



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mohamed Khider – BISKRA
Faculté des Sciences Exactes, des Sciences de la Nature et de la Vie
Département d'informatique

N° d'ordre : IA10/M2/2019

Mémoire

présenté pour obtenir le diplôme de master académique en

Informatique

Parcours : **Intelligence artificielle**

Conception d'une approche basée agent pour un système immunitaire médical artificiel

Par :

SAOULI SABRINE

Soutenu le 03 juillet 2019, devant le jury composé de :

BENNOUI Hammadi

Professeur

Président

KAZAR Okba

Professeur

Rapporteur

KELFALI Toufik

MAA

Examineur

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à mes très chers parents en témoignage de ma reconnaissance envers leur soutien, leurs efforts, leurs sacrifices et leurs encouragements constants tout au long de mes années d'études.

A mes adorables sœurs qui ont toujours été présentes à mes côtés. Elles me couvrent de tendresse et d'amour. Elles ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail.

A toute ma famille et mes proches pour leurs encouragements pendant toutes mes années d'études.

A tous mes amis(es) pour leur support et leur présence au quotidien.

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier mon encadreur, le Professeur **Kazar Okba**, de sa disponibilité, son soutien continu, sa motivation, sa patience et ses précieux conseils tout au long de ma recherche et de la rédaction de ce mémoire.

J'adresse aussi mes sincères remerciements aux membres du jury, **M. Bennoui Hammadi** et **M. Kelfali Toufik**, qui ont accepté de lire et d'évaluer ce travail.

Je saisis également cette occasion pour remercier tous mes enseignants qui m'ont fait profiter de leur savoir, qui m'ont encouragée et aidée durant mon cursus universitaire.

A mes collègues du département d'informatique, cet accomplissement n'aurait pas été possible sans vous. Je vous remercie.

Résumé

Dans le domaine médical les recherches actuelles se focalisent sur l'étude du comportement du système immunitaire humain pour comprendre les insuffisances et prévoir des solutions de prise en charge de ses problèmes.

D'un autre côté, l'intelligence artificielle propose le paradigme agent comme une solution envisageable pour le développement de modèles qui simulent le comportement de phénomènes naturels.

Dans ce contexte, l'objectif du projet est de concevoir et valider une approche intelligente pour un système immunitaire médical artificiel pour l'être humain.

Mots-clés : médecine, intelligence artificielle, système immunitaire, système immunitaire artificiel, vih, sida, immunité, système multi-agent

Abstract

In the medical field, current research focuses on studying the behavior of the human immune system to understand deficiencies and provide solutions to deal with its problems.

On the other hand, artificial intelligence proposes the agent paradigm as a possible solution for the development of models that simulate the behavior of natural phenomena.

In this context, the goal of the project is to design and validate a smart approach for an artificial medical immune system for humans.

Keywords: medicine, artificial intelligence, immune system, artificial immune system, hiv, aids, immunity, multi-agent system

الملخص

في المجال الطبي، تركز الأبحاث الحالية على دراسة سلوك جهاز المناعة البشري لفهم أوجه القصور وتوفير حلول للتعامل مع مشاكله.

من ناحية أخرى، فإن الذكاء الاصطناعي يقترح نموذج العميل كحل ممكن لتطوير نماذج تحاكي سلوك الظواهر الطبيعية.

في هذا السياق، يتمثل الهدف من المشروع في تصميم والتحقق من صحة النهج الذكي لنظام المناعة الطبي الاصطناعي للبشر.

الكلمات المفتاحية: الطب، الذكاء الاصطناعي، الجهاز المناعي، الجهاز المناعي الاصطناعي، فيروس نقص المناعة البشرية، الإيدز، المناعة، نظام الوكلاء المتعدد

Table des matières

Introduction générale	6
1 Médecine et Système Immunitaire Biologique	9
1.1 Introduction	9
1.2 Origines et historique des systèmes immunitaires	10
1.3 Définition d'un système immunitaire	12
1.4 Les trois niveaux de défense	12
1.4.1 Les barrières de surface	12
1.4.2 La réponse immunitaire innée	13
1.4.3 La réponse immunitaire acquise	13
1.5 La reconnaissance immunitaire	13
1.6 Les types de réponses immunitaires	14
1.6.1 La réponse immunitaire innée	14
1.6.2 La réponse immunitaire adaptative	19
1.7 Sélection clonale	21
1.8 Détection du soi et du non soi	23
1.8.1 La sélection positive	23
1.8.2 La sélection négative	23
1.9 La théorie des réseaux immunitaires ou idiotypiques	24
1.10 La théorie du danger	24
1.11 Conclusion	25

