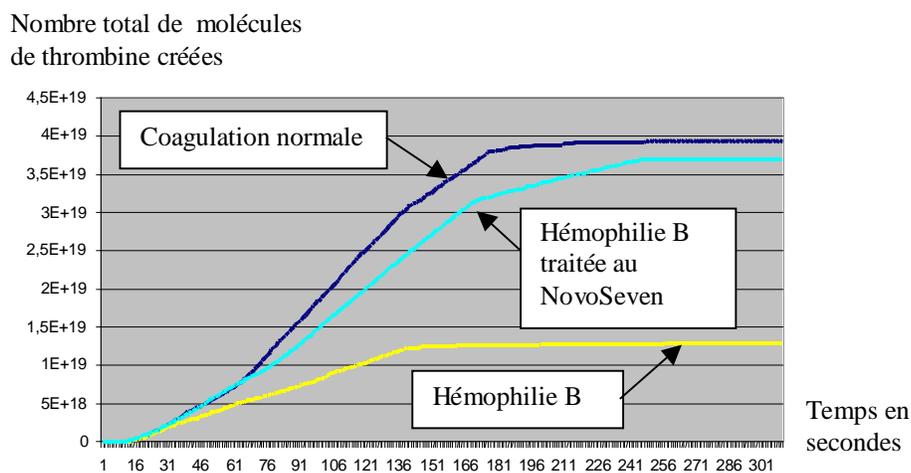
**Figure 56 :** nombre de thrombines créées : coagulation normale, hémophilie A et hémophilie B. Cette courbe correspond à la fonction intégrale de la courbe précédente.

Notre modèle permet d'ajouter à n'importe quel moment de la simulation n'importe quel type d'agent. Nous ajoutons donc une molécule de type facteur VII activé au début de la coagulation. Cet agent-molécule représente le médicament NovoSeven. Nous appliquons ce traitement à l'hémophilie de type B et la dose injectée est de  $1,14 \cdot 10^{16}$  avec 50 agents, ce qui correspond au nombre de facteur VII normal. Nous remarquons que la coagulation est bien meilleure avec ce médicament pour un

hémophile B (**Figure 57**). Le dysfonctionnement de la coagulation est bien compensé par ce médicament. L'écart de coagulation n'est alors plus que de 6,5% entre l'hémophilie traitée et une coagulation normale (**Figure 58**).



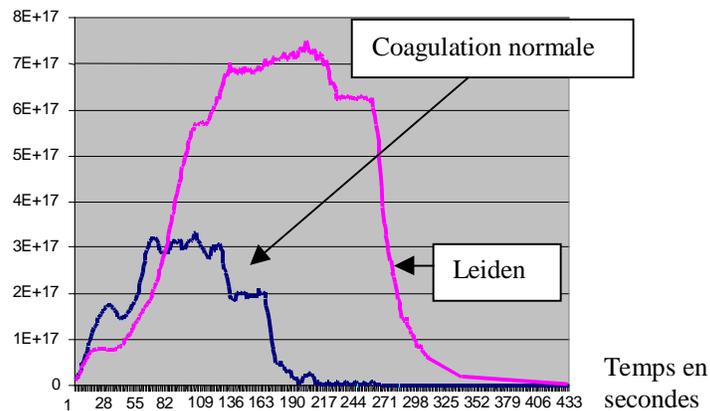
**Figure 57** : traitement d'une hémophilie B au facteur VII activé. Le nombre de facteurs VII activés placés initialement est de  $1,14 \cdot 10^{16}$  molécules. La faible coagulation liée à l'hémophilie B se trouve remarquablement bien traitée par le facteur VII activé.



**Figure 58** : nombre de thrombines créées : coagulation normale, hémophilie B et hémophilie B traitée. Ces courbes correspondent aux fonctions intégrales du graphe précédent.

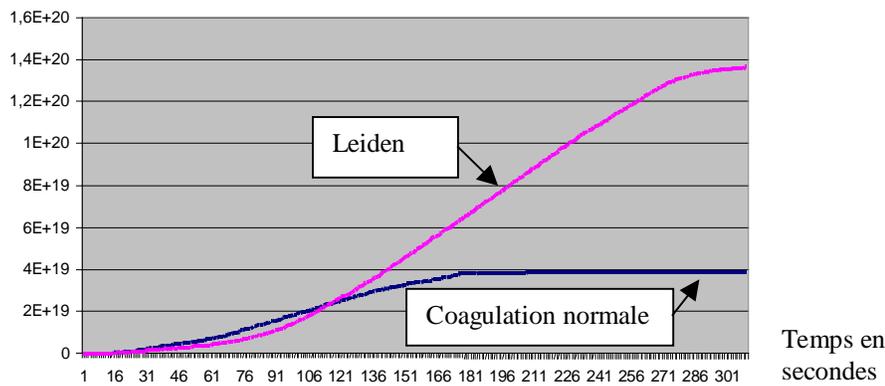
De même, nous pouvons simuler la mutation du facteur V Leiden. Cette mutation inhibe la désactivation du facteur V activé par la protéine C activée. Cette maladie génétique favorise l'apparition de thromboses veineuses, c'est-à-dire de caillots dans le sang. Notre simulation montre clairement le fort taux de thrombines créées par cette maladie par rapport à une coagulation normale (**Figure 59**). Le nombre de thrombines formées en simulation est 4 fois plus important avec la mutation du facteur V Leiden que sans (**Figure 60**).

### Génération de thrombine



**Figure 59 :** apparition de thrombose dans la maladie de Leiden. Le facteur V activé ne peut pas être désactivé dans la pathologie de Leiden. La simulation est en accord avec les connaissances en hématologie et confirme le fort risque de thrombose lié à cette déficience.

### Nombre total de molécules de thrombine créées

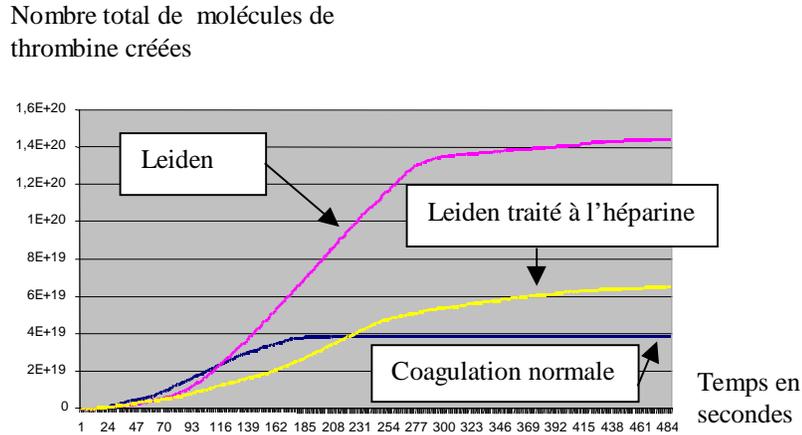


**Figure 60 :** nombre de thrombines créées : coagulation normale et Leiden

Afin de traiter la maladie de Leiden, nous injectons un anticoagulant en début de simulation. Cet anticoagulant choisi est l'héparine qui stimule l'action de l'anti-thrombine III. Nous en voyons les effets sur la courbe de la **Figure 61**.

Ces différentes simulations nous montrent l'intérêt de la simulation dans l'étude préliminaire de fabrication d'un médicament. En effet, selon le type de maladie, il est possible de tester in-machina divers médicaments virtuels. Le pharmacologue désirent trouver à la fois le levier moléculaire sur lequel jouer pour compenser une insuffisance due à une maladie ainsi que la dose de médicament à injecter ainsi que déterminer le moment d'administration du médicament pour optimiser la compensation est fortement aidé par la simulation. De plus, les temps de calcul sont corrects puisqu'il faut compter 30 minutes environ pour n'importe quelle expérience citée plus haut. D'autre part, il est

nécessaire d'effectuer plusieurs fois le même type de simulations pour avoir une idée du résultat étant donné que le système est quelque peu variable d'une simulation à l'autre. L'annexe 6.1 étudie ce problème en détail.



**Figure 61 :** traitement de la maladie de Leiden par l'héparine ( $4,40.10^{20}$  molécules). L'héparine est un anti-coagulant qui agit comme catalyseur sur l'anti-thrombine III. L'ajout de cet agent permet de réguler la coagulation trop importante liée au facteur V Leiden.

Ces expérimentations in-machina montrent bien l'intérêt du simulateur pour l'hématologue : la complexité du système est telle qu'il est difficile de prévoir les changements impliqués par une ou plusieurs modifications dans le système de l'hémostase. La simulation répond en partie à ces questions en apportant des éléments de réponse. Le lecteur désirent approfondir cette simulation de la coagulation trouvera en **annexe** Erreur! Source du renvoi introuvable. toutes les courbes de population associés à tous les agents.

La section suivante décrit trois simulations d'expériences in-vitro comportant la formation de complexes moléculaires et cellulaires. Le deuxième modèle est particulièrement adapté à ce type de simulations, c'est pourquoi il a été privilégié par rapport aux deux autres.

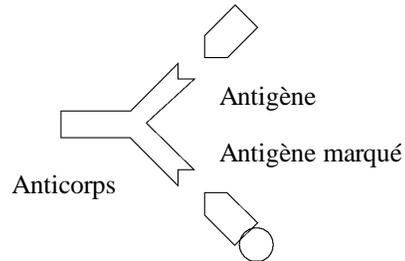
## 3.2. Simulation d'Expériences In-vitro

### 3.2.1. Immunodosage

L'immunodosage par compétition pure est utilisé pour détecter la présence d'anticorps dirigés contre un antigène précis. Il est effectivement possible de vérifier la contamination d'une personne par un virus ou plus généralement toute substance antigénique en testant la présence d'anticorps ayant une forte affinité avec l'antigène. Cela peut être fait même sans symptômes apparents de la maladie. C'est pourquoi le test ELISA d'immunodosage fait partie de l'arsenal de dépistage du VIH dont la période asymptomatique peut dépasser 20 ans.

Nous débutons cette section par la description des agents utilisés pour la simulation de tests d'immunodosage par compétition pure (test RIA).

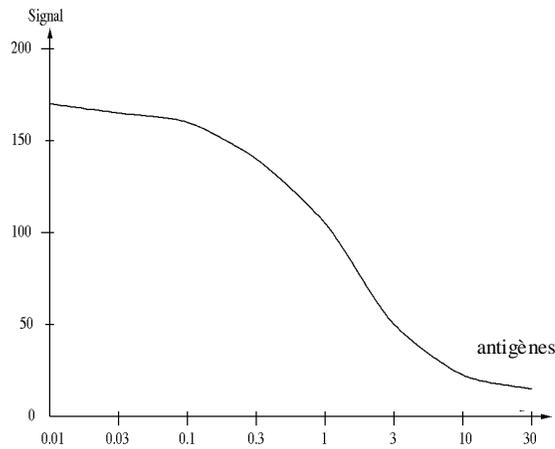
Pour cette simulation nous utilisons trois types d'agents représentant 3 types de molécules. Le premier type d'agents correspond aux molécules d'anticorps fixés à la paroi du tube à essai. Il possède deux sites de liaison en Y pour fixer les antigènes. Le deuxième représente l'antigène à détecter dans le sang du patient (antigène non-marqué) et le troisième simule l'antigène de référence (antigène marqué) (**Figure 62**). L'antigène marqué peut être comptabilisé grâce à un appareillage spécialisé. Les agents antigènes ont une forte affinité avec les deux sites de liaison des anticorps.



**Figure 62 :** *Agents d'immunodosage*

La simulation se déroule ainsi. Tout d'abord les agents anticorps sont placés en cercle dans l'éprouvette virtuelle (200 agents). Cette disposition permet de retrouver la disposition en deux dimensions et en vue de dessus du fond du tube réel où sont collées les molécules d'immunoglobuline. Ces agents anticorps sont fixés et n'ont donc pas la possibilité de se déplacer. Ensuite, les antigènes marqués et non-marqués sont placés aléatoirement dans le cercle formé par les agents anticorps. Le nombre d'antigènes marqués est constant pour toutes les simulations alors que le nombre d'antigènes non-marqués est variable d'une simulation à l'autre (entre 2 et 6000 agents). Pour une simulation donnée, nous observons l'évolution au cours du temps du nombre d'antigènes marqués se fixant aux anticorps. La simulation s'arrête lorsque plus aucune liaison n'est possible. L'éprouvette virtuelle est alors vidée de toutes les molécules en suspension (non fixées aux anticorps) et le nombre de molécules d'antigènes marqués restant est mémorisé. Nous répétons ce protocole plusieurs fois en faisant varier le nombre d'antigènes non-marqués. Nous obtenons alors une courbe d'étalonnage qui permet d'évaluer le taux de contamination à l'antigène non-marqué de n'importe quel malade virtuel (**Figure 63**).

Cette courbe présente de fortes similarités qualitatives avec une courbe d'étalonnage réelle issue d'un immunodosage in-vitro. Cette simulation est intéressante pour deux raisons. Tout d'abord elle montre que le deuxième modèle développé dans cette thèse ne possède pas de dysfonctionnement majeur dans des simulations ne comportant que des molécules. Ensuite, elle montre l'intérêt de ce modèle pour l'enseignement. Le protocole de notre simulation est presque le même que le protocole réel et il n'est pas difficile d'imaginer un logiciel dédié à l'entraînement des élèves. Il serait par exemple intéressant de leur faire tracer une courbe d'étalonnage puis de les questionner sur le taux de contamination d'une ou plusieurs personnes virtuelles. De plus, les élèves pourraient observer sur l'écran en temps réel l'évolution de l'expérience.



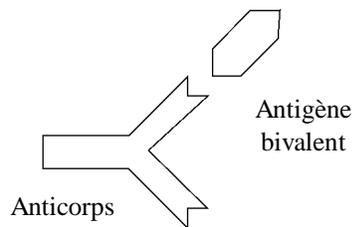
**Figure 63** : courbe d'étalonnage

La formation de complexes immuns décrite dans la section suivante est une autre expérience classique mettant en jeu des anticorps et des antigènes. Cette nouvelle simulation va plus loin que la précédente dans l'utilisation des complexes moléculaires dans la mesure où nous observons des structures géométriques liées à la forme des anticorps et des antigènes.

### 3.2.2. Formation de complexes immuns

La liaison antigènes-anticorps conduit parfois à la création de complexes formant un précipité dans le milieu liquide d'expérimentation. La quantité de précipité obtenue est un moyen pratique d'évaluer une quantité d'antigènes présents dans une solution à analyser. Cela constitue aussi une expérience très classique de l'immunologie que nous ne pouvions pas ne pas tester.

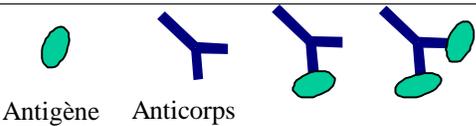
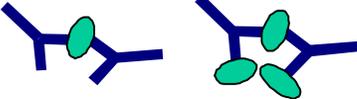
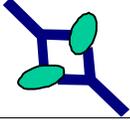
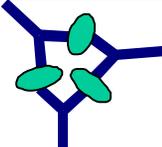
L'expérience comporte deux types de molécules : des anticorps et des antigènes de forte affinité. Deux agents suffisent donc pour cette expérience (**Figure 64**). L'agent anticorps possède deux sites de liaison à  $80^\circ$  et l'antigène deux sites également (bivalent) mais à  $180^\circ$ . Les dimensions des molécules sont de 10 nm et celle de l'environnement de  $1 \times 1 \mu\text{m}^2$ .



**Figure 64** : agents intervenant dans les complexes immuns

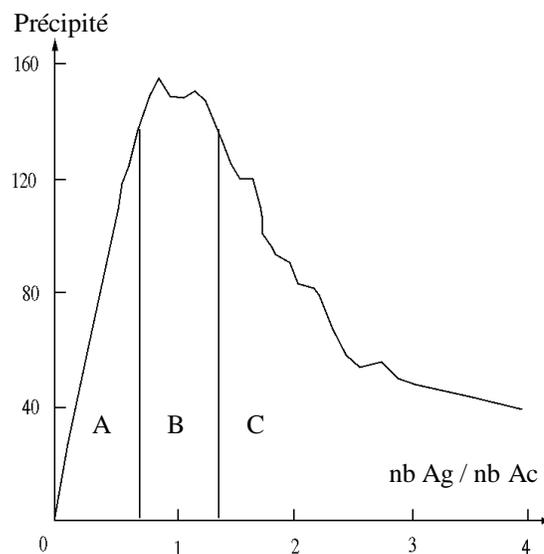
Le protocole expérimental virtuel est le suivant. Un ensemble d'expériences ayant un nombre constant d'anticorps (200 agents anticorps) et variable d'antigènes (entre 0 et 800) est effectué. Au début de chaque expérience, les agents anticorps et antigènes sont placés aléatoirement dans l'éprouvette virtuelle. Les molécules d'immunoglobuline se lient alors aux molécules antigéniques pour former des complexes immuns. Chaque complexe immunitaire crée un taux de précipité. Par exemple

les complexes de type Ac-Ag ou Ag-Ac-Ag ne précipitent pas (taux = 0). Un complexe Ac-Ag-Ac donne un taux de précipité égal à 1. Les différentes configurations possibles sont données par le **Tableau 29**.

Types de complexes	Taux de précipité
	0
	1
	2
	3

**Tableau 29** : configurations de complexes immuns possibles

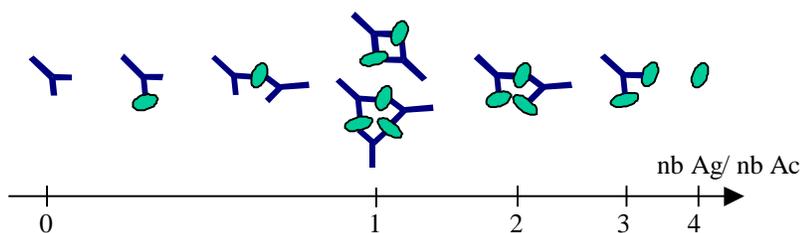
Le taux de précipité global est la somme de tous les taux de précipité formé par les complexes immuns. La simulation est stoppée lorsqu'il n'existe plus de liaison possible. Nous effectuons plusieurs simulations en faisant varier la quantité d'agents antigènes et nous traçons ainsi une courbe de précipité (**Figure 65**).



**Figure 65** : courbe de précipité avec les trois phases A, B et C

Comme en réalité, nous obtenons trois phases A, B et C dans la courbe de précipité. La phase A correspond aux expériences avec les agents anticorps en excès. La phase B est la zone d'équivalence en agents anticorps et antigènes et la phase C est la zone d'excès en agents antigènes.

Nos simulations nous donnent l'explication de la présence de ces trois zones. En observant les types de complexes obtenus en fonction de la quantité d'agents antigènes, nous observons que les complexes donnant le plus fort taux de précipité sont créés à l'équivalence (**Figure 66**).



**Figure 66** : types de complexes créés en fonction du nombre d'agents antigène (*nb Ac est une constante*)

Tous ces résultats sont déjà connus, mais il est intéressant de voir comment la simulation aurait pu aider ou au moins appuyer les travaux des premiers immunologistes à partir de simples hypothèses.

La simulation suivante entre dans cette démarche d'aide à la recherche mais dans un contexte où les questions n'ont pas encore trouvé de réponse. Nous allons nous intéresser à un lymphocyte encore mal connu, le lymphocyte B-CD5. Ce dernier est étudié au sein du Laboratoire d'Immunologie du Centre Hospitalier de Brest.

### 3.2.3. Lymphocytes B-CD5

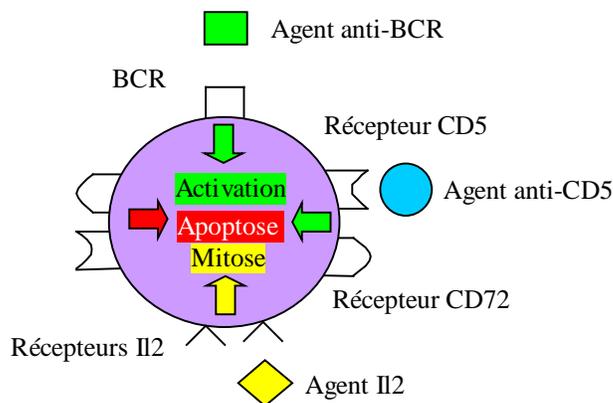
Les expériences in-vitro effectuées ont pour objectif d'étudier les lymphocytes B exprimant les récepteurs CD5 et CD72 [JAM96]. Plus précisément, il s'agit de déterminer le rôle du récepteur CD5 dans la prolongation de l'activation de la cellule ou, au contraire, dans la mort cellulaire programmée (apoptose). Ces mécanismes sont mal connus mais le dysfonctionnement des signaux induits par les récepteurs au sein des lymphocytes semble être impliqué dans les Leucémies Lymphocytaires Chroniques (LLC) [BOU80] [ROY80]. Par conséquent, la simulation est utilisée afin de tester différentes hypothèses sur le comportement d'une population de lymphocytes. Ces simulations ont deux objectifs. Le premier est de reproduire les expériences déjà effectuées in-vitro pour valider le modèle. Le deuxième but est de préparer les futures expériences in-vitro en simulant différents scénari possibles pour n'en retenir que les plus pertinents.

Nous débutons par la description des expériences puis, nous poursuivons par l'étude des cellules, des molécules, des interactions et du protocole expérimental. Finalement, nous voyons les résultats des simulations que nous comparons aux expériences réelles.

La molécule CD5 est exprimée par tous les lymphocytes T mais aussi par une sous-population de lymphocytes B. Les lymphocytes B au repos ne prolifèrent pas en réponse à la liaison de la molécule CD5 alors que, les cellules préactivées par un anticorps IgM (Immunoglobuline de type M) et de l'interleukine 2 (I2) se multiplient. Nous étudions spécifiquement les effets de la molécule d'anti-CD5 et la molécule d'anti-IgM sur l'apoptose des lymphocytes B-CD5+ (le + indique la présence de la molécule CD5). La liaison du récepteur CD5 avec l'anti-CD5 ou celle du BCR (B Cell

Receptor) avec l'IgM implique l'apoptose des lymphocytes. L'apoptose commence plus tôt avec la liaison CD5 qu'avec la liaison IgM. Les cellules B-CD5<sup>+</sup> sont plus sensibles à l'apoptose que les cellules B-CD5<sup>-</sup> lorsque le BCR est impliqué. Dans les mêmes conditions, les récepteurs CD5 exprimés par les cellules T n'entraînent pas d'apoptose en cas de liaison. L'hypothèse formulée par les immunologistes est la suivante : la proximité des CD5 et des BCR à la surface des lymphocytes B active une voie responsable de l'apoptose.

La simulation porte donc sur le modèle donné par les immunologistes. Seuls les comportements, les récepteurs et les molécules impliquées dans les expériences in-vitro sont à reproduire. Cela limite grandement la complexité de la modélisation. L'agent lymphocyte B-CD5 ne comporte donc que 4 types de récepteurs : Le BCR, l'Il2, le CD5, et le CD72. Le BCR rend possible l'activation de l'agent lymphocyte. Le récepteur d'interleukine 2 permet la division cellulaire (mitose). Les récepteurs CD5 et CD72, supposés complémentaires, agissent sur l'activation du lymphocyte en augmentant ou en diminuant la durée de vie de la cellule (**Figure 67**).



**Figure 67** : modèle du lymphocyte B-CD5 et des agents moléculaires

Pour remplir leurs fonctions, ces récepteurs doivent être liés. Lorsqu'un récepteur est lié, des sous-agents sont créés au sein de l'agent lymphocyte B-CD5. Ces sous-agents réalisent trois objectifs différents. Le premier, induit par le BCR, le CD5 et le CD72 augmente la longévité de l'agent cellule s'il est activé (flèches vertes sur la **Figure 67**). Sinon, et il s'agit là du second objectif, la longévité est réduite (flèche rouge sur la **Figure 67**). Le dernier but, issu du récepteur d'Il2, est la prolifération cellulaire (flèche jaune sur la **Figure 67**). De plus, trois autres agents sont nécessaires à la simulation : l'agent anti-BCR, anti-CD5 et Il2 (**Figure 67**).

Initialement, l'agent possède 10 récepteurs Il2, 10 récepteurs BCR, 10 récepteurs CD5 et 10 récepteurs CD72 tous répartis uniformément sur la membrane cellulaire. Un récepteur de l'agent représente 10<sup>4</sup> récepteurs réels. L'agent-molécule anti-CD5 possède un seul site de liaison ainsi que les agent-molécules Il2 et anti-BCR. L'agent B-CD5 possède en son sein 2 sous-agents fixes : le sous-agent « activation » et le sous-agent « mitose ». Le premier définit la durée de vie de l'agent en entraînant éventuellement l'apoptose et le deuxième permet à l'agent de se cloner. Ces deux agents possèdent des récepteurs pour recevoir les signaux en provenance des récepteurs. En effet, lorsqu'un récepteur est lié, il génère des sous-agents qui dépendent du

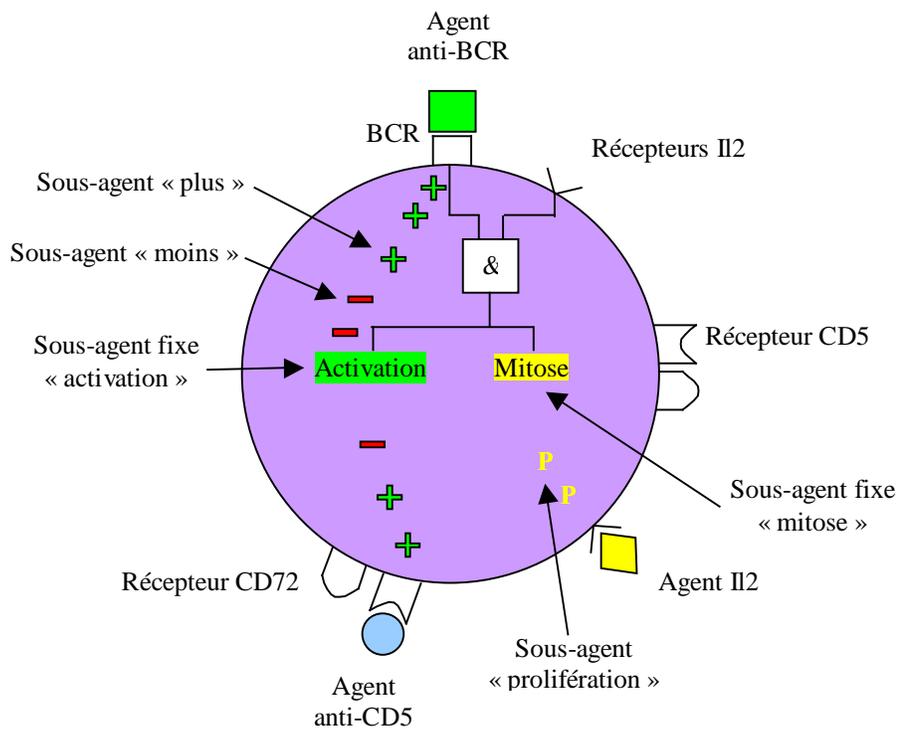
type de la liaison. La liaison II2 et B-CD5 produit des sous-agents « prolifération », la liaison anti-BCR et B-CD5 ou Anti-CD5 et B-CD5 produisent des agents « plus » ou « moins ». Les interactions sont résumées par le **Tableau 30**.

Lorsqu'un agent II2 se lie à un agent B-CD5, ce dernier crée en son sein des sous-agents « prolifération » qui se dirigent vers le sous-agent fixe « mitose ». De même, lorsqu'une liaison anti-BCR et B-CD5 ou Anti-CD5 et B-CD5 survient, des sous-agents « d'activation » ou « d'apoptose » sont créés.

L'agent mitose ne permet la division cellulaire que si auparavant, l'agent d'activation a reçu deux signaux en provenance des récepteurs BCR et II2. De même, si les doubles signaux ne sont pas reçus, les agents créés par les récepteurs BCR et CD5 sont des sous-agents « moins ». Ces sous-agents « moins » vont alors se lier au sous-agent fixe « activation » qui va diminuer la durée de vie de l'agent B-CD5. Inversement, si les deux signaux sont reçus, les récepteurs BCR et CD5 créent des sous-agents « plus » qui indirectement augmentent la durée de vie de l'agent B-CD5. La **Figure 68** nous montre le système multi-agents présent dans l'agent B-CD5.

Agents et sous-agents	B-CD5	II2	Anti-CD5	Anti-BCR	Activation (fixe)	Mitose (fixe)	Prolifération	Plus	Moins
<b>B-CD5</b>	*	*	*	*					
<b>II2</b>	*								
<b>Anti-CD5</b>	*								
<b>Anti-BCR</b>	*								
<i>Activation (fixe)</i>								*	*
<i>Mitose (fixe)</i>							*		
<i>Prolifération</i>						*			
<i>Plus</i>					*				
<i>Moins</i>					*				

**Tableau 30** : interactions possibles dans l'expérience sur le lymphocyte B-CD5



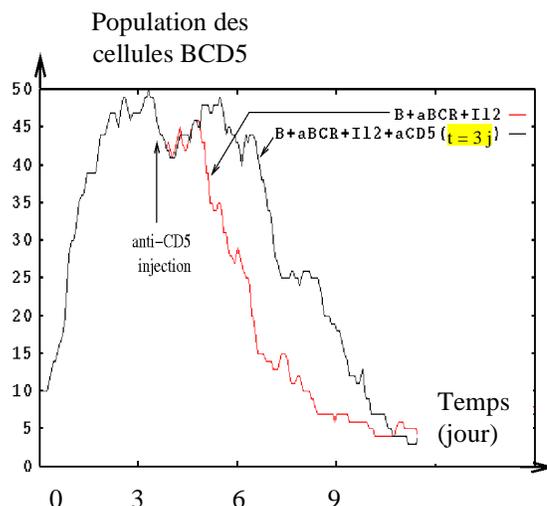
*modèle interne de l'agent lymphocyte B-CD5.*

*Dans cet exemple, l'agent est passé de l'état non activé où des agents « moins » étaient créés à un état activé (grâce à la double liaison Il2-BCR) ou des agents « plus » sont créés. Il lui est alors possible de créer des agents « prolifération ».*

La durée de vie initiale des agents B-CD5 est fixée à une journée. Lorsque le sous-agent « activation » reçoit un sous-agent « plus », la durée de vie de l'agent B-CD5 est augmenté d'une heure et elle est diminuée d'une heure pour un sous-agent « moins » reçu. La création des sous-agents est effective tous les pas de simulation (un pas de simulation valant 1 heure réelle) tant que dure la liaison au niveau des récepteurs. La durée de la liaison retenue est de 1 pas de simulation étant donné que l'internalisation d'un récepteur s'effectue entre 15 minutes et 1 heure environ. A chaque pas de temps, l'âge de l'agent B-CD5 est comparé avec sa durée de vie. Si celui-ci est supérieur à la durée de vie, l'agent entre en apoptose et est éliminé de la simulation. La prolifération d'un agent B-CD5 a lieu lorsque le sous-agent « mitose » reçoit 1 agent « prolifération » et si son âge est supérieur à 6 heures (âge de maturité).

Le protocole expérimental consiste à placer dans un tube à essai, où sont présents des molécules d'interleukine et d'anti-BCR, des lymphocytes B-CD5. Les cellules s'activent et prolifèrent. Trois jours plus tard, au maximum de la prolifération, des anticorps anti-CD5 sont ajoutés ou non dans le tube. C'est pourquoi, il est nécessaire d'effectuer deux tests in-machina.