2	Système immunitaire artificiel : Travaux et approches connexes	26
2.1	Introduction	26
2.2	Les systèmes immunitaires artificiels	27
2.2.1	Définition d'un système immunitaire artificiel	27
2.3	Les algorithmes immunitaires	27
2.3.1	Algorithme de sélection clonale	28
2.3.2	Algorithme de sélection négative	29
2.3.3	Algorithme du réseau immunitaire artificiel	30
2.3.4	Algorithmes inspirés de la théorie du danger	31
2.4	Agents et systèmes multi-agents	31
2.4.1	Définition de l'agent	32
2.4.2	Types d'agents	32
2.4.3	Définition d'un système multi-agents	33
2.5	Les travaux proposés sur les systèmes immunitaires artificiels	33
2.5.1	Un système immunitaire artificiel en tant que système d'aide à la décision multi-agents	34
2.5.2	Modèle multi-agents intelligent basé sur un système immunitaire ar- tificiel et son application à un problème de détection de mines	37
2.5.3	Approche d'optimisation des systèmes immunitaires artificiels pour la reconfiguration d'un système de distribution multi-objectif	41
2.5.4	Simulation du système immunitaire à l'aide d'un modèle de système adaptatif complexe	45
2.6	Étude comparative des travaux proposés	46
2.7	Conclusion	47
3	Conception du système	48
3.1	Introduction	48
3.2	L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	48
3.2.1	Définition du VIH	49

3.2.2	Les étapes de l'infection par le VIH	49
3.3	Conception globale du système	50
3.3.1	Le fonctionnement du système	53
3.4	Conception détaillée du système	54
3.4.1	Description des agents	54
3.5	Conclusion	57
4	Implémentation du système	59
4.1	Introduction	59
4.2	Outil de développement	59
4.2.1	L'environnement Netlogo	59
4.2.2	Le concept Agent dans Netlogo	62
4.3	Implémentation et réalisation du système	62
4.3.1	Description du système	62
4.3.2	Interface du système	65
4.4	Résultats	67
4.4.1	L'évolution des LT CD4 sans infection	67
4.4.2	L'évolution des LT CD4 et du VIH	68
4.5	Conclusion	71
	Conclusion générale	73

Table des figures

1.1	Parasite	9
1.2	Bactérie	9
1.3	Virus	9
1.4	L'anticorps, antigène et épitope	14
1.5	Cellule dendritique	17
1.6	Les trois types de cellules polynucléaires	18
1.7	L'éosinophile et son schéma d'interprétation	18
2.1	Modules fonctionnels de l'architecture SIA proposée.[6]	37
2.2	Représentation d' AISIMAM - Un modèle multi-agents intelligent basé sur AIS.[20]	39
2.3	Les emplacements des mines et des robots après 2 itérations.[20]	40
2.4	Quatre robots ont encerclé une mine après trois itérations.[20]	41
2.5	L'organigramme du système immunitaire artificiel	44
3.1	Le virus de l'immunodéficience humaine VIH [27]	49
3.2	Le SIB, un mur de protection contre les entités pathogènes.	51
3.3	Le SIA, un mur de protection contre les entités pathogènes.	51
3.4	L'architecture globale du système	52
3.5	Le fonctionnement général du système	53
3.6	Un diagramme de séquence expliquant le fonctionnement général du système	54
3.7	L'architecture Détaillée du système	55