Pour la simulation, nous exécutons deux expériences où nous plaçons aléatoirement 10 agents B-CD5, 100 agents Il2 et 100 agents anti-BCR à  $t = 0$ . Nous observons une prolifération des agents B-CD5 jusqu'à  $t = 3$  jours. A ce moment précis, nous injectons 100 agents anti-CD5 dans l'une des deux expériences in-machina. Cette simulation montre clairement un maintien de la population des agents B-CD5 pendant une plus grande durée (2 jours) par rapport à l'expérience sans anti-CD5 ( ).



*évolution des populations des agents B-CD5 avec et sans introduction d'anti-CD5*

La simulation donne donc des résultats quantitativement proches de la réalité. Le modèle donné par les immunologistes est donc une piste possible pour comprendre le phénomène réel.

C'est ainsi que la simulation doit pour le moment être perçue au niveau de la recherche, c'est à dire un outil d'aide à la réflexion, permettant à la fois de tester des idées, d'omettre le moins de paramètres possibles et de renforcer la valeur d'un modèle. Nous précisons cette utilisation de la simulation en recherche mais aussi en enseignement et pour l'industrie pharmaceutique dans l'annexe 6.2.

### **3.3. Conclusion et Perspectives**

Nous avons vu que la modélisation et la simulation de phénomènes immunitaires et hématologiques par un système multi-agents sont intéressantes pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'analogie entre un agent et une cellule ou une molécule se fait naturellement, réduisant ainsi l'abstraction du modèle. Ensuite, les systèmes multi-agents intègrent facilement de nouvelles informations tout en restant lisibles même pour des problèmes complexes. L'extensibilité, la modularité, les améliorations successives et la lisibilité des agents favorisent le travail des biologistes qui sont confrontés à une quantité grandissante d'informations en provenance du monde entier. Cependant, les systèmes multi-agents souffrent d'un évident manque de formalisme qui devrait malgré tout s'estomper avec le temps.

Les résultats obtenus avec les trois modèles multi-agents complémentaires développés dans cette thèse nous laissent entrevoir trois domaines d'applications possibles : l'enseignement, la recherche et l'industrie pharmaceutique. L'ordre dans lequel ils sont cités n'est pas anodin car il correspond à un degré de finition croissant. L'enseignement peut la plupart du temps se suffire d'une modélisation qualitative contrairement à la recherche ou à l'industrie. Nos exemples sur les simulations de tests in-vitro n'ont pas de valeur quantitative mais suffisent pour comprendre les phénomènes. Par contre, la simulation de la coagulation est beaucoup plus précise et donne donc des résultats capables d'intéresser des laboratoires de recherche fondamentale ou industrielle.

De plus, nos simulateurs ne sont pas limités aux deux seuls domaines de l'immunologie et de l'hématologie mais ils pourraient servir dans de nombreuses sciences où les sujets d'études sont les cellules et les molécules comme par exemple en microbiologie ou en virologie.

Est-ce que le chemin à parcourir est encore long pour aboutir à une précision telle que la simulation devienne indispensable à tout laboratoire ? La réponse n'est pas simple et dépend de différents facteurs. Le premier, est la connaissance acquise par les biologistes. Le deuxième, c'est la pertinence des modèles par rapport à la réalité et le troisième correspond à la puissance de calcul des ordinateurs. Le bon sens, sans nous donner de date, nous affirme que ces trois facteurs sont en croissance continue.

C'est pourquoi, nous avons la conviction que les médicaments du futur seront développés sur ordinateur, que les traitements seront simulés avant d'être appliqués et que la simulation contribuera à lutter contre les maladies, surtout contre celles où il n'existe pas de remède spécifique comme les cancers. Toutefois, il serait difficile de se passer des tests in-vitro et, à plus forte raison, in-vivo. En effet, la simulation n'est jamais qu'une approximation de la réalité où de nombreux phénomènes ne sont pas représentés.

## Chapitre 4

**Immunologie pour**

**les systèmes multi-agents**



## 4. Immunologie pour les Systèmes Multi-Agents

Suite à nos travaux sur la simulation en immunologie et en hématologie, la généralité des concepts contenus dans ces deux sciences du vivant nous a donné l'idée d'utiliser certains principes biologiques pour le domaine du multi-agents.

Nous présentons dans ce chapitre l'utilisation de mécanismes immunitaires pour l'autorégulation de systèmes multi-agents réactifs ainsi que pour la distribution des tâches au sein de populations d'agents.

Ces travaux ont pour objectif principal l'ouverture d'une voie de recherche dans le domaine de l'utilisation de mécanismes immunitaires pour les systèmes multi-agents. Ils n'ont pas vocation à présenter des résultats capables de rivaliser avec les traitements d'images classiques. Il s'agit en effet de travaux effectués en milieu de thèse afin d'évaluer la faisabilité et l'intérêt d'une telle approche.

Plus précisément, le but de ces travaux est de montrer comment il est possible de tirer parti des mécanismes immunitaires pour réguler des populations d'agents.

Cette régulation peut se faire de deux manières différentes.

- La première consiste à intégrer des comportements de cellules immunitaires aux agents. Prenons par exemple la mitose, l'apoptose ou la différenciation qui sont des techniques cellulaires indispensables au bon fonctionnement des réponses immunitaires. Le travail à effectuer ou le problème à résoudre sont vus comme des corps étrangers, c'est à dire l'antigène à éliminer. Les agents représentent les cellules immunocompétentes ayant pour but l'élimination de l'antigène. Cette opération doit se faire avec une certaine efficacité, c'est à dire en effectuant le travail nécessaire sans pour autant trop en faire.

- Le deuxième moyen pour réguler consiste à distribuer des rôles précis aux agents. En effet, les cellules du système immunitaire ont toutes des rôles bien définis. Le premier rôle consiste à détecter l'antigène, le second à donner l'alerte à grande échelle, le troisième à faire croître le pouvoir et la précision de la réponse et le quatrième à éliminer effectivement l'antigène. Nos agents reprennent ces différents rôles pour mimer une réponse immunitaire.

Voici, en trois critères, les raisons de notre choix de la réponse immunitaire pour les systèmes multi-agents :

- le système immunitaire est composé d'entités autonomes capables de coopérer, dotées d'un comportement, de capteurs et de moyens d'action. Donc, une cellule est proche du concept agent.
- le système immunitaire est capable de différencier le « soi » du « non soi », c'est à dire de détecter le travail à effectuer, parmi  $10^{20}$  « patterns » ou formes différentes. Ce système est donc souple et adaptatif ce qui procure un avantage certain dans des environnements à forte variabilité (comme les images).
- le système immunitaire humain est quasi-optimal dans la puissance de la réponse mise en œuvre pour éliminer l'antigène, ce qui permettrait une utilisation quasi-optimale des ressources machines lors de traitements multi-agents.

Avant d'entrer dans les détails de notre approche, nous débutons ce chapitre par un historique du traitement d'images par système multi-agents. C'est en effet dans ce domaine que nous utilisons l'immunologie comme métaphore. La régulation de système multi-agents grâce à des principes immunologiques n'est encore que très peu abordée [ROD98] [DAS99], nous n'en ferons donc pas l'historique.

Ensuite, nous abordons l'étude des concepts immunitaires que nous utilisons comme métaphore pour la régulation des agents. Puis, nous montrons différents exemples illustrant la mise en œuvre des concepts immunitaires. Ils sont dédiés au traitement d'images codées en niveaux de gris. Finalement, nous discutons des intérêts et des difficultés de cette approche immunitaire dans la conception de systèmes multi-agents.

#### **4.1. Traitement d'images par systèmes multi-agents**

La segmentation d'images est un problème essentiel en traitement d'images. Il peut s'agir d'une détection de contours [MAR80], c'est à dire de zones à fortes différences, ou bien d'une extraction de régions [FU81], zones où les caractéristiques sont proches. La détection, qu'elle soit contours, régions, les deux ou autre (réseaux de neurones par exemple), est un problème d'une grande complexité. En effet, la variabilité des images à traiter (éclairages, ombres, contrastes, échelles...), les informations à priori à utiliser pour faire un découpage « intelligent » mais ciblé, la perte d'informations liée à tout traitement sont souvent importantes. La segmentation de bas niveau est une étape essentielle dans l'analyse d'image car c'est sur elle que repose les traitements de plus hauts niveaux.

Face à de telles difficultés, de nombreuses approches sont actuellement utilisées comme les traitements classiques à base de filtres (passe-haut pour les contours, érosion pour l'élimination du bruit, dilatation pour la fermeture de formes...), le suivi de contours, les réseaux de neurones, les ondelettes ou encore les fractales [FLA93].

Les systèmes multi-agents utilisés pour l'analyse d'images sont récents. Les premiers datent de 1990 avec les travaux d'Y. Demazeau [DEM91a] d'O. Boissier pour la compréhension de scènes [BOI94a] [BOI94b] et plus proche de nous, ceux de F. Bellet pour la segmentation région-contours [BEL98]. Ces travaux sont complétés dès 1996 par ceux d'A. Boucher sur la segmentation d'images de cellules [BOU96] [BOU98] [BOU99].

La régulation dans les systèmes multi-agents a pour objectif de faire émerger de l'information au bon endroit et au bon moment [SAL93] afin de limiter la charge du système.

Voyons sur deux exemples, comment ce problème est résolu.

« \_\_\_\_\_ » [ \_\_\_\_\_ ]

Le système développé par F. Bellet a pour objectif de segmenter des images en contours et en régions. Pour cela, un ensemble de processus sont générés et positionnés pour travailler sur une image. Ces processus vont alors observer l'image pour se développer, c'est à dire qu'ils vont croître en fonction des pixels se trouvant dans leur voisinage.

Deux types de régulation sont utilisées pour à la fois répartir les processus et limiter la charge du système. La première régulation consiste à mémoriser le nombre de demandes de traitement sur une zone de l'image et à ne l'accorder que si ce nombre est faible. Cela favorise la dispersion des processus travaillant sur l'image. La deuxième régulation est utilisée afin de perdre le moins d'information possible dans l'image, tout en limitant le nombre d'entités qui travaillent à chaque instant. Pour cela, chaque processus (nous pourrions dire agents) connaît deux valeurs globales : le nombre de demandes de traitement sur une zone définie ainsi que la charge du système. Ainsi, le système permet une segmentation dans des temps limités (environ 6

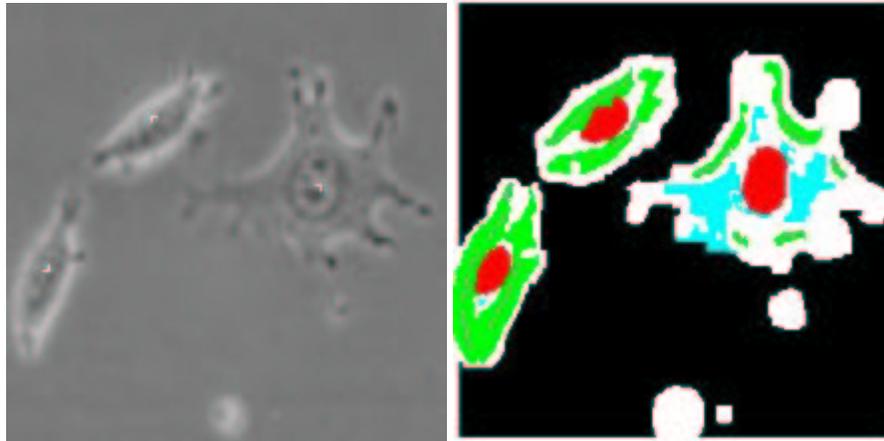
minutes). Les différents processus de type région ont la possibilité de fusionner lorsque leurs caractéristiques sont proches.

Cependant, comme l'indique F. Bellet, « la régulation en nombre de processus fils générés présente des défauts dans le sens où l'information qui est demandé à un instant donné peut être indispensable à la prise de décision du processus, et peut conduire à une erreur de segmentation en cas d'absence. Une solution serait de faire émerger de l'information au bon endroit [SAL93] ». Il serait donc préférable d'avoir une prise de décision liée à des données plus localisées, c'est à dire moins globales mais mais même temps moins complètes.

« U \_\_\_\_\_ V \_\_\_\_\_ » | O U |

A. Boucher propose un système multi-agents pour détecter différentes zones présentes dans des images de cellules. Il s'agit pour ce système de détecter les principales zones morphologiques de la cellule (noyau, pseudopodes et membrane cellulaire) ainsi que l'arrière plan. Pour cela, des agents spécialisés dans la détection d'un type de région sont créés. Ils évoluent de manière asynchrone en réalisant trois principes pour effectuer la segmentation : reproduction + perception + interaction.

Les résultats obtenus grâce à ce système sont de bonne qualité ( ). Une amélioration potentielle consisterait à réduire les temps de calcul nécessaire au traitement grâce à une communication entre agents limitée à une médiation par l'environnement.



*segmentation (à droite) d'images de cellules (à gauche) [BOU99]*

Nous résumons les problèmes exprimés ici et indiquons les apports que nous préconisons dans la section suivante.

## **4.2. Apport de nos travaux**

A partir des deux exemples cités ci-dessus, nous pouvons extraire deux difficultés :

- réguler le nombre d'agents (ou de processus) pour limiter les temps de calcul en faisant émerger de l'information au bon endroit et au bon moment
- limiter les communications directes entre agents (la progression du temps de calcul nécessaire est

Nous proposons d'utiliser des moyens de coopération immunitaire pour résoudre le premier point mais aussi une approche de type fourmis artificielles pour répondre au *deuxième*.

La section qui suit décrit les phénomènes immunitaires impliqués dans la régulation des cellules et des molécules. Pour chacun des mécanismes immunitaires, nous commençons par étudier l'approche du biologiste puis nous décrivons l'utilisation qui peut en être faite en informatique. Deux exemples complets sont ensuite détaillés.

### **4.3. Principes immunitaires**

Nous abordons dans cette section l'utilisation d'un certain nombre de mécanismes immunitaires pour le développement de systèmes multi-agents auto-régulés.

Cette section décrit donc plusieurs types de phénomènes immunitaires impliqués dans l'autorégulation. Nous voyons les sélections dites négatives et positives permettant d'éviter la présence de cellules (ou d'agents) inutiles ou perturbateurs dans le système. Puis nous abordons les phénomènes d'activation, de différenciation, de prolifération et de mort cellulaire programmée (apoptose). Ces derniers sont à la base des mécanismes d'auto-régulation en cours de réponse immunitaire. La coopération entre les lymphocytes T et les lymphocytes B au sein du système immunitaire permet aussi une limitation des risques de dérive (sous-traitement de l'antigène ou effets de bords non désirés) tout en permettant une adaptation localisée dans le temps et l'espace. Finalement, nous proposons une architecture globale de système multi-agents basée sur les principes immunitaires cités ci-dessus.

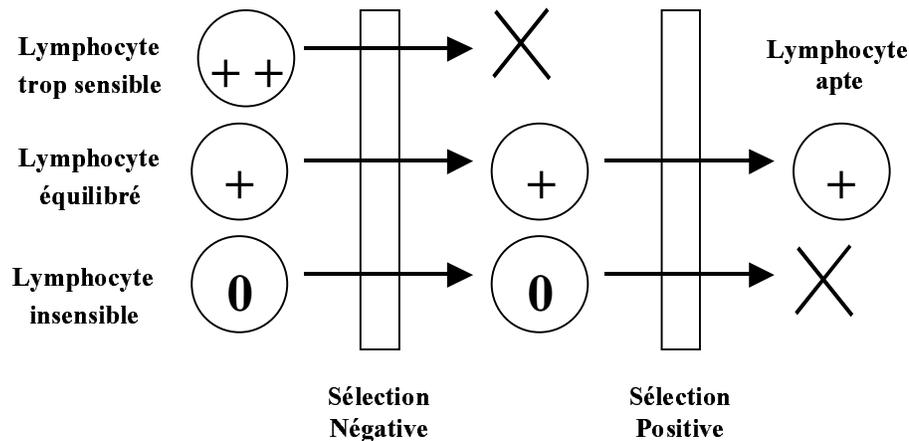
La sélection est l'un des mécanismes clé du système immunitaire. C'est par la sélection de certaines cellules (les cellules T dans le thymus et les cellules B dans la moelle osseuse) qu'il autorise la reconnaissance du « soi » et donc, du « non soi ». Deux types de sélections sont observés ( ). La première est une sélection dite *négative* car seules les cellules ne réagissant pas (cellule 0) ou peu (cellule +) avec le « soi » sont conservées. Les autres (cellules ++) entrent en apoptose. La deuxième sélection est appelée *positive* car, à contrario, seules les cellules réagissant avec le « soi » (cellule +) n'entrent pas en mort cellulaire programmée. Cette double sélection permet d'avoir en circulation dans le corps des cellules qui ne soient pas auto-réactives (pouvant entraîner des maladies auto-immunes) ni des cellules n'ayant aucune chance de réaction (donc inutiles).

#### Utilisation en informatique

Notre approche concerne l'optimisation et la régulation du nombre d'entités dans les systèmes multi-agents. C'est pourquoi de notre point de vue il ne s'agit pas d'apprentissage (comme en immunologie) mais bien d'autorégulation par la suppression des agents qui sont soit inutiles soit zélés. Plus le nombre d'agents est

réduit, plus les ressources informatiques utiles sont petites. Dans les faits, cela consiste pour un agent qui s'estime inadapté de s'auto-détruire avant d'être placé dans le système. La décision est prise localement au niveau de l'agent. Aucun contrôleur global n'est nécessaire. De plus, si des agents zélés étaient présents dans le système, la qualité du traitement s'en trouverait fortement compromise.

En pratique, chaque agent nouvellement créé est soumis à son environnement. Si sa réactivité est trop faible ou trop forte, il entre en apoptose. La difficulté réside dans la détermination des valeurs minimales et maximales de réactivité acceptables par le problème à résoudre.



*sélections négative et positive*

Les principes d'activation, de différenciation, de prolifération et d'apoptose (ou mort cellulaire programmée) sont essentiels au bon déroulement des mécanismes immunitaires. C'est grâce à eux que le système immunitaire est capable d'accroître spécifiquement son potentiel envers un ou plusieurs antigènes. Par ces principes, le système immunitaire élimine efficacement les corps étrangers ayant réussi à franchir les barrières naturelles de défense que sont la peau et les muqueuses. Une fois les antigènes et les cellules infectées éliminés, le système revient de lui-même, sans contrôle centralisé, dans un état d'équilibre.

Dans la suite, nous détaillons l'activation, puis la différenciation, la maturation, la prolifération et finalement l'apoptose.

#### *4.3.2.1. Activation*

L'activation est l'étape qui initie la réponse du système immunitaire contre un ou plusieurs substances antigéniques. Sans elle aucune réponse ne peut avoir lieu. Lors de l'activation d'une cellule, celle-ci change de morphologie et peut aussi changer de rôle. Nous observons donc à la fois une modification de la structure, de la forme cellulaire mais aussi un changement de comportement.

Les changements structuraux permettent par exemple une amélioration de la mobilité, une sensibilité accrue aux messagers chimiques d'alerte et une variation l'espérance de vie. La modification de comportement apporte de nouveaux objectifs. Par exemple, un macrophage ayant phagocyté un agent pathogène devient capable de présenter cet antigène aux lymphocytes T4.

L'activation dépend de la situation interne des cellules ainsi que de l'état de leur environnement immédiat. Nombreuses sont les cellules et les conditions d'activation. Nous limitons les cellules aux lymphocytes.

Le lymphocyte doit, pour être activé, recevoir deux types de signaux. Le premier est un signal provenant de l'antigène et le deuxième un signal appelé facteur de croissance (interleukine). Le signal basé sur l'antigène peut utiliser deux voies. La première s'appelle endocytose. C'est à dire que l'antigène est détecté directement par le lymphocyte. La deuxième forme est une signalisation via une autre cellule comme par exemple une cellule présentant l'antigène.

Il y a donc deux voies d'activations. La première correspond à une activation directe alors que la deuxième nécessite au moins un intermédiaire. Ici, deux concepts s'opposent.

Le premier permet une action rapide contre l'antigène mais en même temps, il laisse la voie libre à une réaction démesurée ou auto-immune. En effet, un lymphocyte B activé a la possibilité de proliférer. Lors de ce clonage s'opère le phénomène d'hypermutation somatique. Cette hypermutation permet aux lymphocytes de s'adapter précisément à l'antigène. En même temps, cela autorise une dérive non souhaitée vers l'autoréactivité. L'autoréactivité est l'équivalent en informatique d'une réaction auto-immune en immunologie. Le mécanisme d'apoptose permet de limiter les effets pervers de l'hypermutation.

Le deuxième concept quant à lui ne permet pas une réaction rapide et immédiate envers un corps étranger. Cependant, il sécurise la réponse en passant par différents intermédiaires qui ont leurs propres critères d'activation. La réponse est ainsi plus adéquate, mieux ciblée, mais plus lente à apparaître.

Nous voyons dans les paragraphes suivants, en quoi ces deux types d'activation sont intéressants pour l'autorégulation.

En ce qui concerne la détection directe de l'antigène, le système immunitaire possède un mécanisme évitant une réponse inadéquate. Si l'antigène est d'un type nouveau, le nombre de lymphocytes capables de le reconnaître est faible. Donc la réponse sera limitée du fait même de la petite quantité de lymphocytes.

Au contraire, si l'antigène est d'un type déjà connu, la réponse sera beaucoup plus violente même dans le cas d'une détection indirecte. En effet, après avoir combattu un antigène donné, le système immunitaire conserve la mémoire de ce combat. Le nombre de lymphocytes aptes à le reconnaître est plus important qu'auparavant. Ces lymphocytes sont appelés lymphocytes mémoire.

Voyons maintenant les modifications structurelles des lymphocytes activés.

Lors de l'activation, le lymphocyte devient plus réceptif aux facteurs de croissance et augmente sa durée de vie. Cette variation de durée de vie est positive si la cellule se trouve en présence à la fois de facteurs de croissance comme l'interleukine et d'antigènes. Si l'une de ces deux conditions n'est pas présente, la durée de vie du lymphocyte est alors réduite (absence d'interleukine) ou inchangée (absence d'antigène).

Abordons la manière dont nous utilisons cette activation sur des agents informatiques.

#### Utilisation en informatique :

L'utilisation de ces principes est beaucoup moins répandue que la précédente. En effet, pour utiliser pleinement leur potentiel, ils doivent être utilisés avec des systèmes comportant de multiples entités en interactions. L'avènement de la programmation par agents et des systèmes informatiques répartis et distribués

contribue à l'intérêt de ce type de régulation. Dans ces systèmes, prendre les décisions de manière locale permet de réduire les temps de communication, les problèmes de coordination et la mise au point d'observateurs statistiques globaux.

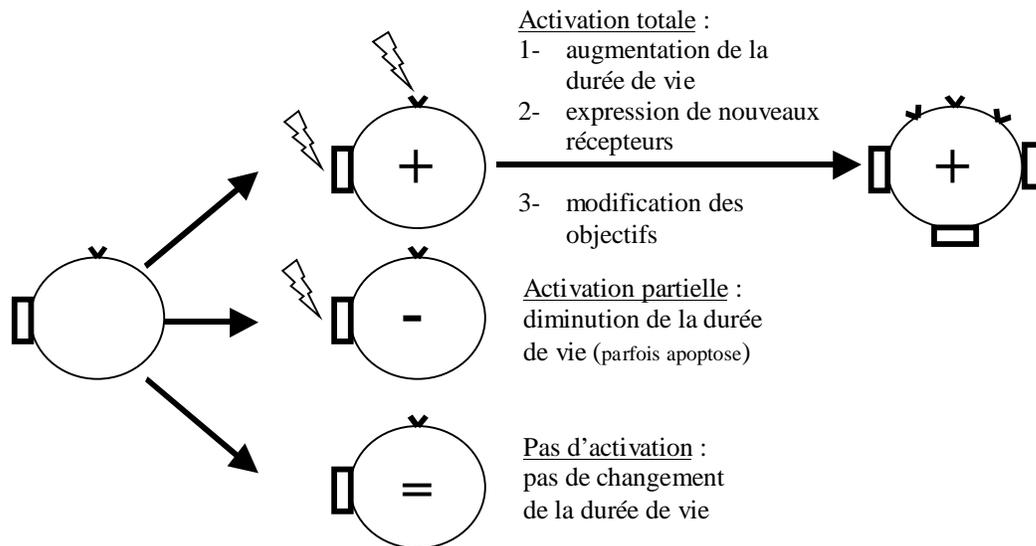
Pour l'autorégulation, l'activation est essentielle. En effet, seul les agents activés sont capables de proliférer. Inversement, un agent n'ayant résolu qu'une partie des critères d'activation voit son espérance de vie diminuer. Grâce à l'activation, une population adaptée au problème à résoudre croît rapidement, alors qu'à l'opposée, une population qui n'est plus ou pas adaptée décroît rapidement. Une population qui n'est plus adaptée au problème vient généralement de résoudre un ou plusieurs problèmes. Les agents sont alors en surnombre, et une décroissance rapide est souhaitable pour, une fois de plus, rendre plus adéquat le nombre d'agents. Entre les populations activées et celles qui ne le sont que partiellement, se trouve le cas des populations qui ne sont pas adaptées aux problèmes actuels. Les agents composants ces populations ne doivent bien évidemment pas proliférer mais ils ne doivent pas non plus être rapidement détruits. Leur présence sera peut être utile à brève échéance.

Pour résumer, il existe trois cas d'activation pour un agent ( ).

1-L'agent est activé. Dans ce cas, il acquiert des nouvelles propriétés comme une réceptivité accrue à certains facteurs de croissance, un accroissement de sa durée de vie, de nouvelles capacités ou de nouveaux objectifs.

2-L'agent partiellement activé réduit sa durée de vie. En effet il est certainement devenu inutile car le problème dont il s'occupe est résolu ou pas suffisamment important (évite des proliférations intempestives).

3-L'agent non activé attend simplement de l'être.



évolutions possibles d'un agent recevant des signaux d'activation

#### 4.3.2.2. Différenciation - Maturation

La différenciation permet aux cellules de se spécialiser au cours de leur évolution. Ces spécialisations leur permettent d'améliorer leur efficacité pour la lutte contre l'antigène. Cependant cette spécialisation s'accompagne d'une réduction de leur potentiel d'adaptation.

La différence entre activation et différenciation réside avant tout dans le fait que la différenciation s'opère même sans présence de substance antigénique. Ce phénomène est un processus lié à la maturité de la

cellule, aux signaux extérieurs ou bien les deux.

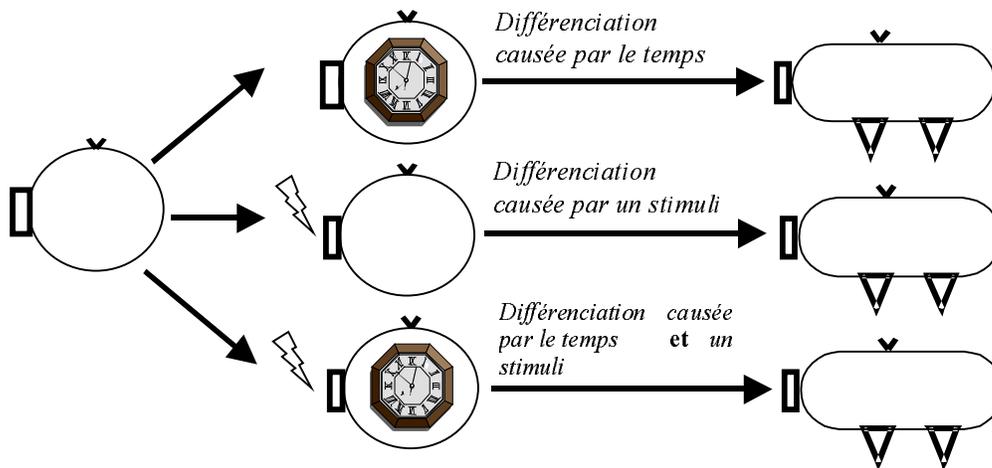
Deux types de voies entraînent une différenciation. La première provient de l'âge de la cellule et la deuxième de signaux extérieurs.

La différenciation implique à la fois des changements morphologiques comme l'augmentation ou la diminution de la taille de la cellule, la création de certains récepteurs de surface mais aussi des modifications comportementales.

#### Utilisation en informatique :

Contrairement à l'activation, la différenciation est traitée par la création d'un nouvel agent. En effet, les modifications justifient le développement d'un agent à part entière. Cela améliore la lisibilité du système et limite les manipulations de l'agent.

Le comportement de l'agent qui se différencie effectue un saut qualitatif. Il se spécialise et est capable d'une efficacité accrue dans la résolution du problème. Cela se répercute sur le système tout entier qui subit donc une augmentation qualitative de sa capacité à résoudre le problème donné.



*évolutions possibles d'un agent recevant des signaux de différenciation*

#### *4.3.2.3. Prolifération*

La prolifération est le mécanisme par lequel le système immunitaire augmente sa capacité d'élimination de l'antigène. Cette augmentation se divise en deux parties distinctes. La première correspond à une augmentation quantitative, donc du nombre de cellules combattant le corps étranger. La deuxième est une augmentation qualitative, c'est à dire que les cellules éliminent de mieux en mieux l'antigène. En effet, les cellules qui prolifèrent voient leurs récepteurs muter. Cela implique une augmentation de l'affinité entre les cellules et l'antigène. Les cellules les plus efficaces sont celles qui prolifèrent le plus.

La prolifération survient lors de la réception de messagers chimiques de type interleukine par les cellules immunocompétentes.

#### Utilisation en informatique :

La prolifération correspond à la création d'agents par d'autres agents avec pour contrainte que l'agent

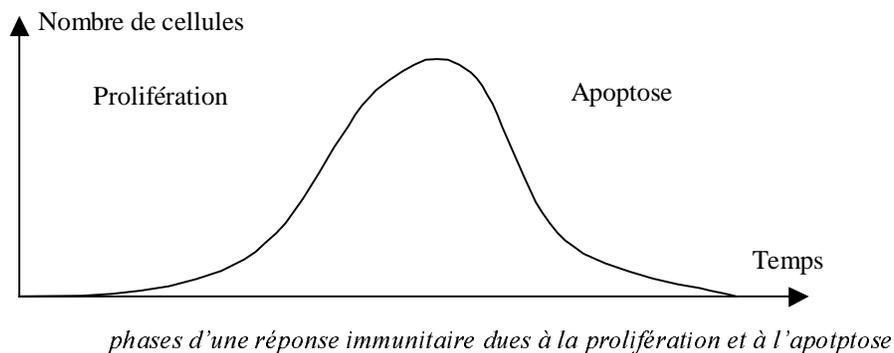
créé hérite des caractéristiques de son prédécesseur. Cet héritage n'est pas rigide mais offre à la descendance la possibilité de muter, de changer, d'évoluer. Cette adaptabilité permet d'optimiser le système en cours de traitement.

Les mutations peuvent être structurelles ou comportementales.

Au niveau structurel, la modification des attributs des agents permet le changement de l'espérance de vie, des seuils de détection, du taux de prolifération ou de la mobilité par exemple.

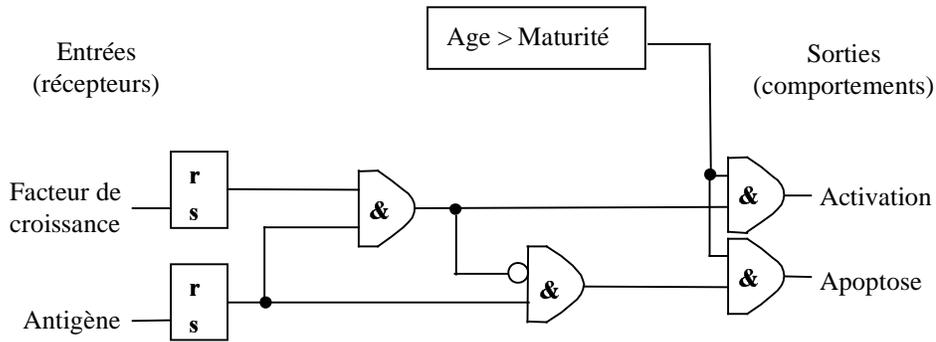
Au niveau comportemental, le concepteur peut définir un ensemble de comportements proches que l'agent peut adopter en fonction de la mutation qu'il subit.

L'apoptose correspond à la mort cellulaire programmée, c'est à dire que la cellule s'auto-détruit. Une cellule entre en apoptose lorsqu'elle reçoit partiellement des signaux d'activation. Cela correspond à l'inadaptation de la cellule à un moment donné dans le système. Ce comportement permet d'éliminer les cellules qui soit ne servent à rien, soit peuvent être néfastes car trop actives. Ce phénomène d'apoptose se retrouve lors des sélections négatives et positives mais aussi en cours des traitements. En effet, durant un traitement nous observons deux phases bien marquées. La première correspond à la prolifération des agent-cellules capables de résoudre le problème ( ). La deuxième phase correspond à l'élimination des cellules en surplus lorsque le problème est résolu ( ). Les cellules peu adaptées au problème et n'ayant pas proliféré sont détruites.



#### Utilisation en informatique :

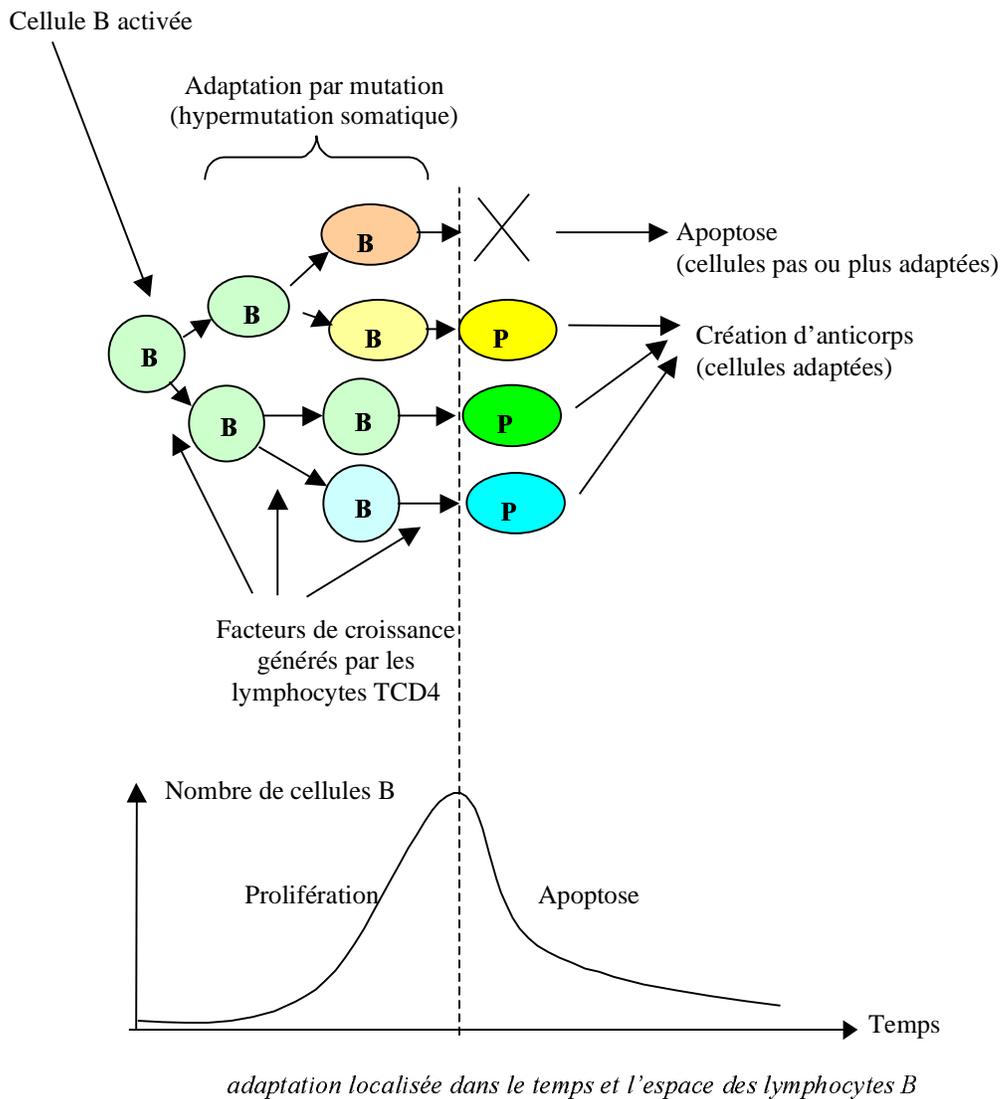
Les agents capables de reproduction et d'apoptose sont fortement soumis aux stimuli qu'ils perçoivent. L'entrée d'un agent en apoptose se déroule lorsque son activation n'est que partielle. L'activation d'un agent se fait selon deux types de stimuli. Le premier stimulus provient de l'antigène (le travail à fixer, à réaliser) et le deuxième provient des facteurs de croissance (les stimulants). Le schéma logique correspondant au comportement à adopter par la cellule en fonction des stimuli perçus et de la maturité de la cellule est donné par la . Pour résumer ce schéma logique, disons qu'un agent est activé s'il perçoit à la fois un signal antigénique (le travail à effectuer) ainsi que des facteurs de croissance (la confirmation par d'autres agents de la pertinence d'une activation). S'il perçoit seulement un signal antigénique, il réduit son espérance de vie et entre éventuellement en apoptose. Dans les deux autres cas (aucun signal perçut ou seulement un signal des facteurs de croissance), l'agent ne modifie ni son comportement, ni ses paramètres.



*schéma logique du déclenchement de l'activation ou de l'apoptose*

La coopération entre les cellules T et les cellules B est essentielle au bon fonctionnement du système immunitaire. Le lymphocyte T est un maillon indispensable des réponses immunitaires et le lymphocyte B est le précurseur des plasmocytes (usines à anticorps). Les lymphocytes T sont moins sujets à la mutation lors de la prolifération que les lymphocytes B qui, comme nous l'avons vu, sont soumis à l'hypermutation.

Les conséquences des comportements des cellules B est limité dans le temps grâce à l'apoptose. Cette dernière permet d'éviter des réactions de types allergiques ou auto-immune. En effet, une cellule B mute beaucoup plus qu'une cellule T. Il en résulte une augmentation du risque de réponse auto-immune. La coopération entre les cellules T et les cellules B s'avère alors importante. Dans un premier temps, elle n'entraîne pas une réponse sur-dimensionnée (grâce à la stabilité des lymphocytes T). Dans un second temps, elle permet une exploration par les lymphocytes B de la meilleure affinité avec l'antigène ( ).



#### Utilisation en informatique :

L'objectif de cette coopération est d'assurer aux systèmes multi-agents un fonctionnement global d'auto-adaptation à leur environnement sans dérive excessive. Les agents héritant des propriétés du lymphocyte T possèdent un faible taux de mutation, ce qui évite ainsi au système de perdre sa pertinence pour le problème à traiter. Inversement, les agents de type lymphocyte B sont fortement adaptables au problème. Ils autorisent ainsi une meilleure adéquation au problème à traiter. Cependant, leur action est limitée dans le temps et dépend en plus de la réaction des agents de type lymphocyte T.

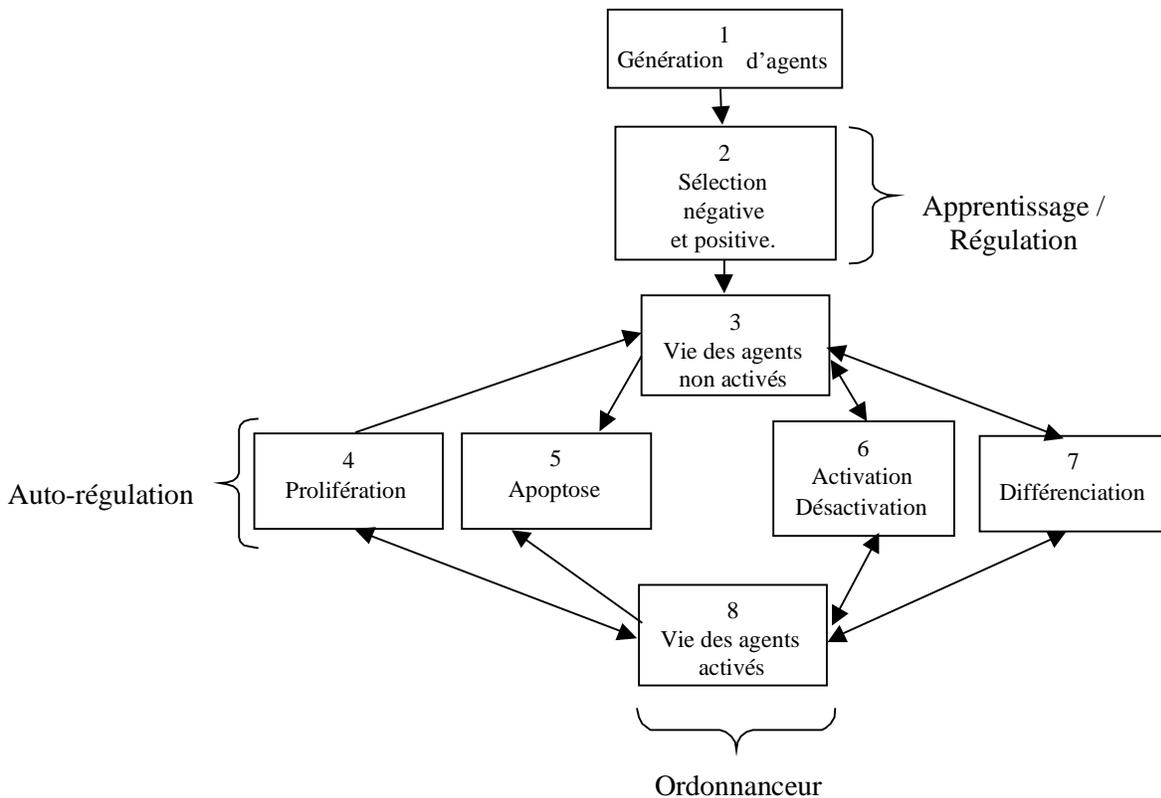
Nous avons donc à la fois une adaptation prudente mais sur le long terme des agents de type T tout en ayant une optimisation locale (localisé en distance et en temps) afin de répondre de façon pertinente au problème donné par les agents de type lymphocytes B.

De nombreux sous-systèmes dans le système immunitaire existent. Nous décrivons ici une architecture générale permettant de mettre en œuvre ces sous-systèmes. Elle est divisée en deux grandes parties : l'apprentissage ou la régulation initiale en amont du traitement et l'autorégulation au cœur du traitement.

Voici la description de la première partie.

Notons tout d'abord la génération des agents ( ). Dans cette partie de nombreux agents avec très peu d'information a priori sur le problème à résoudre sont créés. Ensuite, ils subissent deux sélections ( ). La sélection positive concerne les agents capables de réagir au problème donné. La sélection négative s'applique sur les agents ayant une réactivité trop grande pour le problème à traiter. Cette deuxième sélection permet d'éviter au système de traiter tout et n'importe quoi. Cela correspond pour le système immunitaire à la destruction de toutes les cellules auto-réactives, c'est à dire l'équivalent en immunologie des cellules impliquées dans les maladies auto-immunes.

La deuxième partie met en avant les phénomènes de régulation au cœur du traitement. Les agents qui ne sont pas activés peuvent le devenir par action conjointe ou non de leur état interne et des stimuli qu'ils perçoivent pour entrer en apoptose ( ), s'activer ( ) ou se différencier ( -7). De même, les agents activés sont aussi capables d'entrer en apoptose, de se différencier. Ils peuvent aussi se désactiver ( ) lorsqu'ils estiment ne plus être indispensables et proliférer dans le cas où leur pertinence leur semblerait acquise ( ).



*système de régulation immunitaire pour les systèmes multi-agents*

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

## 4.4. Applications

Au travers de deux exemples, nous allons mettre en œuvre les différents principes énoncés dans la section précédente.

Le premier concerne un système multi-agents capable de détecter des contours dans une image en s'y adaptant localement. Cette application reprend l'ensemble des principes immunitaires explicités lors de la section précédente. La deuxième utilise un sous-ensemble des mécanismes immunitaires vus précédemment et permet de détecter des stries dans des images d'otolithes, de troncs d'arbres ou de minéraux.

Ces deux exemples décrits dans [Ballet98a et b] ne sont à la base soumis à aucune régulation. Nous allons voir comment mettre en place les mécanismes immunitaires que nous avons développés pour leur permettre de s'auto-réguler et donc d'obtenir des systèmes capables de s'arrêter par eux-mêmes, d'optimiser leur nombre d'agents et de s'adapter à l'image à traiter.

Nous proposons deux systèmes multi-agents pour la segmentation bas niveau d'images en niveaux de gris. Le premier système permet de détecter les contours et le deuxième permet d'extraire des anneaux dans des images en niveaux de gris.

Ces deux systèmes sont étudiés par la suite avec et sans régulation immunitaire.

### 4.4.1.1. Segmentation en contours

Le système auquel nous appliquons les mécanismes de régulation se compose d'un ensemble d'agents évoluant sur une image en niveau de gris. Ces agents possèdent des récepteurs sur l'image et sont capables de coopérer pour éviter les redondances dans les contours détectés. Nous pouvons distinguer 6 étapes différentes ( ).

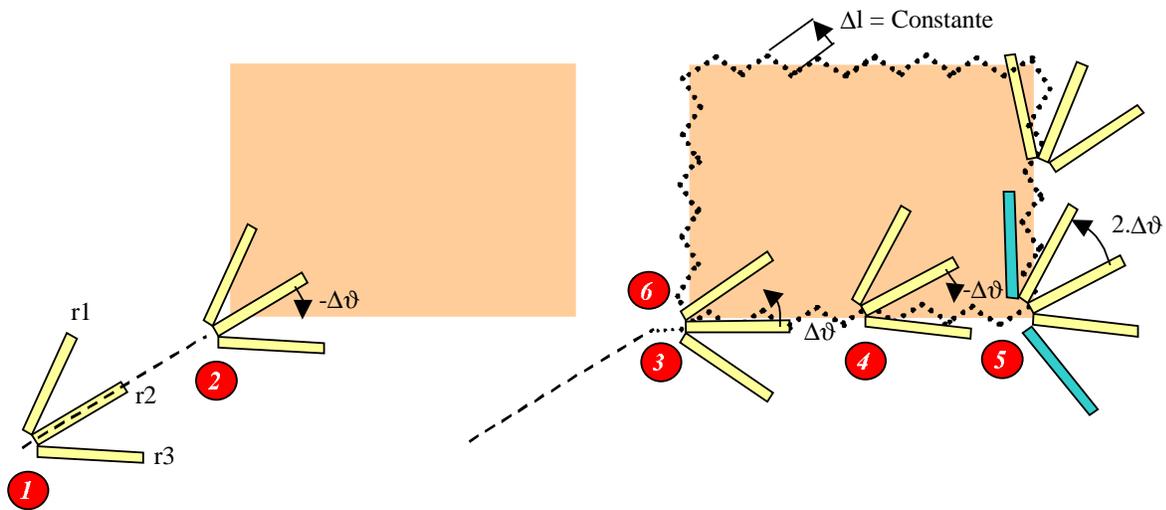
1 – L'agent contour reçoit de ses capteurs des valeurs quasiment identiques (la différence des valeurs entre  $(r_1, r_2)$  et  $(r_2, r_3)$  est inférieur à un seuil  $s$ ). L'agent se déplace donc tout droit.

2 – La différence des valeurs reçues par  $r_2$  et  $r_3$  est supérieure au seuil de détection. L'agent contours va donc modifier sa trajectoire pour se diriger (de  $-\Delta\vartheta = -\vartheta/2$ ) puis se déplacer (de  $\Delta l$  pixels) vers le contour. En même temps, il renforce ce contour en incrémentant la valeur des pixels sur lesquels il passe. Ce renforcement est effectué dans le tableau noir.

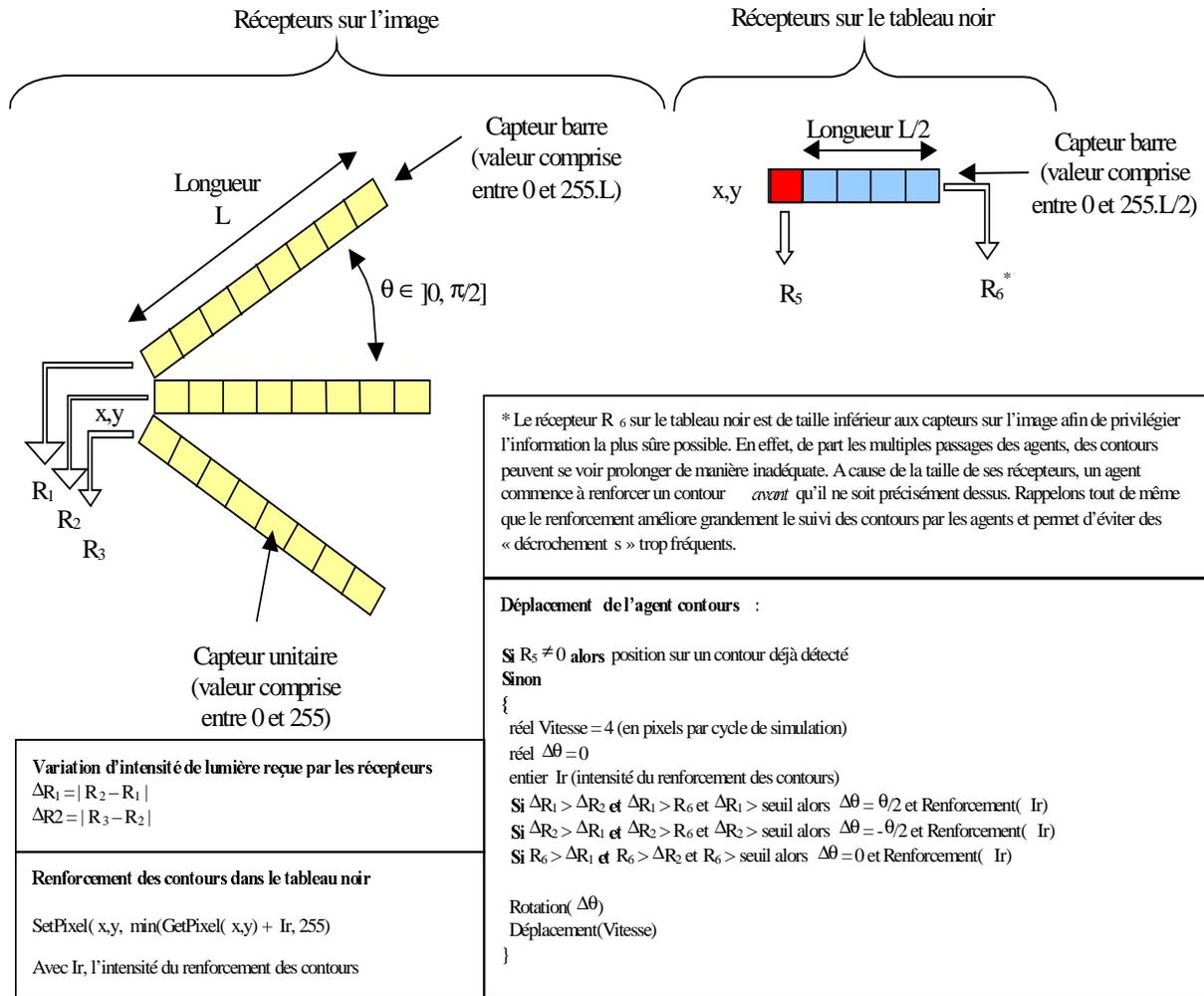
3 et 4 – Cette opération se répète aux étapes 3 et 4 jusqu'à ce que l'agent ne soit plus sur le contour.

5 – L'agent crée de nouveaux récepteurs afin de tenter de prolonger le contour qu'il a commencé à mémoriser. Lorsque la différence entre deux valeurs perçues par les récepteurs est supérieure au seuil de détection, l'agent se dirige vers le prolongement du contour. Les étapes 4 et 5 se succèdent alors, jusqu'à ce que l'agent retrouve son point de départ ou arrive sur un contour déjà détecté.

6 – L'agent fixe alors le contour dans le tableau noir pour l'indiquer aux autres agents. Les agents qui travaillent en même temps sur ce contour se ré-initialisent alors au hasard dans l'environnement. Les agents se déplacent sur l'image et le tableau noir en fonction des informations qu'ils reçoivent de leurs capteurs ( ).



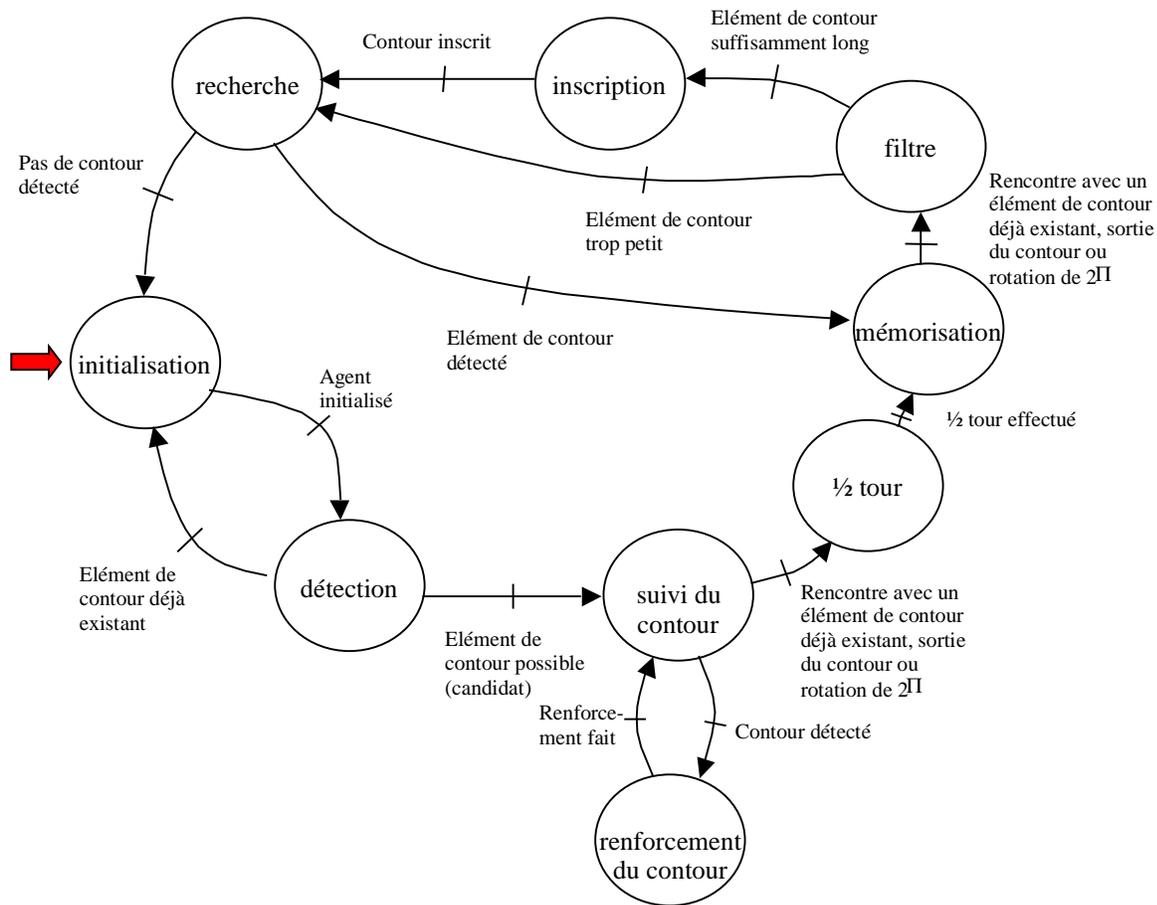
*image en cours de traitement par des agents « contours »*



*morphologie des récepteurs, calcul du déplacement des agents contours et calcul du renforcement des contours*

L'environnement du système multi-agents est composé d'une image et d'un tableau noir. Le tableau, qui est un plan de même dimension que l'image, permet aux agents d'inscrire les contours détectés mais aussi de renforcer les contours candidats. Ce renforcement permet un meilleur suivi des contours par les autres agents.

Le comportement des agents dépend à la fois des informations captées sur l'image et dans le tableau noir mais aussi de l'état interne des agents. Le comportement d'un agent est décrit en détail par un automate à état fini ( ).



automate à état fini définissant le comportement de l'agent détectant les contours

*Initialisation* : l'agent est placé au hasard sur l'image en une position  $(x, y)$  et en une direction  $\vartheta$ . Il passe ensuite à l'étape *détection*.

*Détection* : il se déplace en fonction des stimuli perçus grâce à ses capteurs à vitesse constante *Vitesse*. Lorsque ses capteurs sur l'image détectent un contour (seuil de détection atteint), il passe à l'étape *suivi de contour*. Si son capteur sur les éléments de contours renvoie la présence d'un contour, l'agent est ré-initialisé. Cela signifie dans ce dernier cas que le travail est déjà effectué à l'endroit où il se trouve.

*Suivi de contour* : tant que l'agent détecte un contour, il le renforce à l'étape *renforcement de contour*. Si l'agent quitte le contour ou bien s'il rencontre un contour déjà détecté ou encore s'il a effectué un tour complet, il fait *1/2 tour*.

*Renforcement de contour* : l'agent incrémente le pixel du tableau noir qui correspond à sa position dans l'image. Cette technique permet une coopération entre les agents pour améliorer leur suivi de contours en réduisant les risques de décrochage dû à un contour peu marqué ou discontinu.

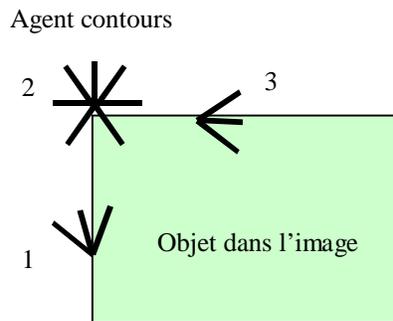
*1/2 tour* : le contour étant valide, l'agent fait *1/2 tour* et le suit à nouveau en le mémorisant à l'étape *mémorisation*.

*Mémorisation* : l'agent mémorise à chaque cycle de simulation sa position. Celle-ci correspond au moins au contour suivi précédemment. Si l'agent quitte le contour, s'il rencontre un contour déjà détecté ou bien s'il effectue un tour complet avec retour à la position initiale (premier point mémorisé), il passe à l'étape *filtre*.

*Filtre* : si le contour qui vient d'être mémorisé est assez long (seuil à déterminer en fonction de l'image), il est enregistré dans le tableau noir à l'étape *inscription*. Sinon, il s'agit sans doute d'un bruit ou d'un angle important dans le contour. L'agent passe donc à l'étape *recherche* pour tenter de prolonger le contour.

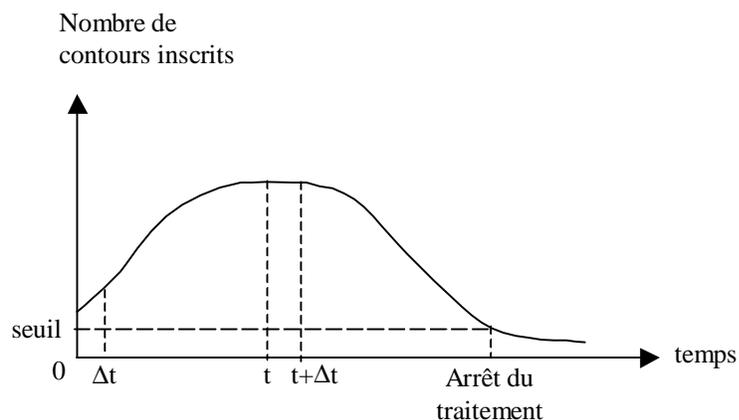
*Inscription* : l'agent inscrit définitivement ce contour dans le tableau noir pour indiquer que ce contour est détecté. L'agent tente ensuite de prolonger le contour à l'étape *recherche*.

*Recherche* : l'agent tente de prolonger le contour en augmentant son nombre de récepteurs ( ). S'il détecte à nouveau un contour, il le mémorise à l'étape *mémorisation*. Sinon, il est ré-initialisé à l'étape *initialisation*.



*suivi de contours (1) avec recherche en cas de décrochage (2) pour poursuivre la détection (3)*

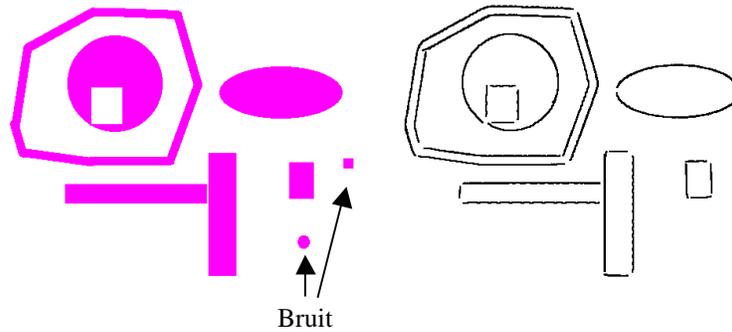
Dans ce système, il n'existe qu'un seul type d'agent et l'arrêt du système s'effectue grâce à une observation statistique. En effet, pour stopper le système, nous évaluons la quantité de contours inscrits dans le tableau noir entre deux instants  $t$  et  $t+\Delta t$ . Lorsque cette quantité est petite, le système est arrêté ( ).



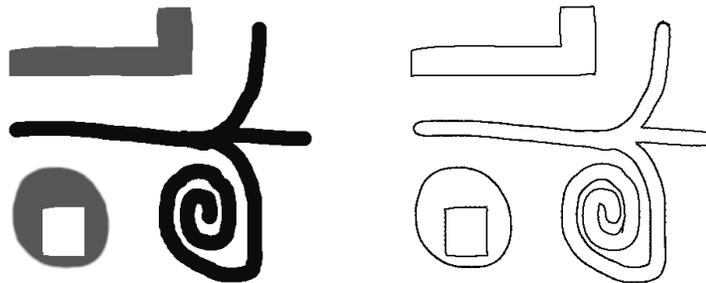
*arrêt statistique du système*

Les résultats obtenus sur une image test montrent que les contours principaux sont détectés, mais que

les petits objets (représentant du bruit) ne le sont pas ( ). Une image test contenant une figure avec un contour dont le suivi dépasse  $2\pi$  est donnée par la . Le premier traitement est effectué sans renforcement et nous observons un problème au niveau de la continuité des contours. Ce problème est résolu grâce au renforcement des contours par les agents dans le deuxième traitement.