3.8	L'architecture des agents de surface	56
3.9	L'architecture des agents VIH	56
3.10	L'architecture des agents LT CD4	57
3.11	L'architecture des agents cellules immunitaires	57
4.1	Le logo de l'environnement Netlogo	60
4.2	Le logo de l'environnement Netlogo	60
4.3	L'interface principale de Netlogo	61
4.4	L'environnement de simulation	63
4.5	Agent VIH	64
4.6	Agent LT CD4 sain	64
4.7	Agent LT CD4 infecté	64
4.8	Agent cellule immunitaire	65
4.9	Agents barrière de surface	65
4.10	Agent B.S. infecté	65
4.11	Point d'entrée des virus	65
4.12	L'interface du système	66
4.13	L'évolution des cellules LT CD4 sans infection	67
4.14	Graphe montrant l'évolution des cellules LT CD4 et du VIH après l'infection du scénario 1	69
4.15	Graphe montrant l'évolution des cellules LT CD4 et du VIH après l'infection du scénario 2	69
4.16	L'évolution des cellules LT CD4 avec infection	70

Introduction générale

Contexte de travail

Le système immunitaire biologique peut être vu comme un système de protection multicouches, où chaque couche fournit différents types de mécanismes de défense pour la détection, la reconnaissance et les réponses. Lorsqu'il est envahi par un organisme étranger (virus ou bactérie) ou par des molécules étrangères (celles du pollen, par ex.), le système immunitaire réagit très vite pour s'en débarrasser.

Une nouvelle technique d'intelligence informatique, inspirée de l'immunologie, a vu le jour : les systèmes immunitaires artificiels. Plusieurs concepts de l'immunité ont été extraits et appliqués pour résoudre des problèmes scientifiques et techniques du monde réel.

En intelligence artificielle, les systèmes immunitaires artificiels sont une classe de systèmes d'apprentissage basés sur des règles, inspirés des principes et processus du système immunitaire biologique.

L'avènement des systèmes multi-agents a rassemblé de nombreuses disciplines dans le but de créer des applications distribuées, intelligentes et robustes. Ils nous ont offert une nouvelle façon d'examiner les systèmes distribués.

La simulation a pour but soit de mieux comprendre le fonctionnement d'un système cible, soit de faire des prédictions sur les performances d'un système cible. Lors de la conception de systèmes complexes, dynamiques et de nature stochastique, la simulation est généralement reconnue comme l'une des meilleures technologies aidant à la prise de décision. Un modèle de simulation consiste en un ensemble de règles qui définissent l'évolution d'un système

dans le temps, en fonction de son état actuel. Contrairement aux modèles analytiques, un modèle de simulation n'est pas résolu mais est exécuté et les changements d'état du système peuvent être observés à tout moment.

L'émergence de systèmes orientés agent et de la simulation basée agent a fourni une approche alternative pour traiter de nombreux problèmes complexes nécessitant un comportement réparti, des décisions locales et un comportement global émergent à partir des interactions de leurs éléments de base.

Problématique et objectifs

Le système immunitaire naturel est un système assez compliqué pour qu'une simulation artificielle soit réalisée d'une façon complète en représentant toutes ses composantes et fonctions.

L'objectif de ce projet est donc d'étudier le comportement du système immunitaire biologique à l'aide d'une simulation basée agent par un système immunitaire artificiel dans le cas d'une infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

Plan et organisation du mémoire

Ce travail est organisé en quatre chapitres principaux :

Le premier chapitre présentera les notions générales sur l'immunité et le système immunitaire naturel, son historique, ses composants et les types de réponses immunitaires existantes.

Dans **le deuxième chapitre**, nous présenterons les systèmes immunitaires artificiels, les systèmes multi-agents et les travaux connexes dans ce domaine ainsi qu'une étude comparative entre ces différents travaux

Le troisième chapitre sera consacré à la conception de notre système à travers ses architectures générale et détaillée; l'architecture de chaque agent et son fonctionnement général.

Dans **le quatrième et dernier chapitre**, nous présenterons les outils utilisés pour le développement et l'implémentation de notre système et les résultats obtenus.

Enfin, la conclusion générale permettra de synthétiser les contributions et les apports de ce travail et donnera des perspectives de recherches.

Chapitre 1

Médecine et Système Immunitaire Biologique

1.1 Introduction

Tout organisme vivant est exposé, au quotidien, à des virus, des parasites ou des bactéries pathogènes qui peuvent menacer son bon fonctionnement.