*résultat (à droite) sur une image test (à gauche). La détection est effectuée sans renforcement*



*seconde image test (à gauche) traitée (à droite). La détection est effectuée avec renforcement*

Ce système pose plusieurs problèmes. Le premier est lié à l'arrêt du traitement qui n'entre pas dans la philosophie multi-agents où les décisions doivent être prises par le collectif et non par un observateur global. Le deuxième correspond au nombre d'agents à placer dans l'environnement. Il semblerait qu'il existe un nombre optimal d'agents à placer pour avoir un temps minimal de traitement en fonction de l'image à traiter (dimensions, nombre de contours à détecter). Le dernier problème concerne l'auto-adaptation des agents eux-mêmes en fonction de l'image.

Pour toutes ces raisons, nous ajoutons aux agents des comportements de cellules immunitaires. L'utilisation des phénomènes immunitaires décrits plus haut permet en effet un arrêt du traitement sans observateur global, une auto-régulation des populations d'agents ainsi qu'une auto-adaptation des agents à l'image.

à

Dans cette partie nous faisons l'analogie de notre système multi-agents avec la réponse immunitaire

de type humorale. Les phénomènes immunitaires se produisant pendant la réponse humorale et qui nous sont utiles sont décrit ci-dessous en dix étapes. Chacune de ces étapes dépend de la précédente, mais il faut bien voir que leur déclenchement se fait un peu partout (géographiquement parlant) dans le système avec des vitesses, des intensités et à des moments différents.

- 1- Génération des cellules immunocompétentes par la moelle osseuse
- 2- Sélection négative et positive dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B et dans le thymus pour les lymphocytes T
- 3- Phagocytose de l'antigène par les macrophages (étape initiale de la réponse humorale)
- 4- Présentation de l'antigène aux cellules T
- 5- Activation des lymphocytes B et T
- 6- Production de facteurs de croissance comme les interleukines
- 7- Expansion clonale des lymphocytes T et B avec augmentation de l'affinité
- 8- Différenciation des lymphocytes B en plasmocytes
- 9- Génération d'anticorps par les plasmocytes
- 10-Fixation des anticorps sur les antigènes

Nous reprenons ces étapes dans notre système multi-agents. Ainsi, il possède les propriétés suivantes qui sont calquées sur la réponse humorale.

- 1- Génération d'agents contours B et T
- 2- Sélection négative et positive au contact de l'image
- 3- Le rôle de la présentation de l'antigène couplé au « soi » est réalisé par l'image. Le « soi » correspond aux zones homogènes et le « non soi » s'applique aux contours dans l'image.
- 4- Activation et prolifération des agents contours B et T
- 5- Production des facteurs de croissance par les agents contours T
- 6- Prolifération clonale avec accroissement de l'affinité avec les contours pour les agents contours B
- 7- Différenciation des agents contours B en agent contours plasmocytes
- 8- Fixation des contours par un marquage dans un tableau noir

Avant d'aborder la description détaillée des phénomènes immunitaires utilisés, nous portons notre attention sur les différents agents qui composent notre système de détection de contours.

Les différents agents utilisés pour détecter des informations dans l'image sont décrits tout d'abord par leurs rôles et ensuite par leurs mécanismes de régulation.

*Agent CPA*

L'image correspond à une cellule présentant l'antigène. C'est à dire qu'elle présente les zones à détecter à l'intérieur des zones à ne pas détecter (le « soi »). Ainsi, l'image correspond à l'antigène (le « non soi ») couplé au « soi » (le complexe majeur d'histocompatibilité).

#### *Agent contours T*

Cet agent possède un rôle central. C'est lui qui génère les facteurs de croissances. Ainsi, les agents sont capables de se reproduire et de proliférer. Cet agent est capable de suivre des contours et de générer des facteurs de croissances. Ces facteurs de croissance sont utilisés par les agents contours T ainsi que par les agents contours B.

#### *Agent contours B*

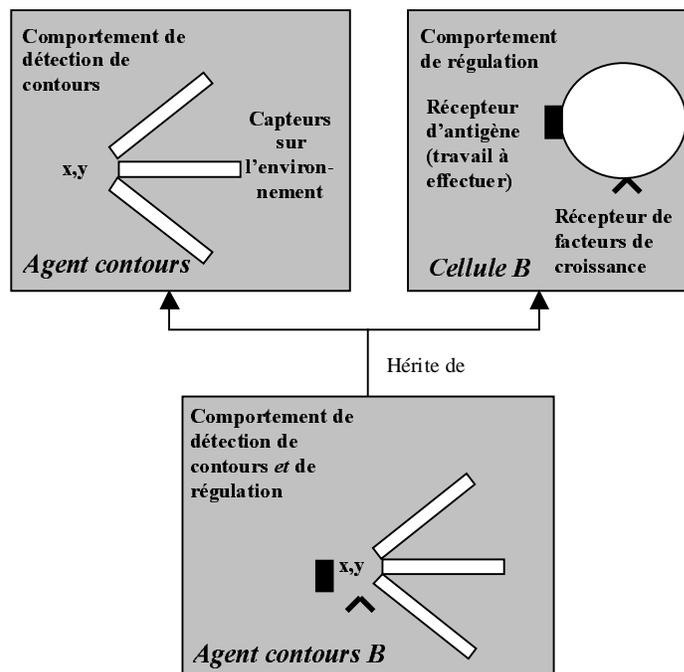
Son rôle est de détecter les contours, de les fixer en générant des agents Anticorps tout en s'adaptant localement à l'image. Il est capable de prolifération, d'apoptose, d'activation et de différenciation ( ).

L'agent B devient actif s'il perçoit à la fois un contour et un facteur de croissance.

Il prolifère s'il est activé et s'il perçoit un facteur de croissance. Lors de son clonage, il modifie légèrement son seuil d'activation (mutation hypersomatique). Ainsi, localement l'agent peut être plus ou moins sensible aux contours.

Il entre en apoptose si son activation n'est que partielle, c'est à dire si son travail n'est plus utile ou s'il est trop sensible.

Il se différencie en agent *Plasmocyte*, lorsqu'il inscrit un contour dans le tableau noir.



*héritage multiple de l'agent contours avec régulation immunitaire*

#### *Agent Plasmocyte*

Cet agent a pour objectif de générer des agents anticorps qui vont se fixer sur les contours de l'image. Cet agent crée des agents anticorps tout le long du contour sur lequel il se trouve jusqu'à sortir du contour.

#### *Agent Facteur de croissance (I12)*

L'agent I12 est fixe sur l'image. Il entraîne la reproduction des agents contours B et T activés.

#### *Agent Anticorps*

Cet agent est fixé sur un contour et donc correspond à la réponse du système face au problème à traiter, c'est à dire trouver les contours (l'antigène) dans l'image. En étant fixé sur les contours, il empêche les agents T et B de s'activer à nouveau, ce qui permet une régulation du nombre d'agents en limitant les activations et donc les proliférations d'agents contours.

#### *Sélection négative*

La sélection négative est utilisée pour que seuls les agents ne réagissant pas trop à l'image soient sélectionnés. En effet, si l'agent réagit fortement à l'image, cela signifie que son seuil de déclenchement est trop faible. En d'autres termes, cet agent trop sensible détectera des éléments de l'image qui ne sont pas pertinents.

$$\text{réactivité} < \text{max}$$

#### *Sélection positive*

Au contraire de la sélection négative, la sélection positive ne sélectionne que les agents capables de réagir sur l'image. En effet, un agent qui n'est pas sensible à l'image est un agent qui soit ne détecte rien, soit ne réagit que trop faiblement à l'image.

$$\text{réactivité} > \text{min}$$

Un agent n'est donc sélectionné que si son taux de réactivité à l'image est compris entre deux valeurs. Ces seuils sont fixés en fonction des besoins du traitement.

$$\text{min} < \text{réactivité} < \text{max}$$

En pratique, les sélections se déroulent ainsi : l'agent est placé au hasard dans son environnement et se déplace pour en obtenir un échantillon. Il calcule sa réactivité (Équation 12) et il décide d'entrer en apoptose ou au contraire de poursuivre le traitement.

---

$$\text{réactivité} = \frac{d_a}{d_e}$$

avec  $d_a$  la durée d'activation de l'agent et  $d_e$  le temps de la prise d'échantillon.

La *réactivité* est donc un réel compris entre 0 et 1.

*calcul de la réactivité d'un agent à une image*

---

Un agent devient actif lorsqu'il détecte un contour. Cette activation est à double tranchant. Si l'agent détecte assez rapidement un facteur de croissance, il augmentera sa durée de vie et éventuellement se reproduira. Si ce n'est pas le cas, l'agent diminue son espérance de vie car c'est probablement le cas précis où il est auto-réactif, c'est à dire qu'il détecte un contour là où il n'y en a pas.

La différenciation d'un agent s'opère selon trois critères. Premièrement, la cellule reçoit un signal extérieur de différenciation. Deuxièmement elle devient mature et se différencie même sans signal extérieur. Troisièmement, la cellule est mature et reçoit un signal extérieur.

Ici, la maturité et les signaux extérieurs déterminent si l'agent B se différencie en agent *Plasmocyte*.

## **P**

Un agent contours activé a la possibilité de se reproduire pour augmenter la capacité de travail du système dans les domaines qui lui son propre (son seuil d'activation, la disposition de ses récepteurs ...). Le nouvel agent créé lors de cette reproduction est placé aux abords de l'agent proliférant. Ainsi nous obtenons une adaptation du système en fonction de la position des agents sur l'image.

Le taux de mutation choisi est de 10% pour les agents contours B et de 1% pour les agents contours T. Ces valeurs sont empiriques et sont issues de résultats expérimentaux.

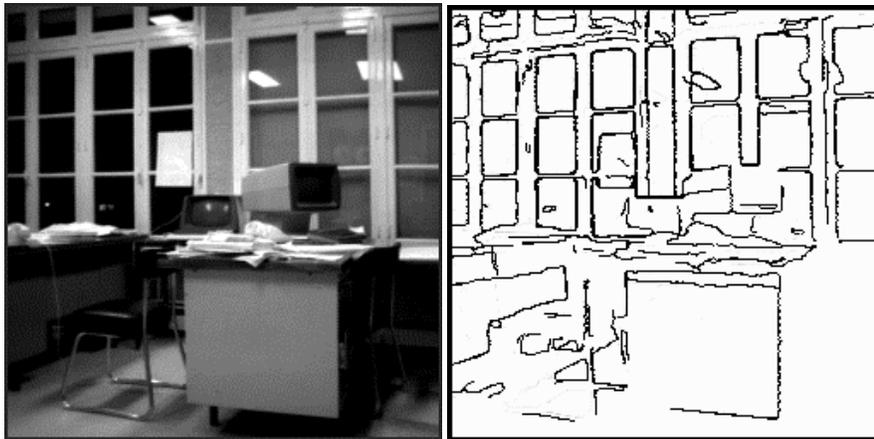
La mort cellulaire programmée ou apoptose permet à un agent qui se juge dangereux ou inutile de se détruire. Ici, un agent entre en apoptose s'il est activé par l'image mais qu'il ne détecte aucun facteur de croissance. L'hypothèse sous-jacente à ce comportement est que l'agent est devenu auto-réactif, c'est à dire qu'il détecte des contours non désirés.

L'apoptose accélérée n'est pas le seul moyen pour un agent de mourir. S'il n'est jamais activé, sa durée de vie ne sera ni augmentée (cas de l'activation totale) ni diminuée (cas de l'activation partielle). Il aura une durée de vie moyenne. Un agent de ce type ne sert à rien, mais n'est pas dangereux pour le système. Il n'est donc pas urgent de le détruire, mais il n'est pas non plus nécessaire de lui prolonger son existence.

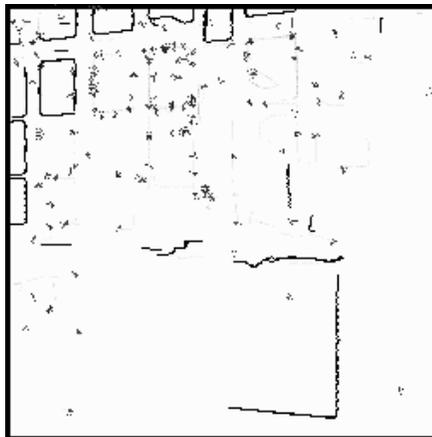
La coopération entre les agents contours B et les agents contours T est indirecte. Lorsqu'un agent contours T est activé, il génère des facteurs de croissances qui vont être utilisés par les agents contours B pour proliférer. Ce mode d'utilisation des facteurs de croissance est appelé exocrine. L'autre mode est appelé endocrine. Dans ce cas, ce sont les agents contours T qui utilisent leurs propres facteurs de croissance pour proliférer. Cette coopération indirecte permet à la réponse d'être sécurisée et adaptable :

- sécurisée, car les T4 sont stables dans leurs seuils de détection des contours et ne s'adaptent pas (ou très peu) à l'environnement,
- adaptable, car les B font varier leurs seuils de détection des contours lors de leur prolifération. Cette prolifération n'est possible que si les éléments sécurisés du système, à savoir les agents contours T sont activés et émettent des facteurs de croissance.

Les tests de ce système sont effectués sur une image représentant un bureau.

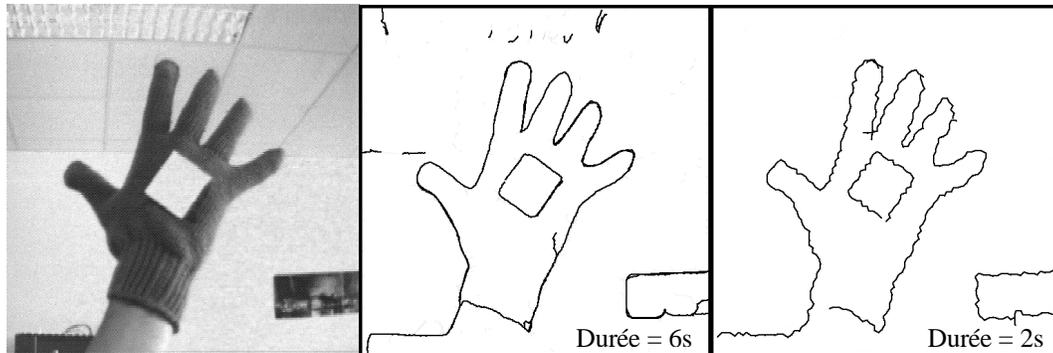


*résultats du traitement d'image multi-agents (image initiale à gauche et image traitée à droite)*



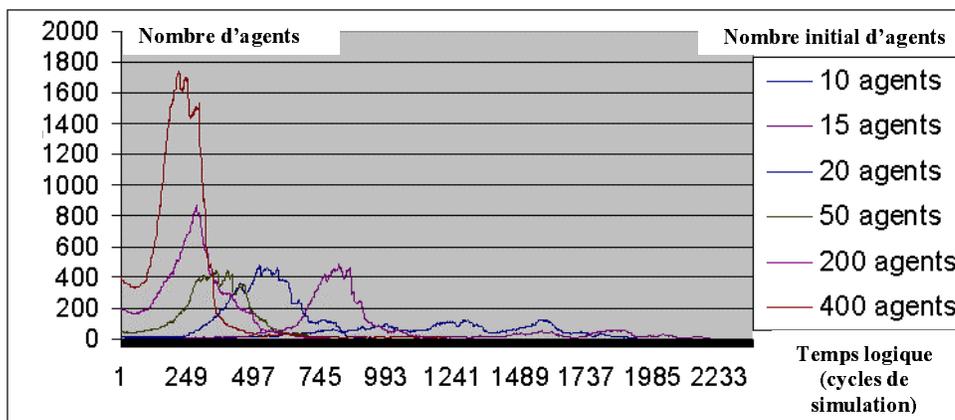
*système en cours de traitement*

Voici quelques exemples de résultats. Le système a détecté la plupart des contours de l'image ( ). Cependant, il n'a pas été capable d'être efficace pour toute l'image. Cet échec provient du seuil des contours traitable par les agents. Leurs capteurs ne permettent pas une détection des zones à faibles gradients et ce malgré l'auto-adaptation. Il apparaît clairement ici que le domaine d'action de ce système est limité par la capacité de discernement des agents le composant. La est une photographie du système en cours de traitement. Nous observons les variations de concentration d'agents contours en fonction de la zone de l'image à traiter : plus il y a de contours à détecter, plus il y a d'agents à travailler. Une application possible est la mémorisation rapide de contours. En fonction de la vitesse de déplacement des agents, les contours sont plus ou moins précis ( ).



*détection et mémorisation des contours d'une main gantée. Deux vitesses d'agents sont testées (vitesse = 1 pour l'image du milieu et vitesse = 6 pour la dernière)*

Après l'adaptation locale des agents à l'environnement, nous pouvons observer l'évolution globale des populations des différents agents ( ). Nous voyons que le nombre d'agents évolue fortement au cours du temps. Le nombre d'agents croît régulièrement pour décroître après avoir atteint un maximum.



*évolution du nombre d'agents dans différentes simulations*

Il n'est pas simple de définir des critères de qualité sur notre système de détection de contours. C'est pourquoi, sur l'exemple suivant qui permet d'évaluer simplement la réussite d'un traitement, nous approfondissons notre l'étude des mécanismes immunitaires appliqués systèmes multi-agents.

#### 4.4.1.2. Détection d'anneaux

Ce système permet de détecter les stries alternées (claires - sombres) dans différents types d'images. Par exemple, les stries des troncs d'arbres, celles de certains minéraux comme les agates ou encore les anneaux des 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 et/ou faible contraste) dépend du nombre d'agents travaillant simultanément sur l'image.

Comme nous allons le voir, le nombre d'agents dans notre système multi-agents de détection de stries concentriques influence fortement la qualité des résultats. Trop ou pas assez d'agents implique des résultats 2 à 10 fois moins bons que le meilleur résultat obtenu.

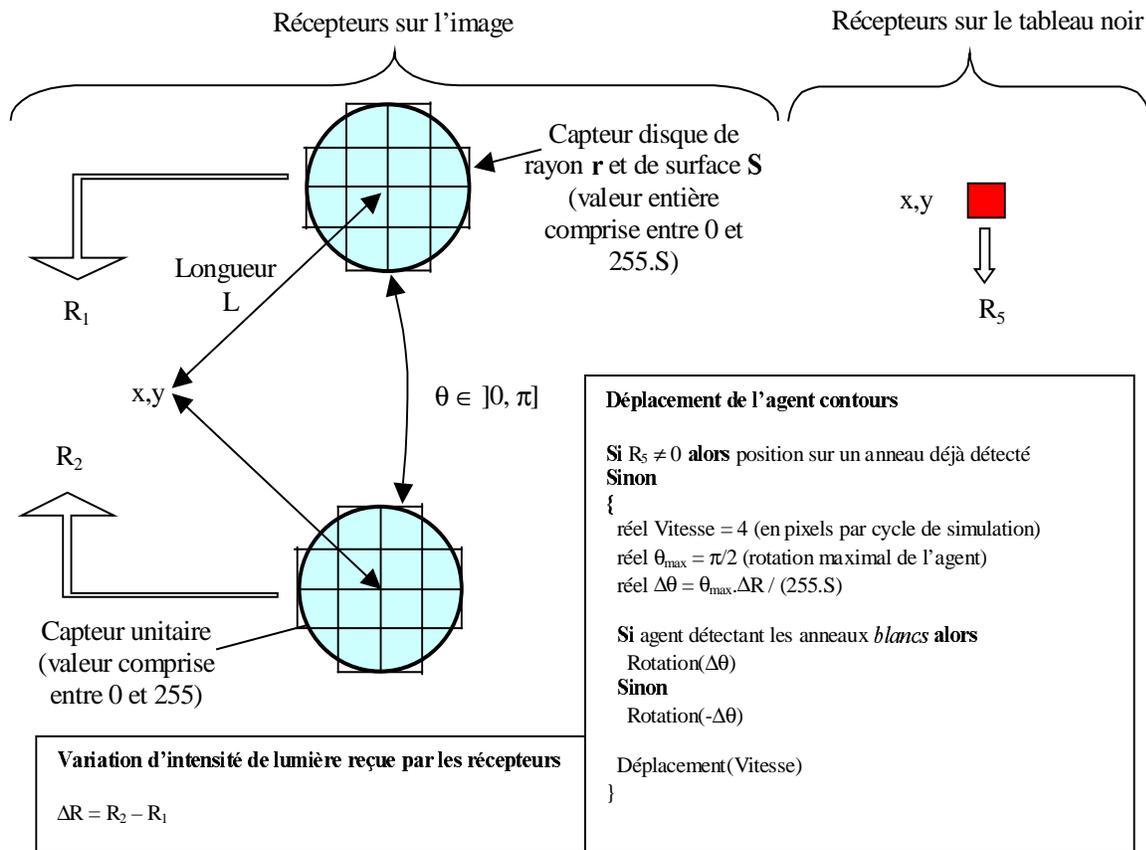
Ce système est actuellement amélioré par Anne Guillaud [GUI99] pour tenir compte des particularités des otolithes. Son système donne des résultats du même ordre de qualité que des techniques plus classiques de traitement d'images [BEN97] avec des temps de calcul très inférieurs (10 secondes pour notre système contre 10 minutes environ pour les autres).

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 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.

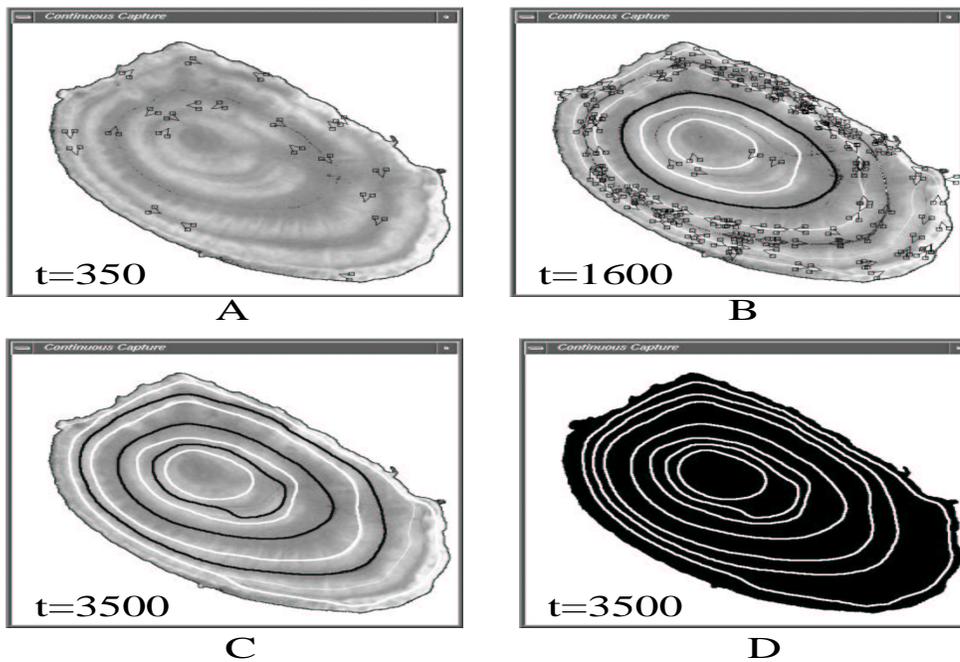
Afin de bien comprendre le fonctionnement de notre système, signalons qu'un traitement se déroule ainsi :

- 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.

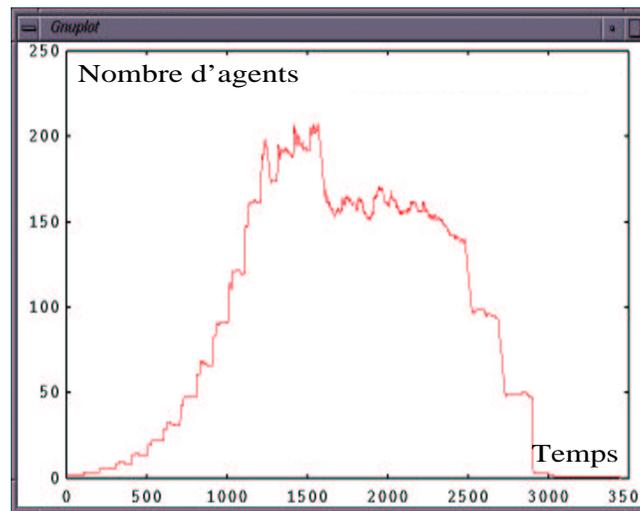


*récepteurs et déplacement de l'agent anneaux*

Sur la nous voyons l'évolution du système au cours du temps. La indique l'évolution du nombre d'agents pendant le traitement. L'image 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  $t=1600$  ( ), 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 anneaux déjà trouvés (près du noyau) et beaucoup sur les autres (sur le bord de l'image). Cela n'est pas dû à la répartition des stimulants (non représentés) mais au fait qu'un agent rencontrant un anneau déjà détecté (via un capteur sur l'image des anneaux trouvés ( )) se détruit immédiatement.



*évolution du système traitant l'image au cours du temps*



*: évolution du nombre d'agents traitant l'image au cours du temps*

Le système permettant de détecter des anneaux est similaire dans les grandes lignes au système multi-agents de détection de contours. Nous focalisons notre étude sur l'influence de la variation du nombre d'agents sur la qualité des résultats. Ce système est moins complet que le premier et ne comporte ni sélection négative, ni sélection positive et les agents de type B ne mutent pas. Nous montrons ainsi qu'en fonction du problème à traiter, il n'est pas nécessaire d'utiliser l'ensemble de l'architecture d'application proposée.

Le système multi-agents se compose comme précédemment d'un environnement, d'une liste d'agents et d'un ordonnanceur. L'environnement est composé d'une image de type coupe de tronc d'arbre, c'est à dire un phénomène biologique, géologique ou autre comportant une alternance d'anneaux blancs et noirs. Les

agents de type T placent initialement des facteurs de croissance sur l'ensemble de l'image. Ensuite, les agents de type B, en fonction de leurs stimuli et de leur état interne, prolifèrent, se différencient ou entrent en apoptose.

Comme pour l'exemple précédent, nous décrivons d'une part la répartition des rôles des agents et d'autre part les mécanismes de régulation qui leur sont associés.

#### *Agent CPA*

L'image correspond à nouveau à une cellule présentant l'antigène. C'est donc elle qui présente les zones à détecter (les anneaux).

#### *Agent anneaux T*

Cet agent est utilisé au début de la simulation pour disposer des facteurs de croissance sur l'ensemble de l'image. Le système n'ayant pas de mutation possible, la présence des agents de type T n'est pas utile pendant la simulation. En effet, les agents B ne risquent pas d'avoir un comportement de type auto-immune.

#### *Agent B*

Son rôle est de détecter les anneaux et de les « fixer » en générant des agents Anticorps. Il est capable de prolifération, d'apoptose, d'activation et de différenciation.

L'agent B devient actif s'il perçoit à la fois un anneau et un facteur de croissance.

Il prolifère s'il est activé et s'il perçoit un facteur de croissance.

Il entre en apoptose si son activation n'est que partielle, c'est à dire si son travail n'est plus utile.

Il se différencie en agent *Plasmocyte* lorsqu'il inscrit un anneau dans le tableau noir.

#### *Agent Plasmocyte*

Cet agent a pour objectif de générer des agents anticorps qui vont se fixer sur les anneaux de l'image. Cet agent génère des agents anticorps tout le long de l'anneau sur lequel il se trouve.

#### *Agent Facteur de croissance (II2)*

L'agent II2, placé initialement sur l'image par les agents anneaux T, entraîne la reproduction des agents anneaux B.

#### *Agent Anticorps*

Cet agent est « fixé » sur un anneau et donc correspond à la réponse du système face au problème à traiter, c'est à dire trouver les stries dans l'image. De plus, en étant fixé sur les anneaux, il empêche les agents anneaux B de s'activer à nouveau, ce qui permet une régulation du nombre d'agents en limitant les proliférations.

Un agent devient actif lorsqu'il détecte un anneau. Cette activation implique deux phénomènes opposés. Si l'agent détecte assez rapidement un facteur de croissance, il augmentera sa durée de vie et éventuellement se reproduira. Si ce n'est pas le cas, l'agent diminue son espérance de vie. Ce dernier cas signifie que l'agent commence à traiter un anneau qui l'est déjà par un autre agent.

La différenciation d'un agent s'opère selon trois voies possibles. Premièrement, il reçoit un signal extérieur de différenciation. Deuxièmement il devient mature et se différencie même sans signal extérieur. Troisièmement, l'agent est mature et reçoit un signal extérieur.

## **P**

Un agent actif a la possibilité de se reproduire pour augmenter la capacité de travail du système. Le nouvel agent créé lors de cette reproduction est placé aux abords de l'agent proliférant. Ainsi nous obtenons une adaptation locale du système en fonction de la position des agents sur l'image.

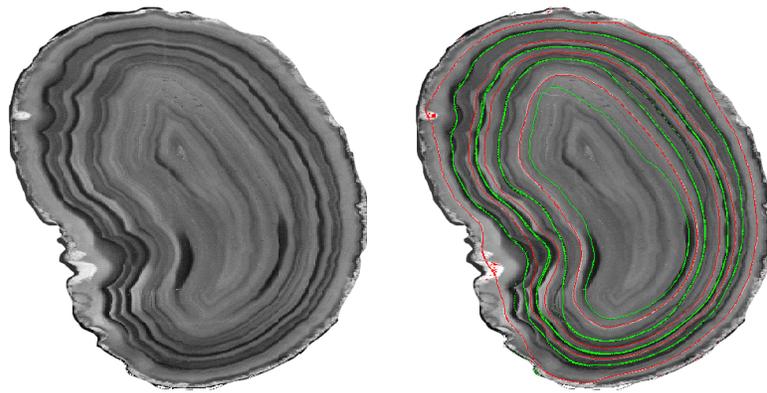
La mort cellulaire programmée ou apoptose permet à un agent qui se juge inutile de se détruire. Ici, un agent entre en apoptose s'il est activé par l'image mais qu'il ne détecte aucun facteur de croissance. L'hypothèse sous-jacente à ce comportement est que l'agent traite un anneau qui est déjà en cours de traitement par un autre agent.

L'apoptose n'est pas le seul moyen pour un agent de mourir. S'il n'est jamais activé, sa durée de vie ne sera ni augmentée (cas de l'activation avec l'antigène et avec un facteur de croissance) ni diminuée (cas de l'activation avec l'antigène mais sans facteur de croissance). Il aura une durée de vie moyenne. Un agent de ce type reste en veille, mais n'est pas dangereux pour le système. Il n'est donc pas urgent de le détruire, mais il n'est pas non plus nécessaire de lui prolonger son existence.