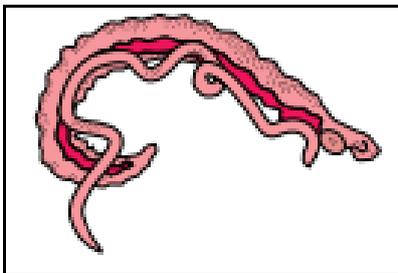


FIGURE 1.1 – Parasite

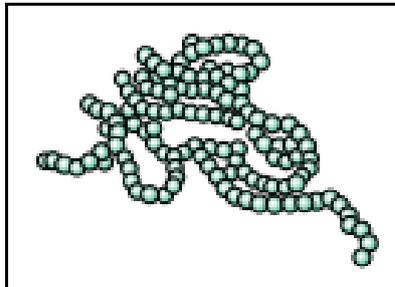


FIGURE 1.2 – Bactérie

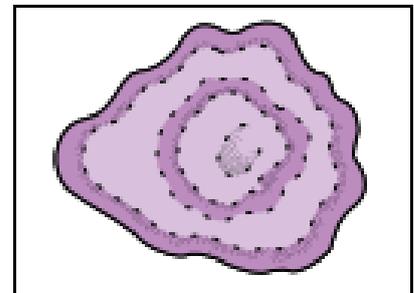


FIGURE 1.3 – Virus

Pour se défendre et se maintenir en bonne santé, l'organisme doit développer des mécanismes capables de reconnaître et éliminer toute entité étrangère au corps. L'ensemble de ses mécanismes est appelé l'*immunité*. L'ensemble des cellules impliquées dans l'immunité est appelé *système immunitaire*.

Le système immunitaire est une source riche de théories et peut servir d'inspiration pour des solutions informatiques. Par exemple, l'une de ses caractéristiques les plus re-

marquables est qu'il est responsable de la production de millions (au moins) d'anticorps à partir de quelques centaines de gènes d'anticorps, permettant ainsi aux êtres vivants de survivre même lorsqu'ils sont infectés par de nouveaux types d'organismes ou par des molécules étrangères qui sont différentes de celles que leur espèce a rencontrées auparavant. [15]

D'autres caractéristiques liées au système immunitaire sont énumérées ci-dessous :

- **La distributivité** : autrement dit, le système immunitaire est distribué dans tout notre corps via ses cellules et molécules constitutives.
- **L'adaptabilité** : le système immunitaire est un système naturel de réaction aux événements qui peut rapidement s'adapter à des situations changeantes.
- **La mémorisation et l'autonomie** : le système immunitaire possède une mémoire auto-organisée qui est maintenue dynamiquement et qui permet d'oublier des informations peu utiles.
- **La diversification** : autrement dit, il ne tente pas de se concentrer sur un optima global, mais il développe des anticorps capables de gérer différents antigènes (situations).

Dans ce premier chapitre nous allons présenter le système immunitaire naturel à travers :

- ses origines et son historique ;
- sa définition ;
- les trois niveaux de défense ;
- les deux types d'immunité.

1.2 Origines et historique des systèmes immunitaires

Les découvertes précoces du système immunitaire étaient largement motivées par le désir de prévenir la propagation d'une maladie et de mettre au point de meilleurs traitements. Les microbiologistes cherchaient à vacciner les personnes en bonne santé et des vaccins ont été créés pour lutter contre différentes affections.

Les principales étapes de l'évolution des systèmes immunitaires :