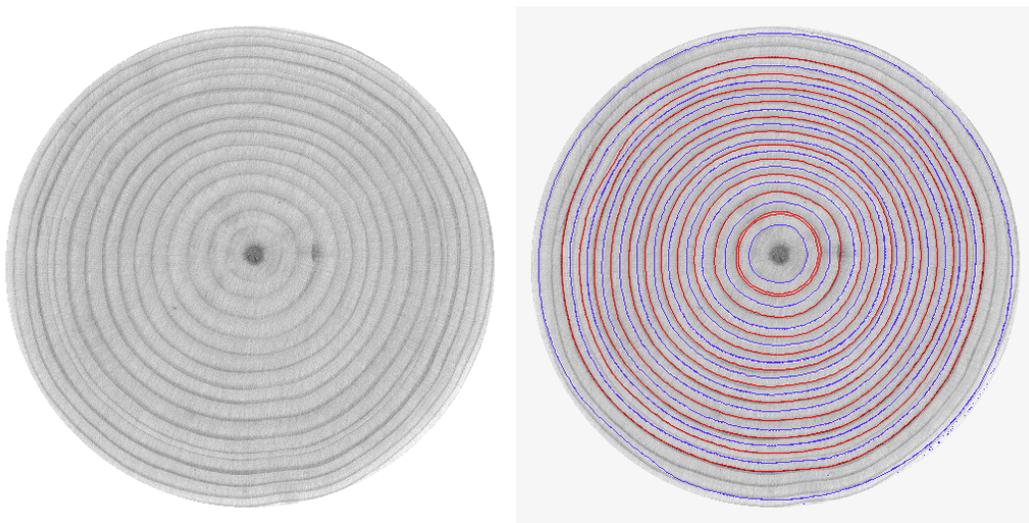
Les tests de ce système sont effectués sur une image test. Cette image représente un otolithe dont le traitement est visible sur la  . Cependant, il peut s'utiliser sur d'autres types d'images comme des photographies d'agates (  ) ou de troncs d'arbres (  ).



*résultat obtenu à l'aide du système multi-agents détectant des anneaux  
(image d'otolithe à gauche et image traitée à droite)*

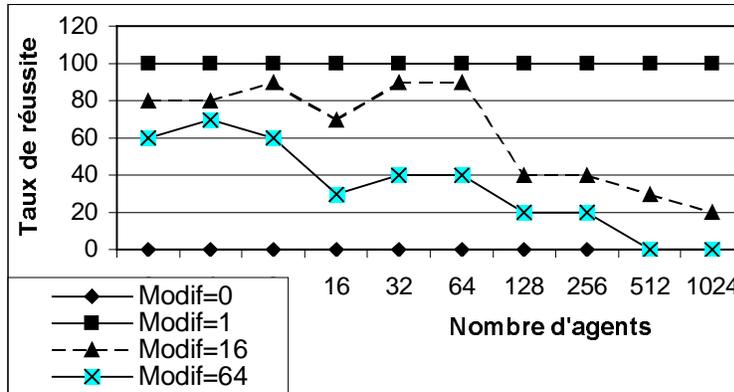


*détection des anneaux d'une agate*



*détection d'anneaux dans une coupe de tronc d'arbre*

Afin de compléter l'étude du système, nous allons voir comment le nombre d'agents influence la qualité des résultats. Dans un premier temps, nous n'autoriserons pas la régulation pour bien voir l'impact du nombre d'agents sur la qualité du traitement de l'image.



taux de réussite<sup>3</sup> en fonction du nombre d'agents (sans régulation). Chaque point de la courbe est le résultat de 10 traitements

Nous remarquons que le nombre d'agents ainsi que le taux de renforcement des anneaux modifie la qualité des résultats ( ). Lorsque les agents ne renforcent pas les anneaux, le taux de réussite est nul quel que soit le nombre d'agents. Brutalement, lorsque le taux de renforcement est mis à 1, la réussite est totale quel que soit le nombre d'agents. En fait, nous pensons que le taux de réussite diminue pour des quantités importantes d'agents. Cependant, la puissance de calcul des ordinateurs limite notre champ d'investigation. Afin de pallier à ce problème, nous augmentons le taux de renforcement des anneaux. Ainsi, sans modifier le nombre d'agents, nous augmentons l'impact du système multi-agents sur l'image. Nous observons alors un phénomène intéressant. Il existe un nombre d'agents (associé à un taux de renforcement) optimal pour notre système. Pour un taux de renforcement égal à 16, le nombre optimal d'agents est entre 32 et 64. Pour un taux de renforcement de 64, ce maximum est atteint pour 4 agents.

Lorsque le nombre d'agents avec renforcement des anneaux est trop important, le système devient instable et détecte des anneaux qui n'existent pas ( ).

<sup>3</sup> Le taux de réussite est défini comme étant le nombre de traitements ayant réussi sur le nombre de traitement ayant échoué. Le traitement est réussi si *tous les anneaux* présents dans l'image de l'otolithe sont détectés. L'image test comporte trois anneaux clairs et trois anneaux sombres ( ).



*traitement devenu instable*

Suite à ces observations, nous voyons l'importance du nombre d'agents et du taux de renforcement. Il est donc important de connaître le nombre optimal d'agents en fonction du taux de renforcement. Pour cela, il n'existe pas à l'heure actuelle de règle permettant de prédire de tels résultats. Nous pouvons simplement donner une règle approximative ( ).

---

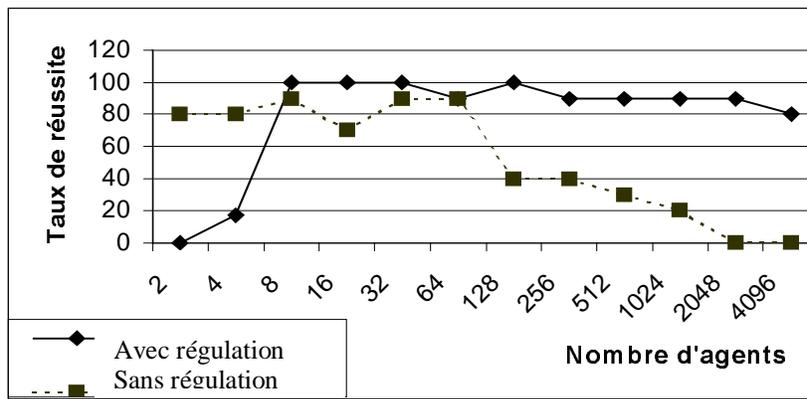
$$nb\_agents = \frac{f(image)}{taux\_renforcement^2}$$

*calcul d'un nombre adapté d'agents. Le taux de renforcement est un réel positif et  $f(image)$  est une constante qui dépend de l'image à traiter*

---

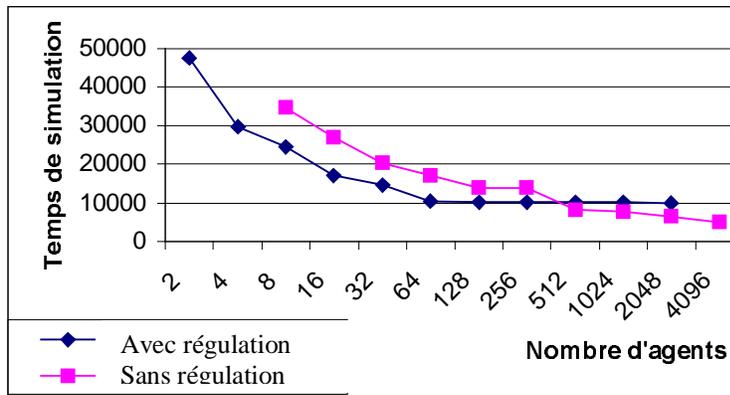
Pour notre exemple,  $f(image) = 15 \cdot 10^3$ . Ce qui donne pour un taux de renforcement valant 16, un nombre optimal d'agents égal à 58 et pour un taux de renforcement de 64, un nombre d'agents de 4. Il faut bien une infinité d'agents lorsqu'il n'y a pas de renforcement. Bien entendu, la fonction  $f(image)$  n'est actuellement calculée qu'à posteriori, ce qui diminue fortement l'intérêt de ce calcul. Par contre, ce qui est plus intéressant, c'est que le nombre d'agents est fonction inverse du carré du taux de renforcement.

Observons maintenant l'impact de la régulation immunitaire sur la qualité et la durée du traitement. Pour cela, nous avons effectué plusieurs traitements avec régulation en changeant le nombre initial d'agents. Ces résultats sont comparés avec ceux d'un traitement sans régulation. Dans les deux cas, le taux de renforcement est de 16 ( ). Nous remarquons que les meilleurs résultats se trouvent pour les mêmes nombres d'agents (entre 8 et 64). Par contre, les courbes sont inversées pour les nombres plus petits (inférieurs à 8) et pour les plus grands (supérieurs à 64). Les résultats sont meilleurs sans régulation et avec peu d'agents mais moins bons avec beaucoup d'agents. L'essentiel réside dans le fait qu'avec régulation, la plage de réussite est bien plus grande que sans régulation. Sans régulation, le taux de réussite dépasse 80% entre 2 et 64 agents alors qu'avec régulation cet intervalle varie de 4 à 4096. La plage de validité avec régulation est 66 fois plus grande que celle obtenue sans régulation.

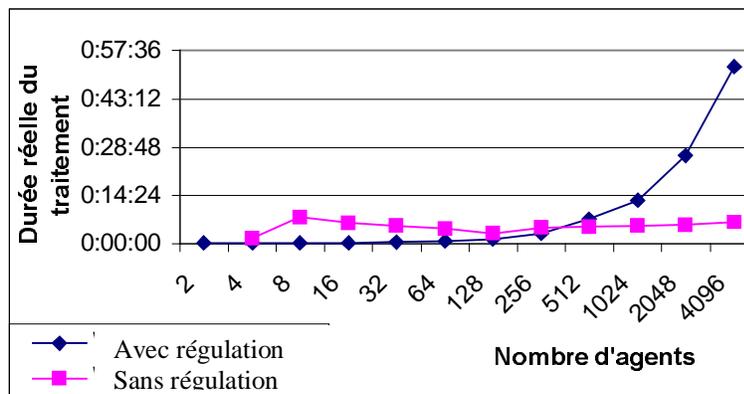


comparaison de la qualité du traitement avec et sans régulation

Afin de confirmer l'intérêt de la régulation pour les grands nombres d'agents, nous évaluons le nombre de cycles de simulation nécessaires pour terminer la détection des anneaux. Nous observons que lorsque le nombre d'agents dépasse 512, le nombre de cycles de simulation nécessaires avec régulation est moins important que sans régulation ( ). Ce principe est aussi valide pour le temps réel de simulation et nous obtenons un gain d'un facteur 8 pour un traitement avec 4096 agents ( ).



temps de simulation avec et sans régulation en fonction du nombre d'agents



durée réelle de traitement avec et sans régulation en fonction du nombre d'agents

## **4.5. Conclusion**

Nous avons vu que la mise en place la régulation immunitaire s'avère intéressante lorsque le nombre d'agents devient important, c'est à dire supérieur à  $10^3$ . Le gain est alors important à la fois pour le temps logique, c'est à dire le nombre de cycles de l'ordonnanceur et pour la durée du traitement. La régulation permet aussi de stabiliser la qualité des résultats obtenus.

Comme nous l'avons vu dans la section 5, l'autorégulation a permis d'atténuer les effets du nombre d'agents dans le système. Si le nombre d'agents initial est trop faible, le système a tendance à monter en puissance alors que s'il est trop important de nombreux agents entre en apoptose. Ainsi le système s'adapte de lui-même sans connaître à l'avance le nombre optimal d'agents.

Nous avons aussi montré qu'en utilisant certains principes immunitaires comme la réponse humorale, il est possible de créer des systèmes multi-agents capable de traiter des images sans contrôle global ni système décisionnel centralisé. Le modèle de la réponse humorale offre une architecture de système capable d'apprentissage, d'optimisation par la régulation, d'adaptation et de distribution.

## Chapitre 5

### **Conclusion et perspectives**



## 5. Conclusion et perspectives

Commençons cette conclusion par le rappel des objectifs. Il s'agissait d'une part, de démontrer l'intérêt de l'approche par système multi-agents pour l'immunologie et l'hématologie et d'autre part, d'appliquer des principes biologiques et plus précisément immunologiques, au domaine des systèmes multi-agents. Pour cela nous avons développé trois modèles multi-agents permettant d'effectuer des simulations de phénomènes immunologiques et hématologiques. Ils permettent de simuler des systèmes biologiques à des échelles de précision différentes. L'étude des mécanismes biologiques nous a amené à en voir l'intérêt pour les systèmes multi-agents. Ainsi, nous avons intégré des comportements cellulaires et moléculaires au sein de systèmes multi-agents dissociés du domaine biologique afin d'obtenir une auto-régulation des agents. Cette dernière permet d'améliorer la stabilité de la qualité des traitements.

Les simulateurs intégrant les différents modèles ont démontré leur pertinence dans l'expérimentation in-machina de tests in-vivo et in-vitro. Trois grands types d'expériences ont été reproduites : la réponse humorale soumise à plusieurs types d'antigènes, l'apoptose des lymphocytes B-CD5, l'immunodosage et la coagulation plasmatique.

La simulation de la réponse humorale, nous a permis d'observer l'importance du comportement de l'antigène. Son comportement, plus que sa concentration, sa vitesse d'action ou tout autre paramètre numérique est à la base des résultats quantitatifs obtenus. Ces résultats sont comparables à ceux observés lors de l'injection d'un poison, de l'agression par une bactérie ou encore de l'invasion de l'organisme par le virus du sida (VIH).

L'expérience in-machina de l'apoptose des lymphocytes B-CD5 a démontré l'intérêt d'une modélisation multi-agents au sein même d'un agent-cellule. En effet, grâce à cette approche, il a été possible d'intégrer le modèle des immunologistes pour simuler le rôle d'un récepteur bien précis à la surface de cellules. Les résultats in-silico sont similaires à ceux obtenus in-vitro.

La simulation de tests d'immunodosages permettent de vérifier l'importance du modèle de formation de complexes (agglutination, agglomération ou précipité) dans certaines expériences in-vitro. Citons notamment la formation de complexes antigène-anticorps où notre simulateur a été capable de retrouver des configurations géométriques pertinentes.

L'expérimentation in-machina de la coagulation plasmatique nous a permis de simuler différentes maladies comme l'hémophilie ou les thromboses. Dans le cas de ces maladies, notre simulateur nous a permis de vérifier et de tester les effets de la prise de médicaments existants, à venir et même la prise simultanée de deux traitements.

Ces modèles et ces simulateurs peuvent s'adapter à d'autres domaines. Nous pensons tout particulièrement aux sciences traitant des interactions entre les cellules et les molécules. Il est envisageable de penser que ces simulateurs pourraient participer à la mise au point de médicaments.

D'une manière plus générale, la modélisation et la simulation multi-agents peuvent apporter des éléments de réponse là où la démarche simplificatrice de l'approche analytique classique s'avère impuissante à respecter la complexité du système étudié. Nous avons remarqué aussi que l'approche multi-agents permet de faciliter la communication entre biologistes et informaticiens et de rapprocher deux domaines qui sont à priori

décorellés.

L'utilisation de phénomènes immunitaires pour réguler et distribuer des rôles dans le domaine du multi-agents constitue l'apport de l'immunologie aux systèmes multi-agents. Nous avons vu dans cette thèse comment adapter des phénomènes immunitaires de régulation aux agents informatiques, comment leur permettre de s'adapter à leur environnement soit localement par la mutation lors de la prolifération soit initialement par les sélections négatives et positives. Les résultats obtenus par cette approche révèlent une meilleure stabilité de la qualité des résultats ainsi qu'un nombre plus faible de cycles de simulation. Cependant ces propos sont à nuancer dans la mesure où les tests effectués montrent un temps de simulation plus important que sans régulation. La vitesse d'exécution des systèmes auto-régulés aurait plus d'intérêt sur une machine multiprocesseurs à mémoire partagée. Les perspectives de nos travaux sont d'une part de diversifier les exemples pour montrer la généricité de nos travaux et d'autre part, l'approfondissement des phénomènes biologiques qui renferment encore de nombreux mécanismes d'auto-régulation et d'optimisation.

# **Annexes**

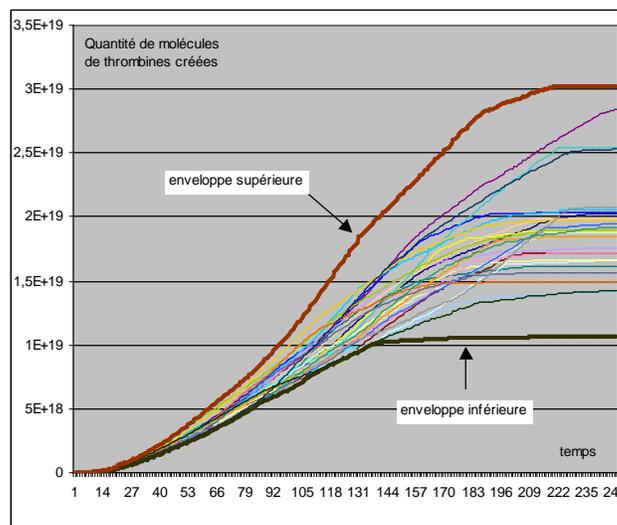


## 6. Annexes

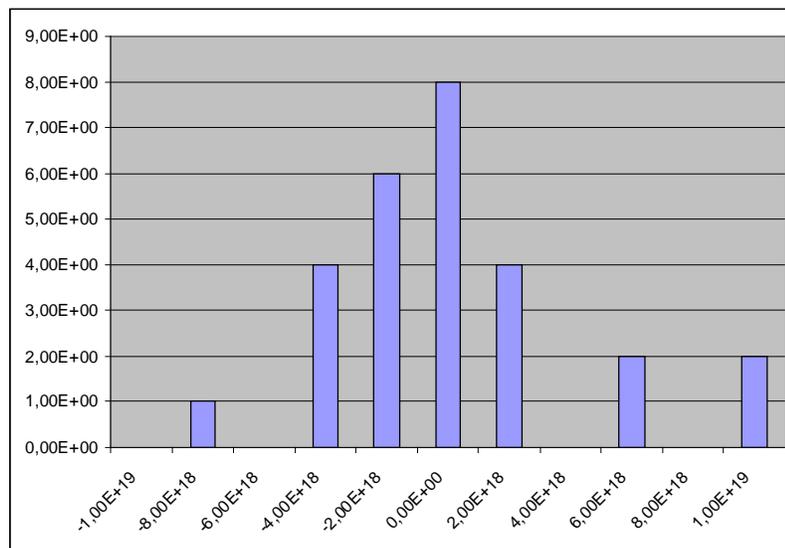
### 6.1. Etude statistique sur le simulateur

Cette section a pour objectif de montrer la variabilité des résultats obtenus par le simulateur moléculaire et cellulaire basé sur le troisième modèle. Nous abordons sur un exemple concret, celui de la coagulation, l'influence du nombre d'agents sur les résultats de simulation.

Les premières expériences sont réalisées avec 50 agents par type de molécules et de cellules. En tout, cela fait 700 agents au début de la simulation. Ce nombre varie en cours de simulation en fonction des créations et des fusions d'agents. Les enveloppes des courbes obtenues (**Figure 101**) ainsi que la répartition des résultats (**Figure 102**) indiquent une forte dispersion. L'écart maximum entre deux courbes est de 64,8% et l'écart type est de  $4,27 \cdot 10^{18}$ . Le système n'est donc pas utilisable avec un si petit nombre d'agents. Nous rappelons que les agents sont initialement placés au hasard dans l'environnement et qu'il serait tout à fait envisageable de les positionner de façon régulière afin de limiter l'impact de leur répartition géographique. Une autre solution possible pour faire face à ce problème est d'augmenter le nombre d'agents initiaux. Il est effectivement certain que la répartition est d'autant plus homogène que le nombre d'agents est important.

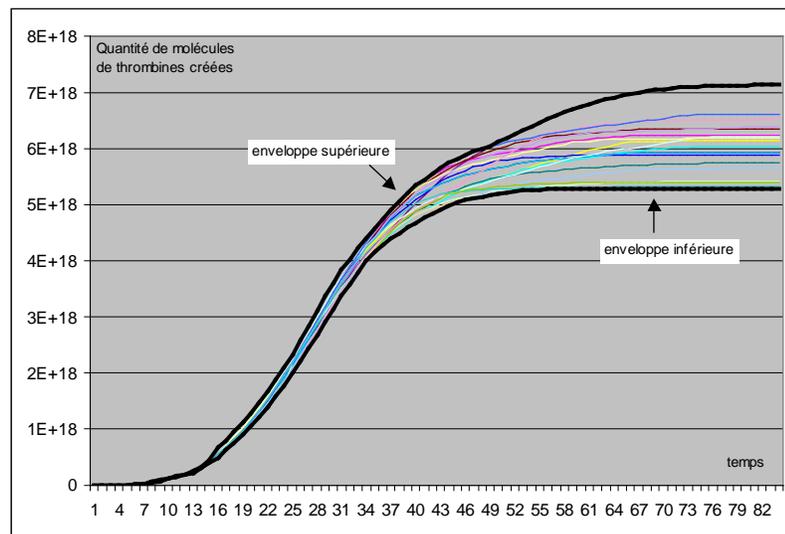


**Figure 101 :** *enveloppe des résultats obtenus sur la coagulation (courbe de thrombine) avec 50 agents initiaux*

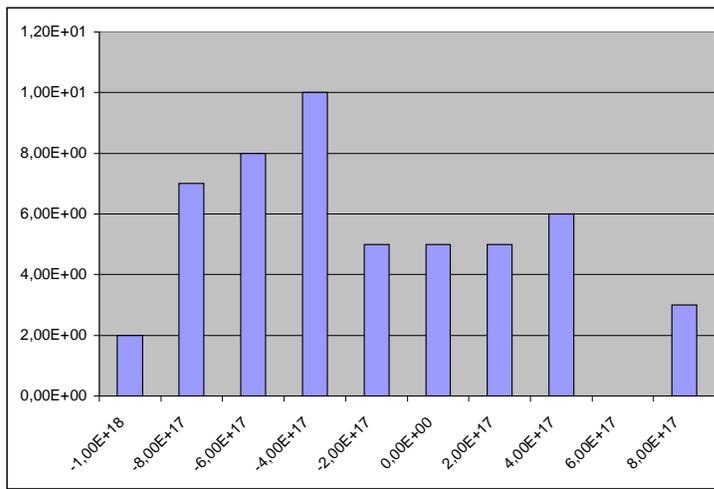


**Figure 102** : répartition des résultats obtenus avec 50 agents initiaux par rapport à la moyenne

Testons notre dernière hypothèse avec 200 agents initiaux. Les résultats sont meilleurs tant au niveau des écarts maximum (**Figure 103**) (écart de 25,9% entre les deux résultats les plus extrêmes, soit 2,5 fois meilleurs que le résultat avec 50 agents) que de l'écart type qui n'est plus que de  $4,88 \cdot 10^{17}$  (soit 8,75 fois plus faible que précédemment) (**Figure 104**).

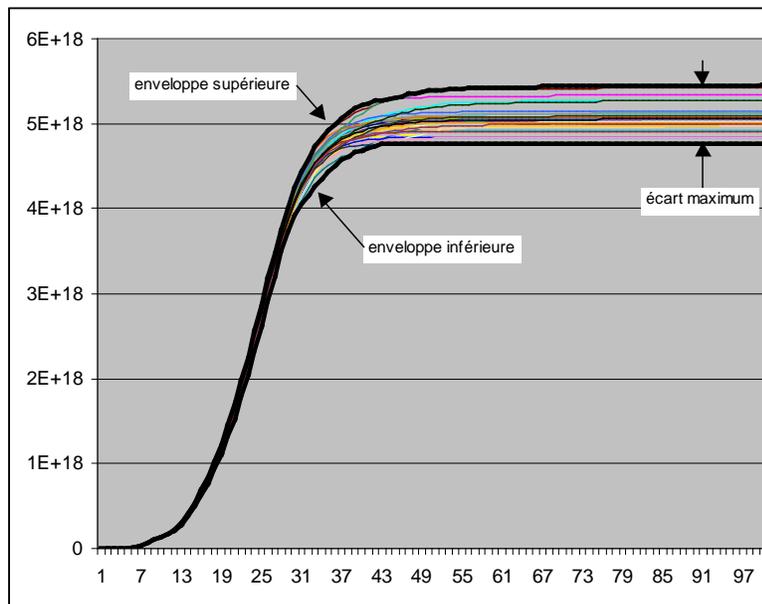


**Figure 103** : enveloppe des résultats obtenus sur la coagulation (courbe de thrombine) avec 200 agents initiaux



**Figure 104** : répartition des résultats obtenus avec 200 agents initiaux par rapport à la moyenne

Nous effectuons les mêmes calculs avec 500 agents par type de molécules et nous observons que l'amélioration se confirme (**Figure 105**). Les résultats sont résumés dans le **Tableau 31**. Ce tableau comporte aussi une colonne indiquant la durée d'une simulation en fonction du nombre d'agents sur un ordinateur équipé d'un Pentium III à 500 MHz.



**Figure 105** : enveloppe des résultats obtenus sur la coagulation (courbe de thrombine) avec 500 agents initiaux

Nombre d'agents	Nombre de simulations	Moyenne	Ecart type	Ecart maximum	Ecart maximum relatif	Durée (min)
50	25	$1,80.10^{19}$	$4,27.10^{18}$	$1,96.10^{19}$	64,8%	20
200	50	$6,04.10^{18}$	$4,87.10^{17}$	$1,84.10^{18}$	25,9%	120
200 (5 simulations)	50	$6,04.10^{18}$	$2,66.10^{17}$	$6,48.10^{17}$	9,08%	600
500	30	$5,06.10^{18}$	$1,64.10^{17}$	$6,83.10^{17}$	12,52%	300

**Tableau 31 : résumé des statistiques sur le simulateur**

De nombreux autres tests pourraient être effectués sur le simulateur. La conclusion que nous pouvons tirer de cette étude est que le simulateur doit effectuer 5 fois la même expérience (avec 200 agents) pour que les résultats qu'il donne aient un écart relatif maximum inférieur à 10%. Placer plus d'entités dans l'environnement devient vite un handicap à cause des temps de simulation qui augmentent proportionnellement au carré du nombre d'agents. Il est préférable donc de répéter plusieurs fois la même simulation car l'augmentation du temps de calcul n'est alors que proportionnelle au nombre d'expériences.

Les tests que nous venons d'effectuer sur le simulateur constituent un préalable indispensable pour son utilisation dans le monde de la recherche ou de l'industrie. L'annexe suivante présente cet aspect de nos travaux.

## **6.2. Transfert vers l'enseignement, la recherche et l'industrie**

### **6.2.1. Enseignement**

La simulation en immunologie et en hématologie vise deux objectifs principaux. Le premier concerne la diversification des expériences et le deuxième la visualisation des phénomènes biologiques.

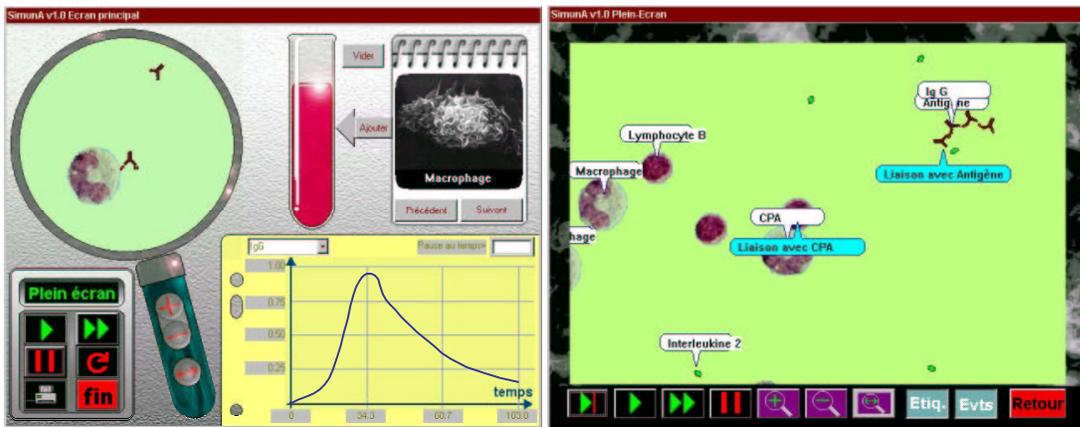
La diversification est apportée par la simulation d'expériences qui peuvent être :

- coûteuses comme la coagulation in-vitro avec flux sanguin,
- longues comme l'étude d'un traitement contre l'hépatite B,
- dangereuses comme l'évolution du VIH au sein du système immunitaire,
- difficiles ou impossibles à faire comme modifier les seuils de sélection des lymphocytes au sein du thymus.

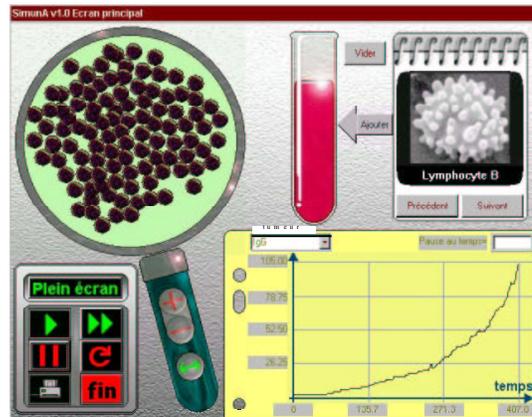
La visualisation permet à l'élève de comprendre les mécanismes biologiques tout en étant actif. En effet, la simulation n'est pas un simple film et l'élève doit fournir un effort de réflexion pour observer le « bon » phénomène parmi plusieurs ou pour mettre en place un protocole permettant d'observer le phénomène voulu.

Nous avons développé dans le cadre de cette thèse un logiciel (appelé SimunA pour Simulateur Immunologique par Agents) que nous voulons capable de répondre aux besoins des étudiants en immunologie (de la terminale à la maîtrise). Il est basé sur notre deuxième modèle et fonctionne dans l'environnement Windows de Microsoft. Il inclut les expériences que nous avons décrites plus haut comme l'immunodosage par

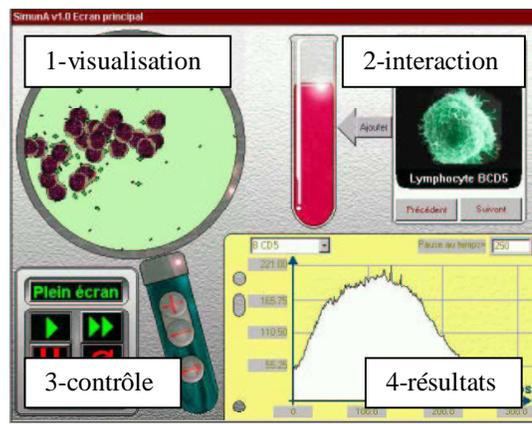
compétition pure, la formation de complexes immuns, la réponse humorale (**Figure 106**) ou encore des expériences non décrites (car plus symboliques que réalistes) comme la prolifération de cellules cancéreuses (**Figure 107**). L'élève n'est pas limité par les expériences préexistantes, mais peut à tout moment injecter n'importe quelle cellule ou molécule au sein de la simulation pour en observer les conséquences. L'interface est composée de 4 parties différentes (**Figure 108**). La partie 1 correspond à la visualisation des phénomènes immunitaires avec possibilité de se déplacer dans l'éprouvette virtuelle, de zoomer, d'avoir des informations sur une cellule, une molécule ou un événement particulier. La partie 2 permet d'ajouter des agent-cellules ou molécules à des doses quelconques mais aussi de vider l'éprouvette virtuelle pour ne conserver que les éléments fixés sur les parois (protocole classique pour les tests d'immunodosage par exemple). La partie 3 concerne le contrôle de la simulation et s'utilise un peu comme une télécommande de magnétoscope. Les commandes sont : simuler à vitesse normale ou ralentie, figer la simulation, changer d'expérience, imprimer les résultats et quitter l'application. La partie 4 affiche les courbes de résultats des simulations.