- Au **Vème siècle avant Jésus-Christ**, *Thucydides* a établi la première description de l' *immunisation* en décrivant la peste qui a ravagé Athènes. Il avait noté que les personnes étant guéries pouvaient soigner les malades sans contracter la maladie de nouveau [5].
- Au **Xème siècle**, les Chinois de la dynastie Ming ont pu utiliser l'inhalation de poudre de lésions croûteuses varioliques pour se protéger contre la variole [5].
- En **1722**, la variolisation (qui consistait à inoculer une variole bénigne pour éviter une variole grave) arrive en Europe [5].
- En **mai 1796**, le médecin anglais *Edward Jenner* (1749-1823), considéré comme étant le père de l'immunologie, avait fabriqué un vaccin brut à partir du pus des lésions de la variole de la vache pour immuniser efficacement les gens contre la variole [22].
- Alors que les microbiologistes découvraient les propriétés des bactéries, on pensait généralement que les globules blancs facilitaient la propagation d'agents pathogènes en les transportant dans l'hôte. En **1882**, *Eli Metchnikoff* a découvert que les globules blancs détruisaient l'agent pathogène englouti. Le mot *phagocyte*, du mot grec "*phagein*" : qui veut dire *manger* et "*cyte*" : *cellule*, a été utilisé pour décrire cette action cellulaire. Metchnikoff avait identifié ce qui allait devenir une immunité innée [18].
- En **1890**, *Koch* identifia définitivement les microbes comme étant l'agent responsable de la maladie [18].
- En **1890**, *Emil von Behring* et *Shibasaburō Kitasato* découvrent les anticorps lorsqu'ils identifient des composants acellulaires du sang qui confèrent une immunité lors de leur transfert d'un animal à un autre [18].
- En **1903** les scientifiques *Almroth Wright* et *Steward Douglas* ont prouvé que les réponses humorales aidaient la réponse immunitaire cellulaire, suggérant que les réponses immunitaires cellulaires et humorales jouaient un rôle important [18].
- Les travaux sur l'immunité cellulaire et l'immunité innée ont reconnu le rôle de divers types de cellules T, de cellules dendritiques et de cytokines dans la réponse immu-

nitaire. De nouvelles classes de lymphocytes T et de cytokines sont constamment découvertes [18].

1.3 Définition d'un système immunitaire

Le système immunitaire est une organisation de cellules, de molécules et d'organes jouant un rôle spécialisé dans la défense contre les infections. Il protège notre corps contre les attaques de substances étrangères appelées antigènes.

Pour ce faire, il existe deux types de réponses : les réponses **innées** et les réponses **acquises**.

1.4 Les trois niveaux de défense

Chaque organisme possède trois lignes de défenses contre les agents pathogènes : *les barrières de surface, la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire acquise.*

1.4.1 Les barrières de surface

Pour établir une infection, l'agent pathogène doit d'abord surmonter de nombreuses barrières de surface, telles que les *enzymes*, le *mucus*, le pH et les cils, qui sont directement antimicrobiennes ou empêchent la fixation du microbe. Étant donné que ni la surface de la peau ni les muqueuses qui tapissent les cavités du corps ne sont des habitats idéaux pour la plupart des organismes, les microbes doivent franchir ces barrières[10]. Une coupure, une plaie ou une brûlure va constituer un point d'entrée de ces germes.

Tout organisme qui franchit cette première barrière rencontre les deux autres niveaux de défense, la réponse immunitaire innée et acquise.

1.4.2 La réponse immunitaire innée

C'est une réponse immédiate, sous forme de réactions inflammatoires, non spécifique, ne nécessitant pas un contact préalable avec l'agent pathogène.

1.4.3 La réponse immunitaire acquise

C'est l'immunité acquise ou encore appelée immunité spécifique. Dernière défense sollicitée, elle nécessite la collaboration de plusieurs types de cellules et génère une réponse étroitement adaptée et spécifique à un antigène donné. Elle est plus lente que la précédente mais plus performante.

1.5 La reconnaissance immunitaire

Le corps peut potentiellement répondre à presque tout ce qui peut être lié aux récepteurs du système immunitaire inné ou acquis. Les molécules reconnues par les récepteurs sur les lymphocytes sont généralement appelées antigènes et peuvent aller de petites structures chimiques à des molécules très complexes. Le récepteur des cellules T et l'anticorps inclus dans la membrane des cellules B, le récepteur des cellules B, ont des sites de liaison qui ne sont que de 600 à 1700 Å². Par conséquent, ces récepteurs ne reconnaissent qu'une petite partie d'un antigène complexe, appelé **épitope antigénique**. Pour ces raisons, les antigènes complexes consistent en une mosaïque d'épitopes individuels. On appelle antigène toute structure reconnue par le système immunitaire acquis (AC, Rc des LT/B) et/ou capable d'induire une réponse spécifique.