**Figure 106** : simulation de la réponse humorale avec SimunA



**Figure 107** : simulation de cellules cancéreuses avec SimunA



**Figure 108** : différentes parties de l'interface de SimunA

Cette application a été utilisée avec intérêt par plusieurs élèves de l'IUT de biologie de Brest option analyse biologique et biotechnologique. La visualisation, l'exploration et l'explication des phénomènes immunitaires constituent pour eux le principal attrait. Il faut de plus noter que les résultats sont qualitativement proches de la réalité. Cependant, une évaluation à plus grande échelle, c'est à dire l'utilisation de SimunA par toute une classe sur une ou plusieurs expériences, s'avère nécessaire pour connaître précisément les améliorations et les changements qui la rendront totalement utilisable.

Une interface a été spécifiquement développée pour la simulation de la coagulation. Celle-ci est destinée aux chercheurs en hématologie, qu'ils soient dans des laboratoires de recherche fondamentale ou au sein de laboratoires pharmaceutiques. Plus de détails se trouvent dans la section suivante.

### 6.2.2. Recherche et industrie

Pour que la simulation soit intéressante pour la recherche, elle doit être avant tout un support de réflexion et un outil de communication.

La simulation comme support de réflexion a pour objectifs de :

- tester et de valider des hypothèses,
- mesurer l'influence d'un paramètre dans des systèmes complexes
- préparer des expériences in-vitro en choisissant parmi plusieurs expériences virtuelles les plus pertinentes.

Le monde de la recherche est un monde où la communication est essentielle. Présenter ses travaux est donc indispensable. La simulation apporte un plus à cette nécessité en étant à la fois didactique et embryon de preuve. Une théorie, un modèle ou plus simplement une idée est d'autant mieux acceptée qu'il existe un moyen de la valider même partiellement.

En ce qui concerne l'industrie pharmaceutique, les objectifs de la simulation sont d'une part de réduire les temps de mise au point d'un médicament en amont et d'autre part d'améliorer la qualité des traitements en aval.

La découverte de médicaments rejoint les besoins de la recherche en simulation tandis que l'amélioration des traitements vise à :

- personnaliser les traitements,

● tester plusieurs dizaines de traitements in-machina (avec de multiples combinaisons de médicaments à doses multiples) pour en sélectionner le ou les plus adéquats,

Le logiciel que nous avons développé pour la recherche et l'industrie se nomme HématoSim. Il est basé sur le troisième modèle et permet de simuler la coagulation plasmatique et l'hémostase primaire. Il se divise en trois parties : le contrôle de la simulation avec le choix des concentrations moléculaires et des nombres d'agents (**Figure 109**), la visualisation des phénomènes cellulaires et moléculaires (**Figure 110**) et la visualisation des résultats (**Figure 111**). Ce simulateur permet également d'ajouter des agents cellules et molécules en cours de simulation.

Il est actuellement utilisé au Laboratoire d'Hématologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Brest pour l'étude des maladies de la coagulation et principalement des thromboses.

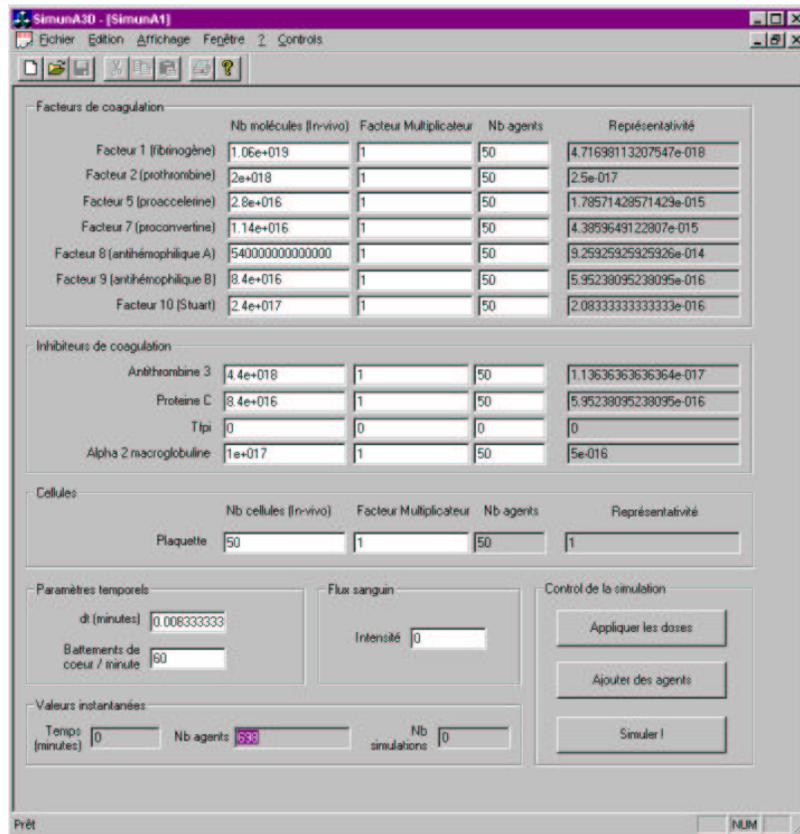


Figure 109 : interface de contrôle du simulateur HématoSim

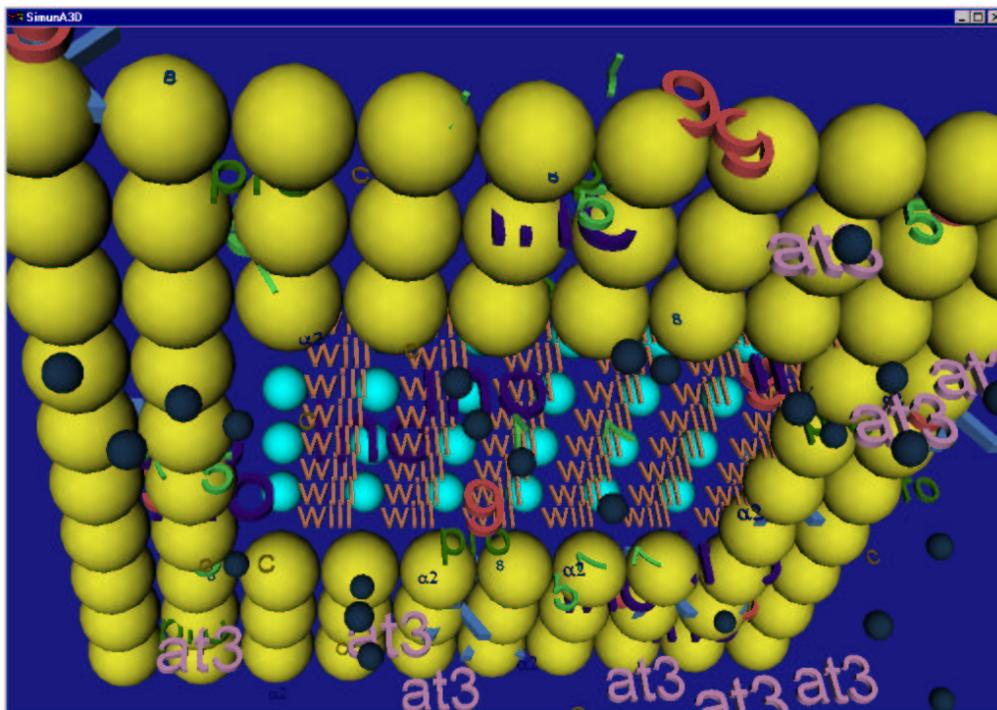


Figure 110 : interface de visualisation du simulateur HématoSim

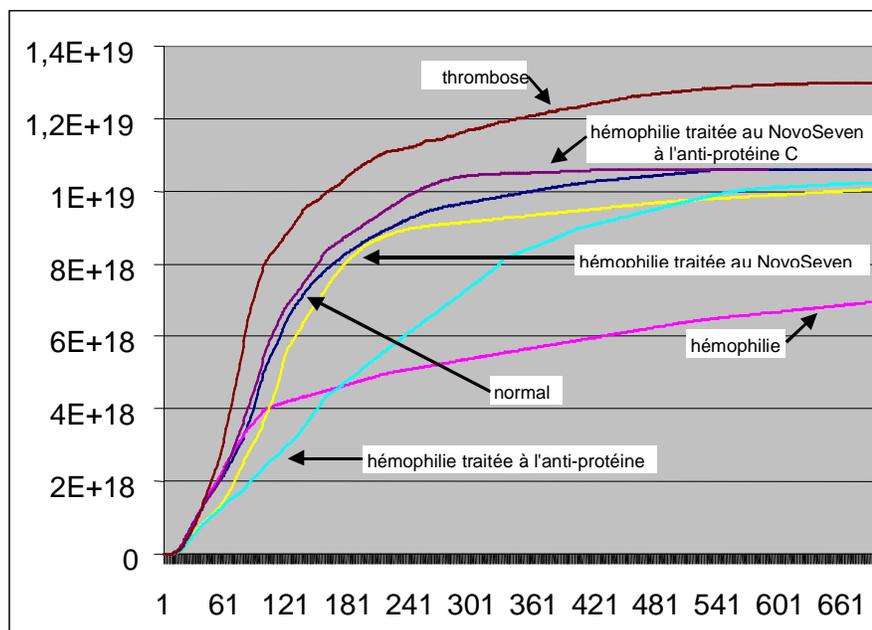


Figure 111 : affichage des résultats obtenus avec le simulateur HématoSim

### 6.3. Implémentation du premier modèle

Nous décrivons dans cette annexe les méthodes principales des agents du premier modèle.

L'agent de base possède des méthodes pour son initialisation (Tableau 32), son observation (Tableau 33), sa manipulation (Tableau 34), son comportement (Tableau 35) et son exécution (Tableau 36). Il possède

aussi des méthodes de type « utilitaire » permettant le calcul de valeurs utiles à son fonctionnement (**Tableau 37**).

Les agents héritant de cet agent de base utilisent ces méthodes tout en se servant de méthodes spécifiquement adaptées à leur cas (**Tableau 38**).

L'annexe suivante est encore plus proche de l'implémentation étant donné qu'il présente le code C++ des méthodes de création et de séparation des complexes pour le deuxième modèle.

<b>Méthodes de l'objet AgentDeBase</b>				
<b>Nom des méthodes</b>	<b>Types</b>	<b>Paramètres</b>	<b>Retours</b>	<b>Actions</b>
Initialisation 1	Constructeur	Aucun	Aucun	Mise à 0 des attributs
Initialisation 2	Constructeur	Entier age, Réel x, Réel y, Réel theta, Environnement& env	Aucun	Initialisation des attributs

**Tableau 32** : méthodes d'initialisation de l'agent de base

<b>Méthodes de l'objet AgentDeBase</b>				
<b>Nom des méthodes</b>	<b>Types</b>	<b>Paramètres</b>	<b>Retours</b>	<b>Actions</b>
GetAge	Observateurs	Aucun	Entier	Renvoie l'âge
GetPosition	Observateur	Aucun	Réel	Renvoie la position
GetMort	Observateur	Aucun	Réel	Renvoie l'état
GetEnvironnement	Observateur	Aucun	Environnement	Renvoie l'environnement
GetRecepteur	Observateur	Aucun	Chaîne	Renvoie le récepteur variable
GetType	Observateur	Aucun	Chaîne	Renvoie le type

**Tableau 33** : méthodes d'observations de l'agent de base

<b>Méthodes de l'objet AgentDeBase</b>				
<b>Nom des méthodes</b>	<b>Types</b>	<b>Paramètres</b>	<b>Retours</b>	<b>Actions</b>
SetAge	Manipulateur	Réel age	Aucun	Affectation de l'âge
SetPosition	Manipulateur	Réels x, y, théta	Aucun	Affectation de la position
SetMort	Manipulateur	Booléen mort	Aucun	Affectation de l'état
SetEnvironnement	Manipulateur	Environnement	Aucun	Affectation de l'environnement
SetRecepteur	Manipulateur	Chaîne récepteur	Aucun	Affectation du récepteur
SetType	Manipulateur	Chaîne type	Aucun	Affectation du type

**Tableau 34** : méthodes de manipulation de l'agent de base

<b>Méthodes de l'objet AgentDeBase</b>				
<b>Nom des méthodes</b>	<b>Types</b>	<b>Paramètres</b>	<b>Retours</b>	<b>Actions</b>
Apoptose	Comportement	Aucun	Aucun	Affectation de l'état à mort
NouvelAgent	Comportement	Agent	Booléen	Place un nouvel agent dans l'environnement
Deplacement	Comportement	Agent	Aucun	Calcul du déplacement

**Tableau 35** : méthodes comportementales de l'agent de base

<b>Méthodes de l'objet AgentDeBase</b>				
<b>Nom de la méthode</b>	<b>Type</b>	<b>Paramètres</b>	<b>Retours</b>	<b>Action</b>
Vivre	Principal	Aucun	Aucun	Augmentation de l'âge

**Tableau 36** : méthode principale de l'agent de base

<b>Méthodes de l'objet AgentDeBase</b>				
<b>Nom des méthodes</b>	<b>Types</b>	<b>Paramètres</b>	<b>Retours</b>	<b>Actions</b>
Distance	Utilitaire	Agent	Réel	Calcul la distance entre l'agent considéré et un autre
AffiniterRecepteurs	Utilitaire	Agent	Réel	Renvoie la distance de Hamming entre deux récepteurs

**Tableau 37** : méthodes constantes de l'agent de base

<b>Méthodes d'un agent-molécule, cellule ou bactérie</b>				
<b>Nom des méthodes</b>	<b>Types</b>	<b>Paramètres</b>	<b>Retours</b>	<b>Actions</b>
Initialisation	Constructeur	Nombre variables	Aucun	Appel à l'une des méthodes d'initialisation de l'agent de base et affectation des attributs à l'aide des Manipulateurs
GetAttribut	Observateurs	Aucun	Quelconque	Renvoie la valeur d'un des attributs de l'agent
SetAttribut	Manipulateur	Quelconques	Aucun	Affecte la valeur passée en paramètre à un attribut de l'agent
Traitement	Utilitaire	Quelconques	Quelconque	Effectue un traitement spécifique pour les besoins de l'agent
Comportement	Comportement	Quelconques	Quelconque	Diverses actions représentant un comportement biologique réel

**Tableau 38** : méthodes spécifiques à un agent molécule ou cellule

## 6.4. Implémentation du deuxième modèle

Le deuxième modèle se différencie du premier par sa prise en compte plus générale des récepteurs. Cela entraîne des liaisons entre molécules et cellules mais aussi la possibilité de simuler l'internalisation de récepteurs, l'expression de nouveaux récepteurs et les interactions entre récepteurs d'une même cellule (par exemple, deux récepteurs proches peuvent interagir entre eux). Mis à part les liaisons entre molécules et cellules, toutes les possibilités offertes aux agents sont gérées dans leurs méthodes comportementales. Nous nous intéressons ici à la façon est gérée la création de complexes d'agents mais aussi de la manière dont ces mêmes complexes se dissocient.

Les méthodes utilisées pour créer des complexes ou les fractionner sont au nombre de quatre. La fusion de deux agents composés se fait de manière très simple : l'un des deux agents (le premier qui s'exécute) se complète en ajoutant tous les agents composant le deuxième. Lors de cette phase, les agents peuvent éventuellement se placer en position et angulairement les uns par rapports aux autres pour obtenir des complexes ayant une forme réaliste étant donné qu'au sein d'un agent composé, il n'y a plus de mouvement relatif possible entre agents (**Tableau 39**).

Fusion de deux agents composés
<pre>// agtC fusionne dans this void AgentCompose::Fusionner(AgentCompose* agtC, double dx, double dy, double dtheta) {     for(int a=0; a&lt;agtC-&gt;_lstAgts1-&gt;length(); a++)     {         MonAgent* agt = (*(agtC-&gt;_lstAgts1))[a];         // Repositionnement de l'agent lié         agt-&gt;_x += dx;         agt-&gt;_y += dy;         agt-&gt;_theta += dtheta;          // Ajout des agents de l'agent composé agtC dans l'agent composé courant         AjouterAgent(agt);     }     if(agtC-&gt;_fixe == true) _fixe = true; }</pre>

**Tableau 39** : fusion de deux agents avec repositionnement relatif

Le fractionnement de deux agents est plus délicat étant donné qu'il convient d'explorer toute les possibilités de complexes. Un agent composé dont deux agents sont détruits pendant un cycle de simulation peut se retrouver subdivisé en trois ou deux agents composés. Il peut aussi ne pas subir de dissociation du tout. C'est le rôle de deux méthodes que de déterminer les agents complexes issus de la rupture de liaison ou de la disparition d'un agent. La première a pour rôle d'attribuer à chaque agent d'un agent composé son appartenance à un nouvel agent composé (**Tableau 40**). Plus précisément, cette méthode récupère dans la liste des agents composant l'agent composé, le tout premier agent de la liste. Puis elle invoque la deuxième méthode (**Tableau 41**) qui a pour rôle d'extraire l'agent composé contenant le premier agent de la liste. Le nouvel agent composé ainsi déterminé est ajouter à la liste des agents composés du simulateur. L'opération est répétée pour tous les agents contenus dans l'agent composé en subdivision n'appartenant pas encore à un nouvel agent composé.

Recherche de la subdivision d'un agent composé
<pre> void Eprouvette::SubdiviserAgentCompose(AgentCompose* agtC) {     //cerr &lt;&lt; "Subdivision de l'agt compo " &lt;&lt; agtC &lt;&lt; " de taille=" &lt;&lt; agtC-&gt;_lstAgt1-&gt;length() &lt;&lt; endl;     for(int a=0; a&lt;agtC-&gt;_lstAgt1-&gt;length(); a++)     {         MonAgent* agt=*(agtC-&gt;_lstAgt1)[a];         AgentCompose* agregat = RecupererAgregat(agt);         if(agregat-&gt;_lstAgt1-&gt;length()&gt;0)         {             _lstAgt2-&gt;pushBack(agregat);         }         else             delete agregat;     } } </pre>

**Tableau 40 :** code C++ de la méthode de subdivision des agents composés

Extraction d'un nouvel agent composé
<pre> AgentCompose* Eprouvette::RecupererAgregat(MonAgent* agt) {     if(agt-&gt;_mort == true    agt-&gt;_dejaRecupere == true)     {         return new AgentCompose;     }     else     {         agt-&gt;_dejaRecupere = true;         AgentCompose* agtC = new AgentCompose(agt);         for(int r=0; r &lt; agt-&gt;_recepteursOccupes-&gt;length(); r++)         {             Recepteur* recept = *(agt-&gt;_recepteursOccupes)[r];             AgentCompose* sousAgtC = RecupererAgregat(recept-&gt;_agentLie);             agtC-&gt;FusionnerI(sousAgtC);             delete sousAgtC;         }         return agtC;     } } </pre>

**Tableau 41 :** code C++ de la méthode d'extraction d'un nouvel agent composé

C'est par l'intermédiaire du troisième modèle que nous exposons la structure du simulateur.

## 6.5. Implémentation du troisième modèle

Nous commençons par le graphe UML (Unified Modeling Language) des classes principales du simulateur (**Figure 112**).

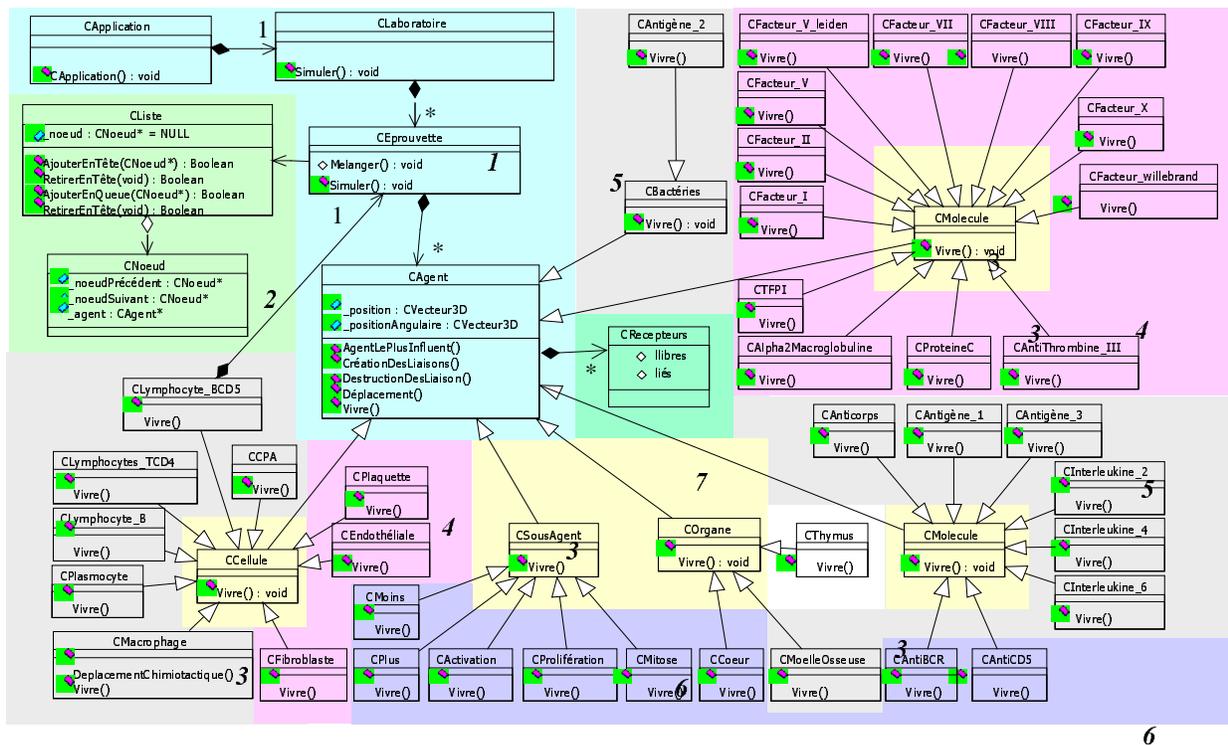


Figure 112 : graphe des classes du simulateur

Nous distinguons cinq grandes parties dans le simulateur. La première partie (1) correspond au cœur même du simulateur. C'est la classe *laboratoire* qui contient une liste d'objets de type *épreuve* virtuelle qui elles-mêmes possèdent une liste d'*agents*. Bien entendu, toutes les listes utilisées sont génériques et chaînées (2). Il serait trop long de décrire l'ensemble des classes annexes utilisées, nous nous limitons donc aux classes principales. La troisième grande partie correspond aux différents types d'agents présents dans nos simulations. En effet, la classe *Agent* est dérivée en *agent-molécules*, *cellules*, *bactéries*, *organes* et sous-agents (3). Ces dernières sont eux-mêmes dérivées en de nombreuses classes plus spécialisées qui constituent notre quatrième grande partie. Celle-ci est regroupée par thèmes de simulations : coagulation plasmatique (4), réponse humorale (5) ou encore lymphocyte B-CD5 (6). La classe décrivant les récepteurs (7), est incluse dans la cinquième partie.

Voici comment se déroule un cycle d'exécution du simulateur (exécution synchrone) :

- 1) Enregistrement de toutes les informations statistiques concernant la simulation en cours (populations d'agents, cycle de simulation, nombre d'interactions...)
- 2) Déconnexion de tous les récepteurs liés
- 3) Fusion des agents de même type proches géographiquement
- 4) Connexion de tous les récepteurs pouvant se lier
- 5) Vie de tous les agents (molécules, cellules, bactéries, organes...) comprenant :
  - a) L'exécution du comportement
  - b) et le déplacement dans l'environnement
- 6) Elimination des agents détruit ou mort de la liste d'exécution
- 7) Mélange des agents dans la liste d'exécution
- 8) Retours à l'étape 1

Les liaisons sont effectuées grâce à 3 méthodes la classe Agent. La première détermine tous les agents potentiellement liables et oriente le type de liaison en fonction du mode d'interaction (sphérique homogène ou répartition à densité variable) (**Tableau 42**). La deuxième (**Tableau 43**) et la troisième (**Tableau 44**) calculent les interactions entre les agents (types et nombre de récepteurs liés).

**Méthode permettant de lier l'agent courant à tous les agents proches ayant des récepteurs complémentaires**

```
void CAgent::AllBinds()
{
    int nbAgents = (_virtualTube->_lstAgents).GetCount();

    POSITION pos = (_virtualTube->_lstAgents).GetHeadPosition();
    CAgent* currentAgent = (_virtualTube->_lstAgents).GetHead();
    while(pos != NULL)
    {
        currentAgent = (_virtualTube->_lstAgents).GetNext(pos);
        if(this != currentAgent && currentAgent->_mort==false)
        {
            if(_repartition == SPHERICAL || currentAgent->_repartition == SPHERICAL)
                Binds1(currentAgent);
            else
                Binds2(currentAgent);
        }
    }
}
```

**Tableau 42** : code C++ de la méthode de recherche de liaisons entre agents

**Méthode gérant l'interaction entre deux agents pouvant se lier (méthode avec répartition homogène sphérique des molécules représentées par les agents)**

```
void CAgent::Binds2(CAgent * agent)
{
    // Agents are closed one to each other => Possible binds
    // *****
    double d = Distance(agent);
    CReceptors *r1=NULL, *r2=NULL;
    for(UINT r=_indexMinReceptor; r<=_indexMaxReceptor; r++)
    {
        r1 = &(_receptors[r]); r2 = &(agent->_receptors[r]);
        if( (r1->_type == -r2->_type && r1->_type != 0) || (r1->_autoBind == true && r2->_autoBind == true)
            && r1->_type == r2->_type)
        {
            double nbReceptorsInvolved1 = (r1->_flexibility * r1->_numberFree);
            double nbReceptorsInvolved2 = (r2->_flexibility * r2->_numberFree);

            double nbReceptorsInvolved = floor(__min(nbReceptorsInvolved1, nbReceptorsInvolved2));
            r1->_numberFree -= nbReceptorsInvolved;
            r1->_numberBind += nbReceptorsInvolved;
            r2->_numberFree -= nbReceptorsInvolved;
            r2->_numberBind += nbReceptorsInvolved;
        }
    }
}
```

**Tableau 43** : code C++ de la méthode de calcul des interactions entre deux agents avec la représentation sphérique homogène

**Méthode gérant l'interaction entre deux agents pouvant se lier (méthode avec répartition non-homogène des molécules représentées par les agents)**

```
void CAgent::Binds1(CAgent * agent)
{
    CReceptors *r1=NULL, *r2=NULL;
    if(d <= _virtualTube->_sizeX)
    {
        for(UINT r=_indexMinReceptor; r<=_indexMaxReceptor; r++)
        {
            r1 = &(_receptors[r]); r2 = &((agent->_receptors)[r]);
            if( (r1->_type == -r2->_type && r1->_type != 0) || (r1->_autoBind == true && r2->_autoBind == true)
                && r1->_type == r2->_type)
            {
                double nbReceptorsInvolved1 = (r1->_flexibility * r1->_numberFree);
                double nbReceptorsInvolved2 = (r2->_flexibility * r2->_numberFree);

                double nbReceptorsInvolved = floor(__min(nbReceptorsInvolved1/(1+d),
                    nbReceptorsInvolved2/(1+d)));

                r1->_numberFree -= nbReceptorsInvolved;
                r1->_numberBind += nbReceptorsInvolved;
                r2->_numberFree -= nbReceptorsInvolved;
                r2->_numberBind += nbReceptorsInvolved;
            }
        }
    }
}
```

**Tableau 44 :** code C++ de la méthode de calcul des interactions entre deux agents avec la représentation à densité variable

La méthode permettant de trouver l'agent la plus influent ou de détecter une collision pour un agent donné est dans le **Tableau 45**. La méthode calculant l'influence d'un agent sur un autre est donnée dans le **Tableau 46**.

**Méthode de recherche de l'agent le plus influent pour l'agent courant**

```
CAgent* CAgent::GetMostInfluentAgent() // and determine the connection rate with other agents (thanks to the methode
InfluenceAndContact())
{
    // Return the most influent agent
    // Return NULL is it does not exist

    _totalInfluence = 0;
    CAgent* mostInfluentAgent = NULL;
    double maxInfluence = 0, influence = 0;
    int nbAgents = (_virtualTube->_lstAgents).GetCount();

    POSITION pos = (_virtualTube->_lstAgents).GetHeadPosition();
    CAgent* currentAgent = (_virtualTube->_lstAgents).GetHead();
    while(pos != NULL)
    {
        currentAgent = (_virtualTube->_lstAgents).GetNext(pos);
        if(this != currentAgent && currentAgent->_mort==false)
        {
            influence = InfluenceAndContact(currentAgent);
            if(fabs(influence) > fabs(maxInfluence))
            {
                mostInfluentAgent = currentAgent;
                maxInfluence = influence;
            }
        }
    }
    _totalInfluence = maxInfluence;
    return mostInfluentAgent;
}
```

**Tableau 45 :** code C++ de la méthode qui recherche l'agent influençant le plus l'agent courant

Méthode de calcul de l'influence d'un agent sur un autre
<pre>double CAgent::InfluenceAndContact(CAgent *agent) {     // Attention : all the _receptors[i]-&gt;_numberBind must be equal to 0      // Influence is the sum of all the receptor interactions     double influence = 0;     double d = Distance(agent); // Distance from center to center      // Agents are closed one to each other     // *****     CReceptors *r1=NULL, *r2=NULL;     if(d &lt;= _radiusOfInfluence + agent-&gt;_radiusOfInfluence &amp;&amp; IsA(CAgent::CELLULE) &amp;&amp; agent-&gt;IsA(CAgent::CELLULE))     {         // Cellular collision         influence = -1 / (1+d); // Close contact between agents --&gt; Rejection         return influence; // Contact between agents --&gt; Communication via receptors     }     else     {         if(d &lt;= MAX_DISTANCE) // Reduce calculation time by eliminating too far away agents         {             // Agents are far away one to each other             // *****             r1=NULL; r2=NULL;             for(int r=0; r&lt;NB_RECEPTORS; r++)             {                 r1 = &amp;(_receptors[r]); r2 = &amp;(agent-&gt;_receptors[r]);                 if(r1-&gt;_type != 0 &amp;&amp; r2-&gt;_type != 0)                 {                     if( (r1-&gt;_type == -r2-&gt;_type)    (r1-&gt;_autoBind == true &amp;&amp; r2-&gt;_autoBind==true                         &amp;&amp; r1-&gt;_type == -r2-&gt;_type))                     {                         double nbReceptorsInvolved1 = (r1-&gt;_numberFree);                         double nbReceptorsInvolved2 = (r2-&gt;_numberFree);                         double nbReceptorsInvolved = __min(nbReceptorsInvolved1,   nbReceptorsInvolved2);                         influence += nbReceptorsInvolved / (1+d*d);                     }                 }             }         }         else         {             // Agents are TOO far away             // *****             return 0;         }     }     return influence; }</pre>

**Tableau 46 :** code C++ de la méthode qui calcule l'influence d'un agent sur un autre

Finalement nous présentons la méthode de calcul des déplacements des agents dans le **Tableau 47**. La représentation graphique tridimensionnelle est assurée par les classes 3D Optimizer v1.2 de Silicon Graphics.

Méthode de calcul du déplacement d'un agent en fonction de l'agent qui lui est le plus influent
<pre>void CAgent::MoveTo(CAgent* agent) {</pre>

```

_vecInit.set(1,0,0) ;
// Influence from the target agent

double speed = 1*sgn(_influence) ; // in micro-meter / simulation cycle
double d, dx, dy,dz;
if(_fixed == true)
{
    d=0; dx=0;dy=0;dz=0;
}
else
{
    // Calculation of the moving
    d = Distance(agent);
    if(d>0)
    {
        dx = (agent->_x - _x) / d;
        dy = (agent->_y - _y) / d;
        dz = (agent->_z - _z) / d;
    }
    else
    {
        // If this agents is perfectly over the other, it moves at random
        dx = ((rand()%1000)/1000.0) * 0.01;
        dy = ((rand()%1000)/1000.0) * 0.01;
        dz = ((rand()%1000)/1000.0) * 0.01;
    }
}

_vecFinal.set((float) dx,(float) dy,(float) dz) ;
_matRot.makeVecRotVec(_vecInit, _vecFinal) ;
_matTrans ;

dx *= speed;
dy *= speed;
dz *= speed;

// Move
_x += dx; _y+= dy; _z+=dz;

_matTrans.makeTrans((float) _x, (float) _y,(float) _z);
_matRot *= _matTrans;

// Scale factor due to the influence area (for representation only)

float scale = (float)(_radiusOfInfluence);

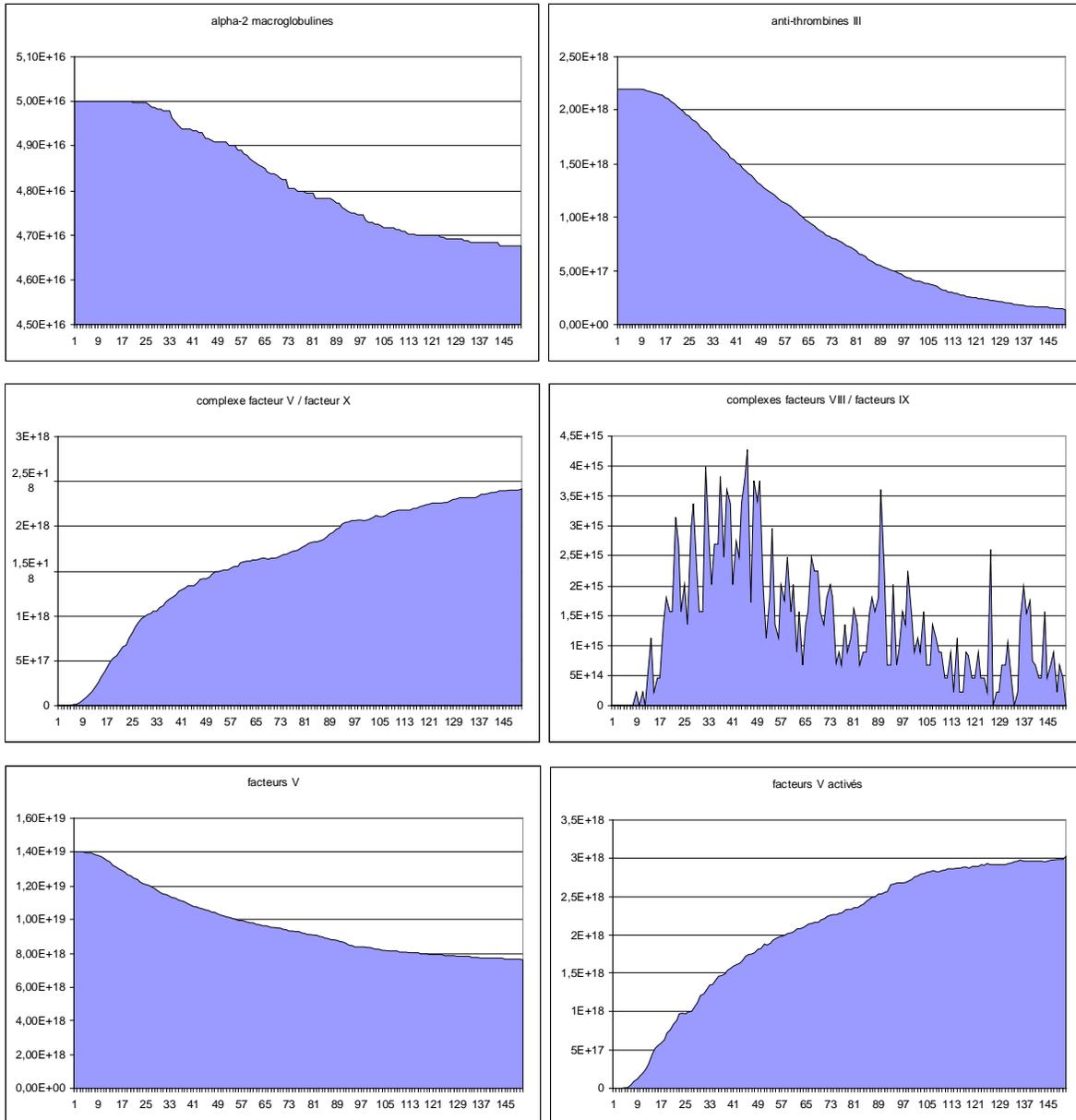
if(3D_VISUALISATION == true)
{
    _transform->setMatrix(_matRot); // SGI-OPTIMIZER OBJECT
    if(scale != 1)
        _transform->setScale(scale, scale, scale);
}
}

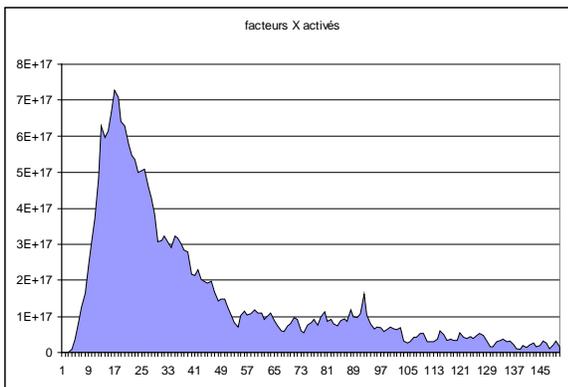
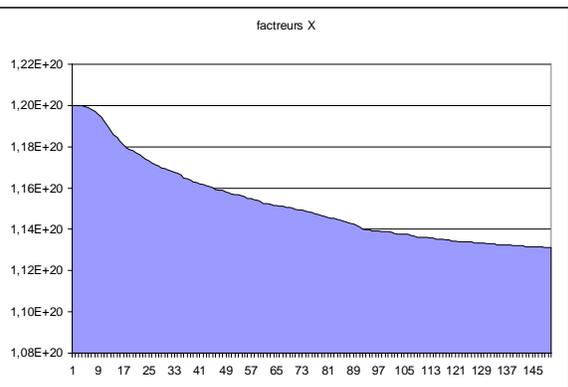
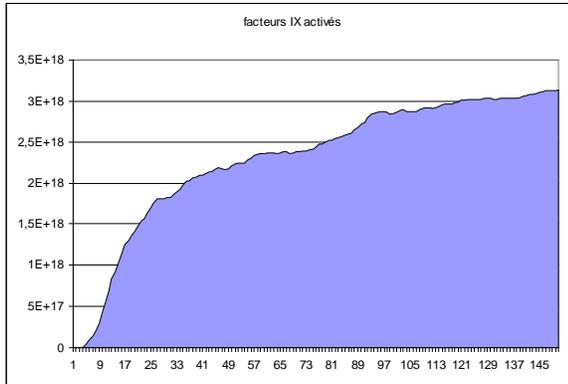
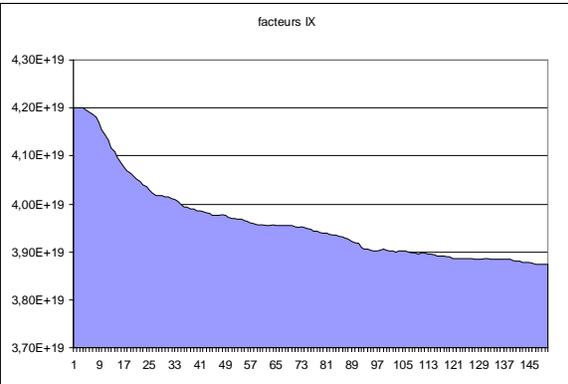
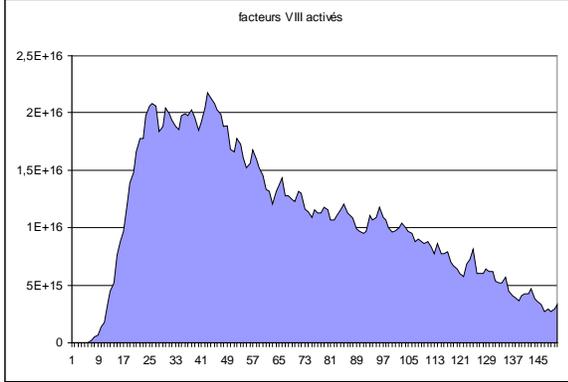
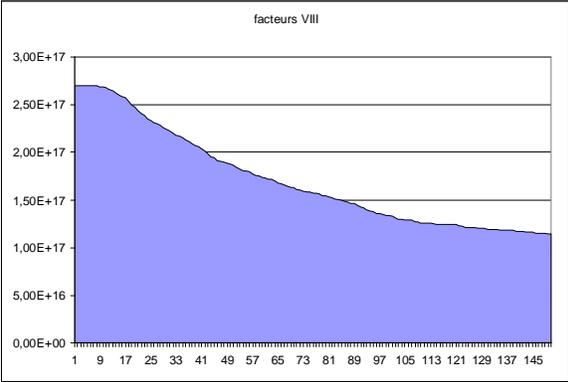
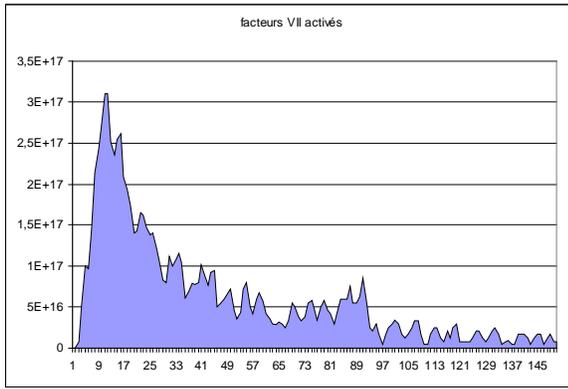
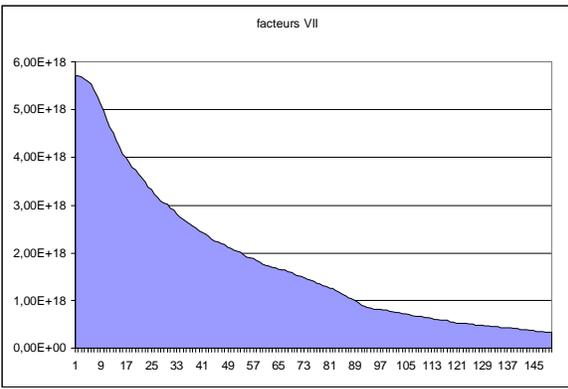
```

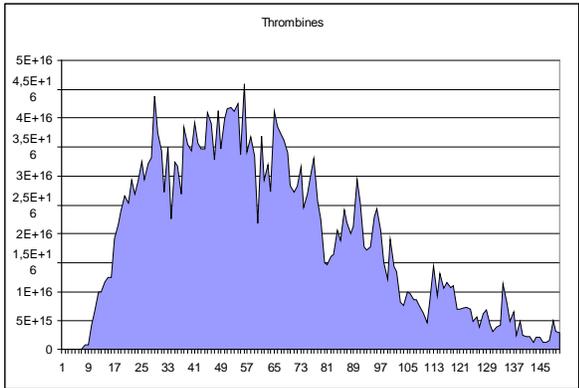
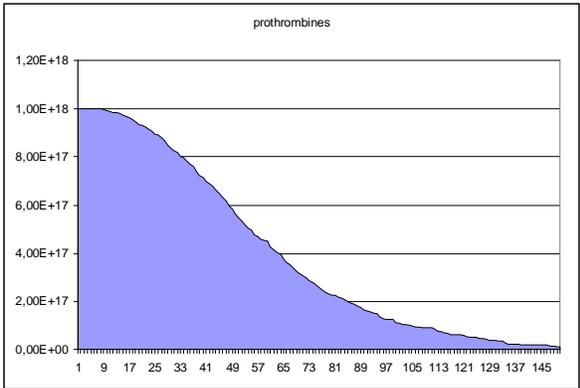
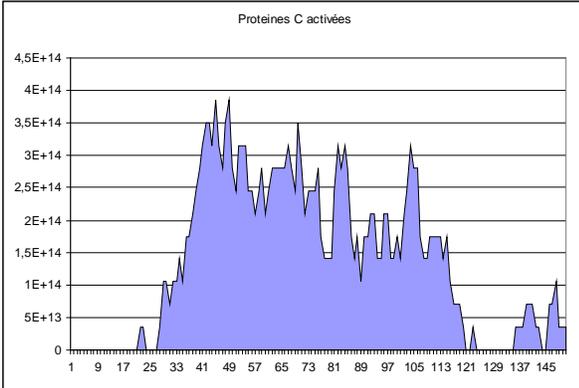
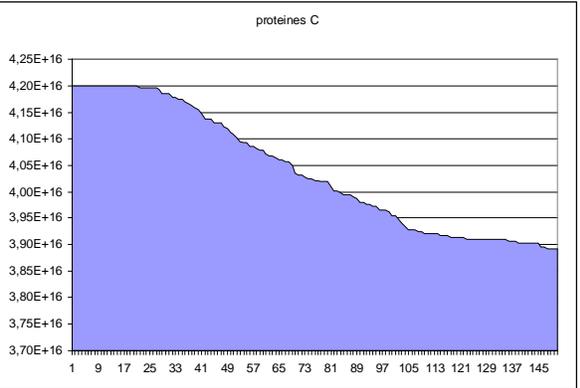
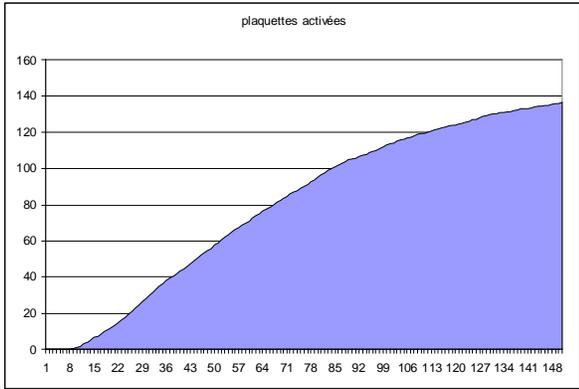
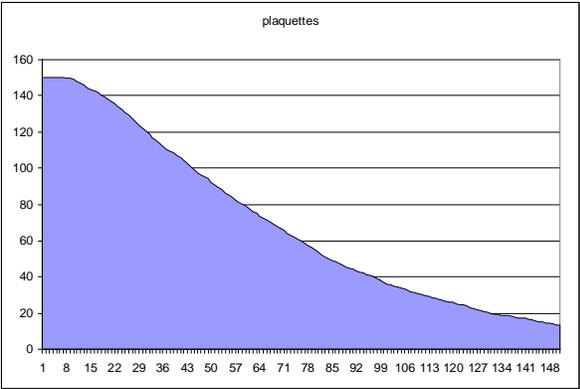
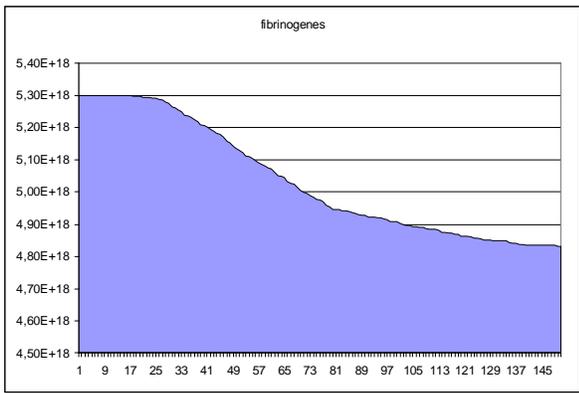
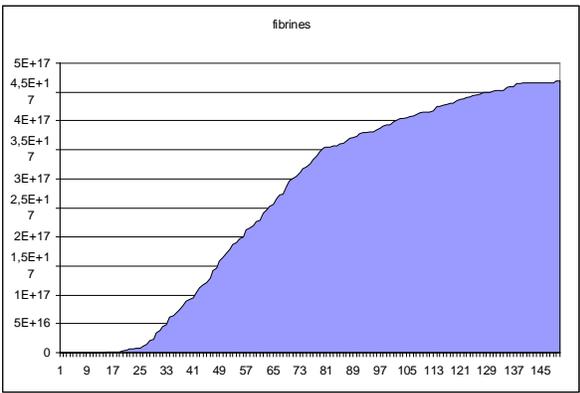
**Tableau 47** : *calcul du déplacement d'un agent*

## 6.6. Coagulation plasmatique

Cette annexe contient les moyennes des courbes résultats obtenues lors de 100 simulations de la coagulation plasmatique sans pathologie (**section 3.1.2**) avec 200 agents initiaux par type de molécules et de cellules. Les abscisses correspondent au temps en dixième de minutes et les ordonnées aux nombres de cellules ou de molécules. Les résultats présentés ici ne sont pas interprétés mais simplement exposés (**pages 165 à 167**). En effet nous désirons simplement mettre à la disposition des biologistes l'ensemble de nos résultats afin qu'ils puissent les étudier plus en profondeur et les comparer avec leurs résultats expérimentaux.







## **6.7. Glossaire**

### Affinité

C'est une mesure de la force de liaison entre un épitope unique et un paratope. Elle est fonction de la somme des énergies des interactions non covalente, opposée à la repulsion naturelle entre les molécules et de l'énergie nécessaire aux modifications structurales permettant la liaison. La simulation en immunologie utilise un modèle mathématique où les forces d'interaction ne sont pas explicitement présentes.

### Anticorps

L'anticorps est une protéine produite par l'organisme en réaction à la présence d'un antigène et qui est capable de reconnaître et de se combiner à l'antigène sur des sites spécifiques. Les anticorps ne se fixent pas sur toute la surface de l'antigène. Les anticorps réagissent avec les composés chimiques particuliers de l'antigène en des points précis de la surface de ce dernier : les déterminants antigéniques.

### Antigène

L'antigène est une protéine qui déclenche la production d'un anticorps spécifique. Les microbes entiers tels que les bactéries ou les virus ou des parties de microbes peuvent agir comme des antigènes. C'est le cas aussi de certains poisons (venins de vipères, piqûre d'insectes...) ou des pollens de fleurs.

### Apoptose

Capacité qu'a une cellule à s'auto-détruire en fonction de son état interne et des stimuli extérieurs. Elle est aussi appelée mort cellulaire programmée.

### Cellule présentant l'antigène (CPA)

Macrophage (entre autres) capable de signaler la présence d'antigène aux lymphocytes T. Cette présentation se fait par un couplage d'une molécule du « soi » (CMH) avec des peptides de l'antigène.

### CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité)

Il s'agit de molécules essentielles à la reconnaissance de l'antigène. Trois types coexistent : CMH 1, 2 et 3. Les molécules de type CMH 1 sont présentes sur toutes les cellules. Les molécules de type CMH 2 sont seulement présentes sur les cellules B, T sur les macrophages et les CPA. Les molécules de type 3 sont diverses.

### Complexe immun

Complexe formé de molécules anticorps du système immunitaire et d'antigènes.

### ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay)

Il s'agit un test faisant partie de la famille des dosages radio-immunologiques (RIA). Il est utilisé pour détecter des anticorps.

### EMIT

Ensemble de dosages immunoenzymatique permettant de doser un antigène. L'antigène est couplé à une enzyme de telle sorte que la liaison d'un anticorps spécifique altère l'activité enzymatique. Le complexe antigène-enzyme entre en compétition avec l'antigène à doser vis-à-vis de l'anticorps spécifique.

### Endocytose

Capacité que possède les lymphocytes B à capturer spécifiquement un antigène afin de s'activer et d'être sensible aux interleukines.

### Epitope et paratope

L'épitope est un déterminant antigénique et le paratope est la partie de l'anticorps qui se lie à l'épitope.

### Facteur

Molécule impliquée dans les phénomènes de coagulation. Elles sont au nombre de 16 et interviennent depuis l'initialisation de la coagulation jusqu'à l'élimination du thrombus plaquettaire.

### Facteur rhumatoïde

Auto-anticorps dirigé contre les anticorps agrégés ou liés à l'antigène.

### Ganglions lymphatiques

Organes regroupant de nombreux lymphocytes et dans lesquels sont initiées les réponses immunitaires. C'est un lieu privilégié pour la coopération inter-cellulaire.

### Hémophilie

Maladie où la coagulation se fait mal à cause de l'absence de facteur 8 (hémophilie A) ou de facteur 9 (hémophilie B).

### Immunoglobuline

Voir anticorps.

### Leiden (syndrome de Leiden)

Maladie génétique favorisant l'apparition de thromboses à cause d'une impossibilité de désactivation du facteur 5 lors de la coagulation.

### Lymphocyte T

En tout temps, la plupart des lymphocytes T sont inactifs. Lorsqu'un antigène s'infiltré dans l'organisme, seuls les lymphocytes T conçu pour réagir avec cet antigène sont activés. L'activation se déclenche au moment où les macrophages phagocytent l'antigène et le mettent en présence du lymphocyte T. Une fois sensibilisés, les lymphocytes T augmentent de volume, se différencient et se divisent. Leur fonction est de sécréter des

interleukines qui sont des signaux de prolifération ou de différenciation pour de nombreuses cellules du système immunitaire.

### Lymphocyte B

Les antigènes et les lymphocytes B sont mis en contact dans les ganglions lymphatiques. Par la suite, les lymphocytes B, qui doivent réagir avec un antigène particulier, sont activés. Quelques-uns se dilatent, se divisent et se différencient en plasmocytes, sous l'action des hormones thymiques (produite par le thymus). Ceux-ci sécrètent les anticorps. La prolifération des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes est activée par différentes interleukines sécrétées par les macrophages et les lymphocytes T. Les lymphocytes B activés, qui ne se différencient pas en plasmocytes, restent dans l'organisme et sont appelés lymphocytes B à mémoire. Ces cellules réagiront plus rapidement et avec plus de puissance en cas d'une nouvelle attaque par le même antigène. Quand le complexe antigène-anticorps est formé, les macrophages s'en occupent et les phagocytent.

### Macrophages

Il s'agit de cellules présentes dans tous les tissus et intervenant sur tous les lieux où une infection survient. Elles phagocytent les substances antigéniques ou les tissus malades.

### Moelle osseuse

Organe créant toutes les cellules immuno-compétentes. C'est aussi le lieu de sélection des lymphocytes B.

### Paratope

Voir épitope

### Phagocytose

La phagocytose est le processus d'ingestion et de destruction des microbes ou de toute particule étrangère par des cellules appelées phagocytes. Elle comporte deux étapes : l'immuno-cyto-adhérence et l'ingestion.

L'immuno-cyto-adhérence, c'est la fixation solide de la membrane plasmique d'un phagocyte à un microbe ou à une substance étrangère. Le phagocyte emprisonne la particule étrangère sur une surface rugueuse telle que celle d'un vaisseau sanguin, d'un caillot ou d'une fibre de tissu conjonctif pour l'empêcher de s'échapper.

L'ingestion est un processus par lequel les prolongements de la membrane cellulaire du phagocyte, les pseudopodes, englobent le microbe. Quand le microbe est entouré, la membrane se replie vers l'intérieur et forme un sac appelé vésicule, il s'éloigne de la membrane et pénètre dans le cytoplasme. A l'intérieur du cytoplasme, le microbe entre en contact avec les lysosomes contenant des enzymes digestives et des substances bactéricides. Au moment du contact, les membranes forment une grosse structure, le phagolysosome (vésicule digestive). Les bactéries, se trouvant dans ce dernier, sont détruites dans une période allant de 10 à 30 minutes.

### Précipité

Complexe solide créée à partir de plusieurs solutions liquides.

### Réponse humorale

Réponse immunitaire mettant en jeu les anticorps dans l'élimination des antigènes circulant dans l'organisme. De nombreuses cellules coopèrent pendant cette réponse (lymphocytes B et T, monocyte (macrophages), plasmocytes...) soit directement (contact membranaire) soit indirectement par l'intermédiaire de molécules (interleukines).

### Réponse cellulaire

Réponse immunitaire dirigée contre les cellules infectées ou en dysfonctionnement de l'organisme.

### Réseau idiotypique :

Il s'agit d'une théorie développée par Jerne [JER74] selon laquelle chaque molécule d'anticorps (Ac1) induit la production d'un second anticorps (Ac2). A son tour, la molécule Ac2 implique la production d'anticorps Ac3 et ainsi de suite, tel un réseau. Ainsi se crée un équilibre qui n'est rompu que lors de l'intrusion d'une substance antigénique. Le réseau idiotypique joue alors un rôle de régulateur.

### RIA (Radio Immuno Assay)

Dosages comprenant plusieurs techniques utilisant des réactifs radiomarqués pour détecter l'antigène ou l'anticorps.

### Thrombose

Maladie formant des caillots dans le sang. La source de ces maladies se situe au niveau d'une trop forte tendance à coaguler.

### Thymus

Organe où les lymphocytes T sont sélectionnés pour leur aptitude à défendre l'organisme.

## 6.8. Bibliographie

- [ADJ99] Brigitte Adjedj, *Application of the decomposition method to the understanding of HIV immune dynamics*, Kibernetes, 28-3, pages 271-283, 1999.
- [AGA93] Pankaj Agarwal, *Cell based Computer Models for Developmental Biology*, Ph.D. thesis, Department of Computer Science, Courant Institute, New York University, September 1993.
- [AGA94] Pankaj Agarwal, *Simulation of Aggregation in Dictyostelium Using the Cell Programming language*, Computer Applications in the Biosciences 10 (6): 647-655, 1994.
- [AGA95a] The Cell Programming Language, Artificial Life, 2 (1): 37-77, 1995.
- [AGA95b] Pankaj Agarwal, *Cellular Segregation and Engulfment Simulations Using the Cell Programming Language*, Journal of Theoretical Biology, 176 (1): 79-89, 1995.
- [AND90] P. André, C. Capo & P. Bongrand, *Quantification of leukocyte adhesion : Results and Problems*, Bull. Inst. Pasteur, 1990, 88, 335-361
- [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.
- [BAL98b] 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.
- [BAR81] Bard, *A model for generating aspects of zebra and other mammalian coat patterns*, J. Theor. Biol., 93 : 501-531, 1981.
- [BEL96] F. Bellet et C. Garbay, *Des processus adaptatifs et coopératifs pour la vision de bas niveau*, actes de la conférence RFIA'96, 1996.
- [BEL98] F. Bellet, *Une Approche Incrémentale, Coopérative et Adaptative pour la Segmentation des Images en niveaux de gris*, rapport de thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Grenoble, juin 1998.
- [BEN96] Eli Benjamini, Geoffrey Sunshine and Sidney Leskowitz, *Immunology, A short Course*, Third Edition, Willey-Liss, page 79, 1996.

- [BEN97] A. Benzinou, H. Troadec, J. Le Bihan, V. Rodin, H. de Pontral et J. Tisseau, *The locally deformable B-Bubble Model : an application to growth ring detection on fish otoliths*, pages 181-187, 10<sup>th</sup> Scandinavian Conference on Image Analysis, Lappeenranta, Finland, 9-11 Juin 1997.
- [BER96] H. Bersini et V. Calenbuhr, *Frustrated chaos in biological networks*, Journal of Theoretical Biology, Vol 188, No 2, pages 187-200, 1996.
- [BEZ97] M. Bezzi, F. Celada, S. Ruffo and P. Seiden: "Transition between immune and disease states in a cellular automaton model of clonal immuneresponse", Physica A, 1997.
- [BOE93] Rob J. de Boer, Jan D. van der Laan et Pauline Hogeweg, *Randomness and pattern scale in the immune network: a cellular automata approach*, Thinking About Biology, Eds. W. D. Stein and F. J. Varela, SFI Studies in the Sciences of Complexity, Lect. Note Vol. III, Addison-Wesley, 1993.
- [BOI94a] 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.
- [BOI94b] O. Boissier, Y. Demazeau, G. Masini, H. Skaf, *Une architecture multi-agents pour l'implémentation du bas niveau d'un système compréhension de scènes*, deuxième Journée Francophones sur l'Intelligence Artificielle Distribuée et les Systèmes Multi-Agents, Voiron, 1994.
- [BON94] E. Bonabeau, *Robotique Collective*, Intelligence Collective, Hermes pages 181-202, 1994.
- [BONG94] P. Bongrand, adhesion of cells. *Handbook of Physics of biological systems*, édité par R. Lipowsky, 1994, volume 1, chapitre 16, 729-774.
- [BOR98] Anne Bordron, Maryvonne Dueymes, Yair Levy, Christophe Jamin, Jean-Paul Leroy, Jean-Charles Piette, Yehuda Shoenfeld, Pierre Youinou, *The Binding of Some Human Antiendothelial Cell Antibodies Induces Endothelial Cell Apoptosis*, Atherosclerosis/Thrombosis/Vascular Biology: Rapid Publication, Journal of Clinical Investigation, Volume 101(10), ISSN: 0021-9738, pages 2029-2035, 15 mai 1998.
- [BOU80] L. Boumsell, H. Coppin, D. Pham, B. Lemerle, J. Dausset and A. Bernard, Exp. Med. ,pages 152-229, 1980.
- [BOU96] Alain Boucher, X. Ronot et C. Garbay, *Segmentation de séquence d'images cytologiques par un système multi-agents*, quatrième Journées Francophones Intelligence Artificielle Distribuée et Systèmes Multi-Agents, pages 125-135, Hermès, Port Camargue, 1996.
- [BOU98] Alain Boucher, A. Doisy, X. Ronot et C. Garbay, *Cell Migration Analysis After In-Vitro Wounding Injury with a Multi-agent Approach*, Artificial Intelligence Review, Special Issue On Artificial Intelligence for Biology and Agriculture, 12(1) :137-162, Février 1998.
- [BOU99] Alain Boucher, *Une approche Décentralisée et Adaptative de la gestion d'Informations en Vision*, rapport de thèse de doctorat, Université Joseph Fourier – Grenoble 1, janvier 1999.
- [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.
- [COE92] I.R. Cohen, *A cognitive paradigm of the immune system*, Immunology Today, Vol. 13, pp 490-494, 1992.
- [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 genese des formes collectives pages 87-90, Rochebrune, 1995.
- [CRU99] Julius M. Cruse et Robert E. Lewis, Atlas Of Immunology, CRC Press, Springer, pages 1-22, 1999.
- [DAR97] J. Darnell, H. Lodish, D. Baltimore, *Biologie de la Cellule*, deuxième édition, DeBoeck Université, Paris, Bruxelles, 1997.
- [DAS96] Dipankar Dasgupta, *A new algorithm for anomaly detection in time series data*, International Conference on Knowledge Based Computer Systems (KBCS'96), Bombay, India, 16-18 décembre 1996.
- [DAS97] Dipankar Dasgupta et Nii Attoh-Okine, *Immunity-based systems : A survey*, Actes de IEEE International Conference on System, Man and Cybernetics, pages 363-374, Orlando, Florida, 12-15 octobre 1997.
- [DAS98] Dipankar Dasgupta, *Artificial Immune Systems and Their Applications*, éditeur D. Dasgupta, Springer-Verlag, 1998.
- [DEA97] R. Deaton, M. Garzon, J.A. Rose, R.C. Murphy, S.E. Stevens et D.R. Franceschett, *DNA Based Artificial Immune System for Self-Nonself Discrimination*, Actes de IEEE International Conference on System, Man and Cybernetics, Orlando, Florida, 12-15 octobre 1997.
- [DEB89] M.J.M. de Boer, *Analysis and computer generation of division patterns in cell layers using developmental algorithms*, rapport de thèse de doctorat, Université d'Utrecht, soutenue le 20 novembre 1989.
- [DEB92a] R.J. DeBoer, P. Hogeweg et A.S. Perelson, *Growth and recruitment in the immune network*, A.S Perelson et G. Weisbuch editor, Theoretical and Experimental Insights into Immunology, pages 223-247, Springer-Verlag, Berlin, 1992.
- [DEB92b] R.J. DeBoer, L.A. Segel et A.S. Perelson, *Pattern formation in one and two dimensionnal shape space models of the immune system*, Journal of Theoretical Biology, 155 :295-333, 1992.
- [DEJ75] De Jong, *An analysis of the behavior of a class of genetic adaptative systems*, Doctoral dissertation, University of Michigan, Dissertation Abstracts International 36(10), 5140B, University Microfilm No. 76-9381, 1975.
- [DEL97] Violaine Delorme, Centre d'Immunologie Marseille Luminy (U136 - UMR145), <http://ciml.univ-mrs.fr/poly/C14.html>, 1997
- [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.
- [DOR96] Dorigo M. & L.M. Gambardella, *Ant Colony System: A Cooperative Learning Approach to the Traveling Salesman Problem*, IEEE Transactions on Evolutionary Computation, 1(1):53-66, (Also Technical Report TR/IRIDIA/1996-5, IRIDIA, Université Libre de Bruxelles), 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.
- [DUS96] M.L. Dustin, *Visualization of CD2 interaction with LFA3 and Determination of the two-dimentionnal dissociation constant for adhesion receptors in a contact area*, the journal of cell biology, 1996, 132, 465-474.
- [DUG98] Dugnolle, P., Garbay, C. & Tracqui, P.: *A mechanical model to simulate cell reorganisation during in-vitro wound healing*, Proc ESM'98, 12th European Simulation Multiconference, pp. 343-347, SCS Europe, june 16-19 1998, Manchester.
- [EUa] Encyclopedia Universalis, *Hématologie* 11-284-a
- [FER95] J. Ferber, *Les systèmes Multiagents*, InterEdition, Paris, 1995.
- [FLA93] Patrick Flandrin, *Temps – fréquence*, Traité des Nouvelles Technologies, série traitement su signal, Hermès, 1993.
- [FLE94] Kurt Fleisher et Alan H. Barr, *A simulation testbed for the study of multicellular development :the multiple mechanisms of morphogenesis*, Artificial Life III, Ed C. G. Langton, SFI Studies in the Sciences of Complexity, Proc. Vol. XVII, Addison-Wesley, pages 389-417, 1994.
- [FLE95] Kurt W. Fleischer, *A Multiple-Mechanism Developmental Model for Defining Self-Organizing Geometric Structures*, California Institute of Technology, rapport de thèse, 1995.
- [FOR94] S. Forrest, A.S Perelson, L. Allen and R. Cherukuri, *Self-nonsel self discrimination in a computer*, IEEE Symposium on Research in Security and Privacy, IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, CA, USA, pp 202-212, 1994.
- [FOR96] S. Forrest, S.A Hofmeyr, A. Somayaji et T.A Longstaff, *A sense of self for Unix processes*, IEEE Symposium on Research in Security and Privacy, IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, CA, USA, pp 120-128, 1996.
- [FU81] K.S. Fu et J.K Mui, *A Survey on Image Segmentation*, Pattern Recognition, 13(1), pages 3-16, 1981.
- [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.
- [GRU99] Frédéric Gruau, *Construction de réseaux neuronaux par encodage cellulaire et algorithmes génétiques*, Groupe CAP (Connexionnisme et Analyse Probabiliste), Laboratoire de l'Informatique du Parallélisme de l'Ecole Normale Supérieure de Lyon,