Les antigènes qui déclenchent des réponses immunitaires sont appelés immunogènes. Tous les antigènes ne sont pas naturellement immunogènes. Les petits antigènes non immunogènes sont appelés haptènes et doivent être couplés à des molécules immunogènes plus grandes, appelées transporteurs, pour stimuler une réponse. Les antigènes protéiques de grande taille contiennent généralement des épitopes équivalents aux porteurs et aux haptènes et sont donc

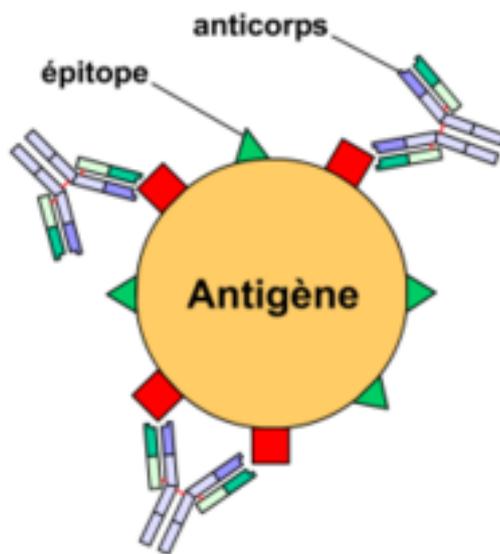


FIGURE 1.4 – L'anticorps, antigène et épitope

intrinsèquement immunogènes. Les glucides, en revanche, doivent souvent être couplés à des protéines pour être immunogènes, comme c'est le cas pour les antigènes polysaccharidiques utilisés dans le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b. Même les grands antigènes protéiques contenant un nombre suffisant d'épitopes de porteurs peuvent être rendus plus immunogènes en les combinant avec un adjuvant - une substance qui renforce de manière non spécifique l'immunité spécifique de l'antigène. De nombreux micro-organismes possèdent de manière inhérente une activité adjuvante sous la forme de molécules immunostimulantes [10].

1.6 Les types de réponses immunitaires

Il existe deux types de réponses immunitaires : innées et acquises.

1.6.1 La réponse immunitaire innée

Les réponses innées (aussi appelées naturelles) utilisent des cellules phagocytaires (neutrophiles, monocytes et macrophages), des cellules qui libèrent des médiateurs inflammatoires (basophiles, mastocytes et éosinophiles) et des cellules tueuses naturelles. Les compo-

sants moléculaires des réponses innées comprennent le complément, les protéines de phase aiguë et les cytokines telles que les interférons. Les réponses acquises impliquent la prolifération de cellules B et T spécifiques de l'antigène, ce qui se produit lorsque les récepteurs de surface de ces cellules se lient à l'antigène. Les cellules spécialisées, appelées cellules présentatrices d'antigène, présentent l'antigène aux lymphocytes et collaborent avec eux dans la réponse à l'antigène. Les cellules B sécrètent des immunoglobulines, les anticorps spécifiques de l'antigène, responsables de l'élimination des micro-organismes extra-cellulaires. Les cellules T aident les cellules B à fabriquer des anticorps et peuvent également éradiquer les agents pathogènes intracellulaires en activant les macrophages et en tuant les cellules infectées par le virus. Les réponses innées et acquises travaillent généralement ensemble pour éliminer les agents pathogènes [10].

Toutes ces cellules se développent à partir de cellules souches pluripotentes dans le foie foetal et dans la moelle osseuse, puis circulent dans le liquide extra-cellulaire. Les cellules B arrivent à maturité dans la moelle osseuse, mais les cellules T doivent se rendre dans le thymus pour compléter leur développement [10].

1.6.1.1 Cellules effectrices de la réponse innée

Le système immunitaire inné comprend toutes les défenses immunitaires dépourvues de mémoire immunologique. Ainsi, une caractéristique des réponses innées est qu'elles restent inchangées, même si souvent l'antigène est rencontré.

L'immunité innée est assurée par les cellules *phagocytes*, *mastocytes* et *NK* :

1. **Les phagocytes** : les phagocytes sont des cellules qui protègent le corps en ingérant des particules étrangères nocives, des bactéries et des cellules mortes ou mourantes.
 - **Les monocytes** un type de cellule phagocytaire présent dans le sang qui provient de la moelle osseuse[21] et qui se développe en macrophage ou en cellule dendritique lorsqu'il migre vers les tissus [24].