- <http://www.ens-lyon.fr/LIP/MC2/cap/sauve/genetic.fr.html>, 1999.
- [GUI98] Marie-Claude Guillin, *Physiologie de la coagulation*, dans *Manuel d'Hémostase*, J. Sampol, Collection Option Bio, Elsevier éditeur, 1998.
- [GUI99] A. Guillaud, P. Ballet, H. Troadec, V. Rodin, A. Benzinou et J. Le Bihan, *A multiagent system for edge detection – An application to growth ring detection on fish otoliths*, 7<sup>ème</sup> conference on Image Processing and its Applications, 12-15 juillet 1999, Manchester, UK.
- [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.
- [HAR99] F. Harrouet, P. Reignier, et J. Tisseau, *Multiagent systems and virtual reality for interactive prototyping*, ISAS'99, volume 3, pages 50-57, Orlando (USA), 31 juillet – 4 août 1999..
- [HEG66] J.S. Hege et G. Cole, *A mathematical model relating circulating antibodies and antibody forming cells*, Journal of Immunology, V.97, pages 34-40, 1966.
- [HEM96] H. Coenraad Hemker and Suzette Béguin, *Thrombin Generation in Plasma: Its Assessment Via Endogenous Thrombin Potential*, Thrombosis and Haemostasis - F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH (Stuttgart), 1996.
- [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.
- [HOG89] P. Hogeweg, *Local T-T and T-B interactions: a cellular automaton approach*, Immunol. Lett. 22 : 113-122, 1989.
- [HOU96] M. Hourmant & J. Dantal, *Adhesion molecules in rejection and tolerance of allografts*, Nephrol. Dial. Transplant, 1996, 11, 1661-1666
- [IAP99] Bernard Iapico, *Coopération Lymphocytaire T*, Centre d'Immunologie Marseille Luminy, (U136 - UMR145), <http://ciml.univ-mrs.fr/poly/C11.html>, 1999.
- [INM78] J. K. Inman, G. Bell, A. Perelson and G. Pimberly, *Immunology*, Marcel Decker Inc., New York, page 243, 1978.
- [JAM96] C. Jamin, R. Le Corre, P. M. Lydyard, P. Youinou, *Anti-CD5 extends the proliferative response of human CD5+ B cells activated with anti-IgM and interleukine-2*, Eur. J. Immunology, volume 26, 1996, pages 57-62.
- [JAN97] Janeway et Travers, *Immunobiologie*, traduction de la deuxième édition américaine par Arthur Depelchin, révision scientifique par Paul Fonteneau, DeBoeck Université, Paris, Bruxelles, 1997.
- [JER74] Jerne, N.K., *Towards a network theory of the immune system*, Ann. Immunol. (Institut Pasteur), 125C, 373, 1974.
- [KAU85] M. Kaufman, J. Urbain et R. Thomas, *Towards a logical analysis of the immune response*, J. Theor. Biol. 114, 527-561, 1985.
- [KIE94] Kienker, P.K., W.F. DeGrado, and J.D. Lear. 1994. *A helical-dipole model describes the single-channel current rectification of an uncharged peptide ion channel*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91:4859-4863.
- [LAB97] O. Labbani, J.P. Müller et A. Bourjault, *Analyse en vue d'une conception de comportements émergents dans une colonie de robots*, Intelligence Artificielle et systèmes Multi-Agents, pages 343-357, 5e journées francophones, JFIADSMA 1997.

- [LAM98] P. Lambert, E. Rochard et J. Masse, Environnement des poissons migrateurs dans les modèles individu-centré, Modèles et Systèmes Multi-Agents pour la gestion de l'Environnement et des Territoires, SMAGET'98, colloque, Cemagref – engref, pages 27 à 37, Clermont-Ferrand, France, 5-8 octobre 1998.
- [LAW93] M.B. Lawrence, neutrophil roll on E-selectin. *The journal of immunology*, 1993, 151, 6338-6346.
- [LIN88] C. C. Lin and L. A. Segel, *Mathematics applied to deterministic problems in the natural sciences*, Philadelphia, PA : SIAM, 1988.
- [MAL95] David Male, Immunologie, Aide-mémoire illustré, traduit de l'anglais par Paul Fonteneau, Première édition, De Boeck Université, 1995.
- [MAR80] D. Marr et E. Hildreth, *Theory of edge detection*, Proc. Roy. Soc., B-207, pages 187-214, Londres, 1980.
- [MAS98] D. Massignon, Cours d'hémostase, Centre Hospitalier Lyon sud, Laboratoire d'hémostase, <http://cri-cirs-wnts.univ-lyon1.fr/Polycopies/Hematologie/Hemostase/index.html>, Juillet 1998.
- [MCC97] David F. McCoy, *Artificial immune systems and aerial image segmentation*, IEEE conference on Systems Man and Cybernetics, pages 867-872, Orlando, Florida, USA, 1997.
- [MEC98] S. Mechou, David R.C. Hill, A. Campos, D. Orth, P. Carrer, D. Micol, C. Poix, Y. Michelin, P. Coquillard et B. Dumont, Simulation Multi-agents de l'entretien du paysage par des herbivores en moyenne montagne, Modèles et Systèmes Multi-Agents pour la gestion de l'Environnement et des Territoires, SMAGET'98, colloque, Cemagref – engref, pages 65 - 78, Clermont-Ferrand, France, 5-8 octobre 1998.
- [MEI82] Hans Meinhardt, *Models of biological pattern formation*, Londres : Academic Press, 1982.
- [MOR97] Kazuyuki Mori et Makoto Tsukiyama, *Artificial immunity based management system for a semiconductor production line*, IEEE conference on Systems Man and Cybernetics, pages 851-855, Orlando, Florida, USA, 1997.
- [MOR95] Morpurgo D., R. Serenitha, P. E. Seiden & F. Celada: Modelling thymic functions in a cellular automaton. *Int. Immunol.* 7, 505-516 (1995)
- [MOU95] A.M. Moulin, Clés pour l'histoire de l'immunologie, Le système immunitaire ou l'immunité cent ans après Pasteur, Suivre la Science, Dossiers documentaire, INSERM, Nathan, pages 121-131, 1995.
- [MUL95] B. Müller, J. Reinhardt, and M. T. Strickland. *Neural Networks an Introduction*. Springer Verlag, 1995.
- [MUR81] J. D. Murray, *On pattern formation mechanisms for Lepidoptera wing pattern and mammalian coat marking*, Phil. Trans. Roy. Soc. (B) 295 : 473-496, 1981.
- [NEU91] A. U. Neumann et G. Weisbuch, *Window automata analysis of population dynamics in the immune system*, Bull. Math. Biol. 54 : 21-44, 1991.
- [ODE81] G. M. Odell, G. Oster, P. Alberch et B. Burnside, *The mechanical basis of morphogenesis*, Devel. Biol. 85 : 446-462, 1981.
- [OST90] G. Oster, W. Weliky et S. Minsuk, *Morphogenesis by cell intercalation*, 1989 Lectures in Complex Systems, édité par E. Jen, Santa Fe Institute Studies in the sciences of complexity, Lect. Vol. 2, Editeur Addison-Wesley, 1990.
- [PER95] A.S. Perelson et G. Weisbuch, Immunology for Physicists, Review in Modern Physics, 1995.
- [PER98] Laurent Perochon, Christine Force, David R.C. Hill, Jean Batiste Coulon et Patrick Gasqui, Simulation à l'aide d'un modèle individu-centré de l'impact des mammites sur les performances des vaches laitières, Modèles et Systèmes Multi-Agents pour la gestion de l'Environnement et des

- Territoires, SMAGET'98, colloque, Cemagref – engref, pages 39 à 50, Clermont-Ferrand, France, 5-8 octobre 1998.
- [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.
- [PIR97] Sandra Pirel, *Contrôle de l'adhésion leucocytaire*, Centre d'Immunologie Marseille Luminy (U136 - UMR145), <http://ciml.univ-mrs.fr/poly/C13.html>, 1997
- [REV95] JP. Revillard, *Immunologie*, DeBoeck Université, 1995.
- [REV95a] Revillard, *Immunologie*, DeBoeck Université, page 85, 1995.
- [REV95b] Revillard, *Immunologie*, DeBoeck Université, page 265, 1995.
- [ROD98] V. Rodin, F. Harrouet, P. Ballet et J. Tisseau, *oRis : multiagents approach for Image Processing*, SPIE's Optical Sciences, Engineering and Instrumentation'98, San Diego (USA), 18-27 Juillet 1998.
- [ROY80] I. Royston, J. Majda, S. Baird, B. Meserve and J. Griffiths, *Journal of Immunology*, pages 125-725, 1980.
- [SAL93] M. Saloti et C. Garbay, coopération between edge detection and region growing: the problem of control, in Vernazza, Venetsanopoulos and Braccini, editeurs, *Image Processing, Theory and Applications*, pages 95-98, Elsevier, 1993.
- [SMI97] 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.
- [SMI98] 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*, 60, 647-658, 1997.
- [SON95] Pierre Sonigo, *Atlas d'Immunologie*, Actualités, Innovations, Médecine, 1995.
- [STE91] J. Stewart et F. J. Varela, Morphogenesis in shape-space. Elementary meta-dynamics in a model of the immune network, *J. Theor. Biol.* 153 : 477-498, 1991.
- [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 Tan 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.
- [TAN98] Wai-Yuan Tan et Zhihua Xiang, *some state space models of HIV pathogenesis under treatment by anti-viral drugs in HIV-infected individuals*, *Mathematical Biosciences*, 156, pages 69-94, 1999.
- [TUR52] A.M. Turing, *The chemical basis of morphogenesis*, *Philos. Trans. Roy. Soc. London B237*: 37-72, 1952.
- [TV99] *Le monde du vivant : les bactéries*, Documentaire télévisé, La Cinquième, octobre 1999.

[THI99] F. Thivolet-Béjui, Anatomie et Cytologie pathologiques, La réaction inflammatoire, Centre Hospitalier Lyon sud, Laboratoire d'hémostase, <http://cri-cirs-wnts.univ-lyon1.fr/Polycopies/AnatomieCytologiePathologiques/AnatCytoPath-7.html>, Juillet 1999.

[WEI90] . Weisbuch, *A shape space approach to the dynamics of the immune system*, J. Theor. Biol. 143 :507-522, 1990.

## 6.9. Table des figures

Figure 1 : cycle perception, décision, action d'un agent	14
Figure 2 : échelle des entités présentes au sein d'un organisme vivant	26
Figure 3 : exemples de patterns dans le jeu de la vie	28
Figure 4 : simulation de réponse humorale (lymphocytes B en bleu, T en rouge, macrophages en vert et antigènes en blanc) [CEL92a]	30
Figure 5 : simulation de la différenciation cellulaire à l'aide du langage CPL [AGA95a]	31
Figure 6 : formation d'un organisme multicellulaire (cellules en bleu et molécules en rouge) [FLE95]	32
Figure 7 : simulation de la cicatrisation [DUG98]	33
Figure 8 : environnement bidimensionnel ou tridimensionnel (à gauche simulation d'une réponse immunitaire, à droite simulation de la coagulation en hématologie)	35
Figure 9 : liaison entre deux agents	38
Figure 10 : simplification des interactions : seule la plus influente est prise en compte	39
Figure 11 : macrophage (en jaune) phagocytant des bactéries (en vert)	39
Figure 12 : étapes de la mitose ou division cellulaire	40
Figure 13 : exemple d'instances du premier modèle	40
Figure 14 : graphe d'héritage des agents	41
Figure 15 : agent-organe de type Thymus	44
Figure 16 : agent organe de type cœur	45
Figure 17 : in-machina il est possible de simuler des tests in-vitro ou in-vivo	46
Figure 18 : modélisation algorithmique simple d'un comportement de type mitose	48
Figure 19 : vue graphique du deuxième modèle	53
Figure 20 : création d'un agent-cellule vide	55
Figure 21 : création d'un agent-cellule complet	55
Figure 22 : comportements de base prédéfinis	56
Figure 23 : l'environnement et ses composants	57
Figure 24 : fusion et division des agents composés	57
Figure 25 : interactions entre récepteurs	59
Figure 26 : déplacement et rotation des agents	59
Figure 27 : graphe d'héritage des agents du troisième modèle	60
Figure 28 : membrane-agent	61
Figure 29 : disponibilité des molécules ou des cellules d'un agent	64
Figure 30 : modification locale des concentrations moléculaires	64
Figure 31 : aide au choix d'un modèle	69
Figure 32 : un modèle de la réponse humorale	74
Figure 33 : récepteurs et forme de l'agent lymphocyte TCD4	75
Figure 34 : activation de l'agent TCD4	76
Figure 35 : mitose de l'agent TCD4	76
Figure 36 : liaison entre l'agent VIH et l'agent TCD4	76
Figure 37 : contamination de l'agent cellule TCD4 par l'agent VIH	77

Figure 38 : agent organe moelle osseuse	78
Figure 39 : comparaison des simulations in-machina et in-vivo	80
Figure 40 : évolution d'une population d'anticorps seule	84
Figure 41 : visualisation de l'environnement de la simulation de type « réponse humorale »	85
Figure 42 : évolution du nombre d'anticorps au cours du temps.	86
Figure 43 : évolution du nombre d'antigènes au cours du temps	86
Figure 44 : bactérie (à gauche et à droite) infectant des cellules (à droite) [TV99]	87
Figure 45 : évolution du nombre d'anticorps au cours du temps (1 cycle de simulation = 10 minutes)	87
Figure 46 : évolution du nombre d'antigènes au cours du temps (1 cycle de simulation = 10 minutes)	88
Figure 47 : évolution comparée des antigènes et des anticorps (1 cycle de simulation = 10 minutes)	88
Figure 48 : résumé du modèle de la coagulation plasmatique retenue	91
Figure 49 : principaux amplificateurs de la coagulation	92
Figure 50 : principaux régulateurs de la coagulation	92
Figure 51 : vue de dessus de la paroi de la veine	94
Figure 52 : création de thrombines au cours du temps (expérience réelle [HEM96])	94
Figure 53 : simulation de l'activité thrombinique au cours du temps	95
Figure 54 : comparaison de simulations avec : coagulation normale, hémophilie et hémophilie traitée	96
Figure 55 : simulations comparées : coagulation normale, hémophilie A et hémophilie B	98
Figure 56 : nombre de thrombines créées : coagulation normale, hémophilie A et hémophilie B	98
Figure 57 : traitement d'une hémophilie B au facteur VII activé	99
Figure 58 : nombre de thrombines créées : coagulation normale, hémophilie B et hémophilie B traitée	99
Figure 59 : apparition de thrombose dans la maladie de Leiden	100
Figure 60 : nombre de thrombines créées : coagulation normale et Leiden	100
Figure 61 : traitement de la maladie de Leiden par l'héparine ( $4,40 \cdot 10^{20}$ molécules)	101
Figure 62 : Agents d'immunodosage	102
Figure 63 : courbe d'étalonnage	103
Figure 64 : agents intervenant dans les complexes immuns	103
Figure 65 : courbe de précipité avec les trois phases A, B et C	104
Figure 66 : types de complexes créés en fonction du nombre d'agents antigène (nb Ac est une constante)	105
Figure 67 : modèle du lymphocyte B-CD5 et des agents molécules	106
Figure 68 : modèle interne de l'agent lymphocyte B-CD5.	108
Figure 69 : évolution des populations des agents B-CD5 avec et sans introduction d'anti-CD5	109
Figure 70 : segmentation (à droite) d'images de cellules (à gauche) [BOU99]	115
Figure 71 : sélections négative et positive	117
Figure 72 : évolutions possibles d'un agent recevant des signaux d'activation	119
Figure 73 : évolutions possibles d'un agent recevant des signaux de différenciation	120
Figure 74 : phases d'une réponse immunitaire dues à la prolifération et à l'apoptose	121
Figure 75 : schéma logique du déclenchement de l'activation ou de l'apoptose	122
Figure 76 : adaptation localisée dans le temps et l'espace des lymphocytes B	123
Figure 77 : système de régulation immunitaire pour les systèmes multi-agents	124

Figure 78 : image en cours de traitement par des agents « contours » _____	126
Figure 79 : morphologie des récepteurs, calcul du déplacement des agents contours et calcul du renforcement des contours _____	127
Figure 80 : automate à état fini définissant le comportement de l'agent détectant les contours _____	128
Figure 81 : suivi de contours (1) avec recherche en cas de décrochage (2) pour poursuivre la détection (3) _____	129
Figure 82 : arrêt statistique du système _____	129
Figure 83 : résultat (à droite) sur une image test (à gauche). La détection est effectuée sans renforcement _____	130
Figure 84 : seconde image test (à gauche) traitée (à droite). La détection est effectuée avec renforcement _____	130
Figure 85 : héritage multiple de l'agent contours avec régulation immunitaire _____	132
Figure 86 : résultats du traitement d'image multi-agents (image initiale à gauche et image traitée à droite) _____	135
Figure 87 : système en cours de traitement _____	135
Figure 88 : détection et mémorisation des contours d'une main gantée. Deux vitesses d'agents sont testées (vitesse = 1 pour l'image du milieu et vitesse = 6 pour la dernière) _____	136
Figure 89 : évolution du nombre d'agents dans différentes simulations _____	136
Figure 90 : récepteurs et déplacement de l'agent anneaux _____	138
Figure 91 : évolution du système traitant l'image au cours du temps _____	139
Figure 92 : évolution du nombre d'agents traitant l'image au cours du temps _____	139
Figure 93 : résultat obtenu à l'aide du système multi-agents détectant des anneaux (image d'otolithe à gauche et image traitée à droite) _____	142
Figure 94 : détection des anneaux d'une agate _____	142
Figure 95 : détection d'anneaux dans une coupe de tronc d'arbre _____	142
Figure 96 : taux de réussite en fonction du nombre d'agents (sans régulation). Chaque point de la courbe est le résultat de 10 traitements _____	143
Figure 97 : traitement devenu instable _____	144
Figure 98 : comparaison de la qualité du traitement avec et sans régulation _____	145
Figure 99 : temps de simulation avec et sans régulation en fonction du nombre d'agents _____	145
Figure 100 : durée réelle de traitement avec et sans régulation en fonction du nombre d'agents _____	145
Figure 101 : enveloppe des résultats obtenus sur la coagulation (courbe de thrombine) avec 50 agents initiaux _____	153
Figure 102 : répartition des résultats obtenus avec 50 agents initiaux par rapport à la moyenne _____	154
Figure 103 : enveloppe des résultats obtenus sur la coagulation (courbe de thrombine) avec 200 agents initiaux _____	154
Figure 104 : répartition des résultats obtenus avec 200 agents initiaux par rapport à la moyenne _____	155
Figure 105 : enveloppe des résultats obtenus sur la coagulation (courbe de thrombine) avec 500 agents initiaux _____	155
Figure 106 : simulation de la réponse humorale avec SimunaA _____	157
Figure 107 : simulation de cellules cancéreuses avec SimunaA _____	157
Figure 108 : différentes parties de l'interface de SimunaA _____	158
Figure 109 : interface de contrôle du simulateur HématoSim _____	159
Figure 110 : interface de visualisation du simulateur HématoSim _____	160

*Figure 111 : affichage des résultats obtenus avec le simulateur HématoSim* \_\_\_\_\_ 160

*Figure 112 : graphe des classes du simulateur* \_\_\_\_\_ 165



## 6.10. Liste des tableaux

Tableau 1 : comparaison des approches agents et équations différentielles	27
Tableau 2 : comparaison des modèles	35
Tableau 3 : cycle perception, décision, action d'un agent	40
Tableau 4 : attributs de l'agent de base	41
Tableau 5 : algorithme de la méthode principale d'un agent molécule et cellule	43
Tableau 6 : attributs de l'environnement	46
Tableau 7 : méthode utilitaire de l'environnement	47
Tableau 8 : méthodes statistiques de l'environnement	47
Tableau 9 : méthodes de manipulation et méthode principale de l'environnement	47
Tableau 10 : forces et déplacement des molécules et des agents	49
Tableau 11 : calcul du rayon de la sphère d'occupation d'un agent molécule	62
Tableau 12 : calcul du nombre de récepteurs liés et du déplacement d'un agent	65
Tableau 13 : fusion de deux agents proches et de même type	66
Tableau 14 : limites quantitatives du premier modèle	67
Tableau 15 : comparaison de nos trois modèles de simulation immunologique et hématologique	70
Tableau 16 : interactions dans la réponse humorale.	77
Tableau 17 : récapitulatif des agents présents lors de la réponse humorale	79
Tableau 18 : tailles des cellules, des molécules et des antigènes impliquées dans la réponse humorale	82
Tableau 19 : seuils d'activation du système immunitaire	82
Tableau 20 : nombre de cellules immunocompétentes dans 1 litre de sang	83
Tableau 21 : nombre d'antigènes à injecter pour infecter le système immunitaire	83
Tableau 22 : demi-durée de vie des cellules et des molécules de la réponse humorale	83
Tableau 23 : facteurs amplifiant la coagulation (qualitatif)	93
Tableau 24 : inhibiteurs de la coagulation (qualitatif)	93
Tableau 25 : cellules de la coagulation (qualitatif)	93
Tableau 26 : facteurs amplifiant la coagulation (quantitatif)	96
Tableau 27 : inhibiteurs de la coagulation (quantitatif)	97
Tableau 28 : cellules de la coagulation (quantitatif)	97
Tableau 29 : configurations de complexes immuns possibles	104
Tableau 30 : interactions possibles dans l'expérience sur le lymphocyte B-CD5	107
Tableau 31 : résumé des statistiques sur le simulateur	156
Tableau 32 : méthodes d'initialisation de l'agent de base	161
Tableau 33 : méthodes d'observations de l'agent de base	161
Tableau 34 : méthodes de manipulation de l'agent de base	161
Tableau 35 : méthodes comportementales de l'agent de base	162
Tableau 36 : méthode principale de l'agent de base	162
Tableau 37 : méthodes constantes de l'agent de base	162
Tableau 38 : méthodes spécifiques à un agent molécule ou cellule	162
Tableau 39 : fusion de deux agents avec repositionnement relatif	163

<i>Tableau 40 : code C++ de la méthode de subdivision des agents composés</i>	<i>164</i>
<i>Tableau 41 : code C++ de la méthode d'extraction d'un nouvel agent composé</i>	<i>164</i>
<i>Tableau 42 : code C++ de la méthode de recherche de liaisons entre agents</i>	<i>166</i>
<i>Tableau 43 : code C++ de la méthode de calcul des interactions entre deux agents avec la représentation sphérique homogène</i>	<i>166</i>
<i>Tableau 44 : code C++ de la méthode de calcul des interactions entre deux agents avec la représentation à densité variable</i>	<i>167</i>
<i>Tableau 45 : code C++ de la méthode qui recherche l'agent influençant le plus l'agent courant</i>	<i>168</i>
<i>Tableau 46 : code C++ de la méthode qui calcule l'influence d'un agent sur un autre</i>	<i>168</i>
<i>Tableau 47 : calcul du déplacement d'un agent</i>	<i>169</i>

## 6.11. Liste des équations

Équation 1 : dynamique d'une population de lymphocytes B	25
Équation 2 : calcul de la force d'interaction entre deux agents	37
Équation 3 : calcul de la distance de Hamming	50
Équation 4 : calcul de la distance euclidienne	50
Équation 5 : calcul de l'affinité	51
Équation 6 : calcul du nombre d'agents par transformation logarithmique	52
Équation 7 : force des liaisons moléculaires	54
Équation 8 : influence d'un flux sur les liaisons moléculaires	54
Équation 9 : calcul du nombre de représentants par agent	63
Équation 10 : calcul de la disponibilité des cellules ou des molécules d'un agent	63
Équation 11 : probabilité de mort d'un agent à chaque cycle de son exécution	84
Équation 12 : calcul de la réactivité d'un agent à une image	134
Équation 13 : calcul d'un nombre adapté d'agents. Le taux de renforcement est un réel positif et $f(\text{image})$ est une constante qui dépend de l'image à traiter	144

## **6.12. Liste des expériences**

<i>Réponse humorale</i> _____	73
<i>Hémostase primaire et coagulation plasmatique</i> _____	89
<i>Immunodosage</i> _____	101
<i>Formation de complexes immuns</i> _____	103
<i>Rôle du récepteur CD5 des lymphocytes</i> _____	105



## Résumé

Les systèmes multi-agents et la biologie cellulaire et moléculaire sont deux domaines qui semblent à priori dissociés. Le premier est issu de l'informatique et plus précisément de l'intelligence artificielle distribuée. Alors que le deuxième est né de l'observation et de l'étude des micro-organismes. Le domaine des systèmes multi-agents a pour objectif la modélisation et la simulation de systèmes basés sur des entités autonomes en interaction. La biologie cellulaire et moléculaire vise à comprendre le fonctionnement, le rôle, la structure et les interactions des cellules et des molécules prises individuellement ou au sein de systèmes comme le système immunitaire ou le système sanguin (hémostase).

Contrairement aux apparences, des liens étroits existent entre ces deux domaines d'étude. Une façon de les rapprocher est d'aborder ces domaines par les entités qui les composent. En effet, lors du développement d'un système multi-agents, l'informaticien modélise des agents autonomes, capables de communiquer entre eux et d'agir sur leur environnement pour atteindre un objectif commun. Le biologiste étudie de nombreux systèmes, comme le système immunitaire ou l'hémostase, en observant un ensemble de cellules et de molécules qui interagissent entre elles ; ces dernières œuvrent sur leur environnement pour la défense ou le maintien de l'intégrité d'un organisme.

A partir de ces simples remarques, les intérêts que peuvent entretenir ces deux champs de recherche nous apparaissent plus clairement.

Tout d'abord, quand l'informaticien représente par des agents logiciels des cellules et des molécules du système immunitaire ou de l'hémostase, il permet de simuler des mécanismes biologiques. Il bénéficie alors d'une abstraction minimale mais aussi de tous les avantages de la modélisation et de la simulation par agents. Citons comme avantages la modularité qui autorise à un système multi-agents d'accueillir aisément de nouveaux agents. L'incrémentalité, qui correspond à l'amélioration et l'affinement d'un agent, et enfin l'émergence qui permet d'observer des valeurs globales du système, comme des courbes de population, sans qu'elles soient préalablement définies. Autrement dit, l'émergence résulte des interactions multiples entre les agents du système.

Ensuite, lorsque le biologiste met en évidence des phénomènes de régulation, de sélection ou de coopération au sein de systèmes biologiques, il offre aux informaticiens des principes souvent généraux qui sont applicables aux systèmes multi-agents.

Cette thèse se divise donc en deux thèmes principaux. Le premier concerne l'intérêt des systèmes multi-agents pour l'immunologie et l'hématologie. Le deuxième a pour objectif de montrer l'intérêt de l'immunologie pour les systèmes multi-agents.

Le premier thème de la thèse, outre la modélisation moléculaire et cellulaire, montre l'utilisation de notre approche grâce à trois modèles de simulateurs appliqués à l'immunologie et à l'hématologie. Une dizaine d'expériences in-vivo et in-vitro sont reproduites grâce à ces simulateurs afin d'en montrer la pertinence mais aussi les limites.

En ce qui concerne l'intérêt de l'immunologie pour les systèmes multi-agents, le traitement d'images par agents se voit enrichi de mécanismes immunitaires. C'est par exemple le cas où des agents capables de segmenter des images acquièrent la possibilité de s'auto-réguler et de s'adapter. La mise en place de ces principes, d'une part, améliore la qualité des traitements et d'autre part, assure une plus grande stabilité au niveau de la durée des traitements. Chaque agent hérite de caractéristiques propres aux cellules immunitaires et le système multi-agents devient alors une véritable réponse immunitaire dirigée vers la résolution d'un problème donné.

Cette thèse a donc pour objectif de démontrer l'intérêt des échanges entre deux sciences qui ont vu le jour au XX<sup>ème</sup> siècle et qui poursuivront, sans doute, sur la voie d'une plus grande coopération.