- **Les macrophages** les macrophages (dérivés des monocytes véhiculés par le sang) possèdent des récepteurs pour les glucides qui ne sont normalement pas exposés sur les cellules des vertébrés, tels que le mannose, et peuvent donc faire la distinction entre les molécules "étrangères" et "autonomes". En outre, les macrophages possèdent des récepteurs pour les anticorps et le complément, de sorte que l'enrobage des micro-organismes avec le complément d'anticorps, ou les deux, renforce la phagocytose. Les micro-organismes engloutis sont soumis à une large gamme de molécules intracellulaires toxiques [10].

- **Les cellules dendritiques**

un élément cellulaire clé de l'immunité innée. Les cellules de ce type, qui incluent les cellules de Langerhans dans la peau, endocytent constamment mais en douceur les antigènes extra-cellulaires. Cependant, elles s'activent et se comportent comme des cellules présentatrices d'antigène lorsque les récepteurs de reconnaissance de motif situés à leur surface reconnaissent des motifs moléculaires distincts associés à un agent pathogène à la surface de micro-organismes. Des signaux de danger endogènes peuvent également activer les cellules dendritiques. Les molécules qui agissent comme récepteurs de reconnaissance de motif sur les cellules dendritiques comprennent le récepteur de lipopolysaccharide, le récepteur de mannose et les membres d'une famille de molécules appelée *toll*. Voir la figure 1.5

L'activation amène les cellules dendritiques à réguler positivement l'expression des molécules de co-stimulation B7 (également connues sous les noms de CD80 et CD86) à leur surface. Les molécules de co-stimulation sont des molécules qui fournissent les signaux nécessaires à l'activation des lymphocytes, en plus de ceux fournis par le récepteur de l'antigène. Ces cellules dendritiques activées migrent vers le ganglion lymphatique drainant local, où elles présentent un antigène aux cellules T. L'antigène est transformé de manière intracellulaire en peptides courts au moyen d'un clivage protéolytique avant d'être présenté par des molécules du

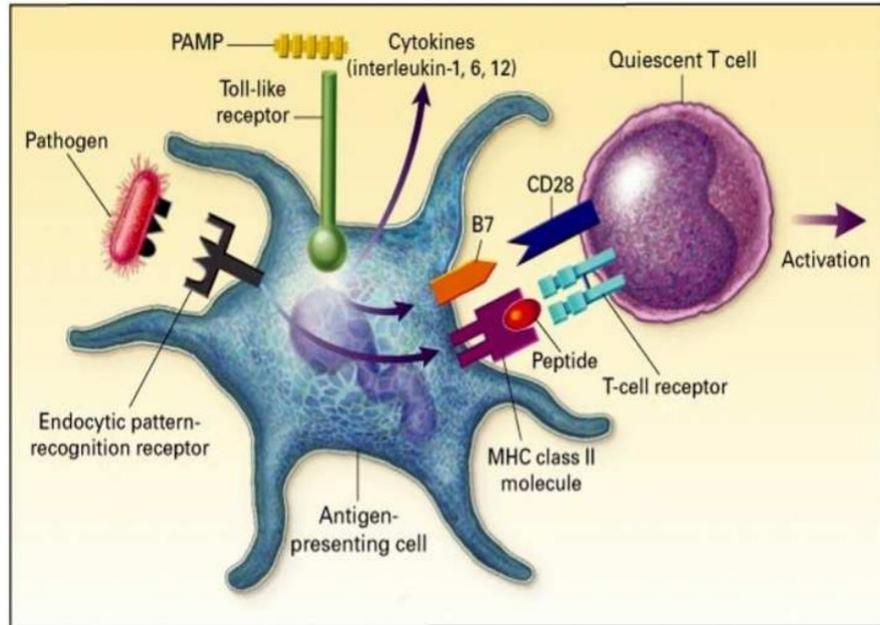


FIGURE 1.5 – Cellule dendritique

complexe majeur d'histocompatibilité (**CMH**) à la surface des cellules dendritiques [10].

Il existe deux classes de molécules du CMH, la classe I et la classe II. Il existe trois principaux types de molécules de classe I, HLA-A, B et C, et trois principaux types de molécules de classe II, HLA-DP, DQ et DR. Les molécules du CMH de classe II présentent les peptides au récepteur des cellules T à la surface des cellules T auxiliaires. Les cellules dendritiques sont particulièrement efficaces pour déclencher des réponses immunitaires pour lesquelles la mémoire immunologique n'a pas été établie - c'est-à-dire qu'elles activent des cellules T naïves [10].

- **Les polynucléaires ou granulocytes**

- (a) **Les neutrophiles** : un type de cellule présent dans le sang qui ingère rapidement et tue les micro-organismes.[24] Les neutrophiles s'accumulent en quelques minutes sur les sites de lésion tissulaire locale. Ils communiquent ensuite les uns avec les autres en utilisant des lipides et d'autres médiateurs sécrétés pour former des "essaims" cellulaires. Leur mouvement coordonné et

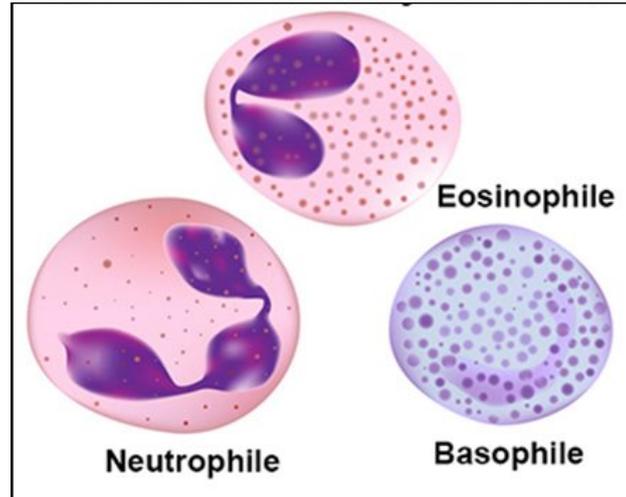


FIGURE 1.6 – Les trois types de cellules polynucléaires

leur échange de signaux ordonnent ensuite à d'autres cellules immunitaires innées appelées macrophages et monocytes d'encercler le groupe des neutrophiles et de former un sceau serré [23].

- (b) **Les éosinophiles** : contrairement aux macrophages et aux neutrophiles, les éosinophiles ne sont que faiblement phagocytaires et, lors de leur activation, tuent probablement les parasites principalement en libérant des protéines cationiques et des métabolites réactifs de l'oxygène dans le liquide extracellulaire. Ils sécrètent également des leucotriènes, des prostaglandines et diverses cytokines (voir la figure 1.7) [10].

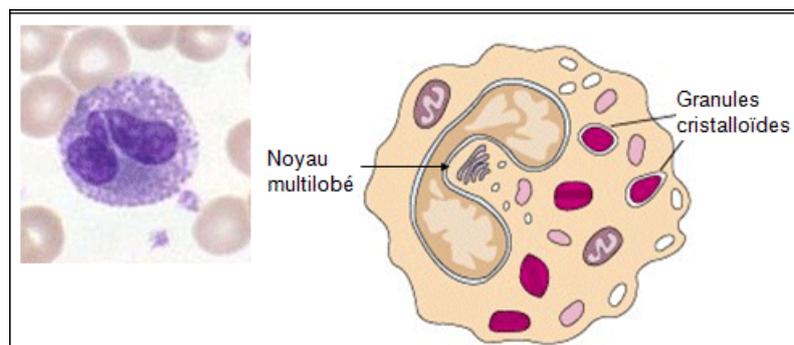


FIGURE 1.7 – L'éosinophile et son schéma d'interprétation

- (c) **Les basophiles** : les basophiles sont un type de leucocytes granulaires (globules blancs) impliqués dans les réponses inflammatoires et allergiques. Les

basophiles contiennent des granules toxiques qui sont utilisés pour détruire les micro-organismes / agents pathogènes au cours du processus de phagocytose [3].

2. Les mastocytes

Générés dans la moelle osseuse, les mastocytes immatures sont libérés dans le sang et jouent un rôle important dans les réactions allergiques et l'inflammation. Les mastocytes sont très similaires aux leucocytes basophiles, tous deux développés à partir de cellules précurseurs CD34 +. Il existe deux types de mastocytes, les mastocytes du tissu conjonctif et les mastocytes de la muqueuse, qui sont prédominants dans les zones du corps exposées à l'environnement extérieur (à savoir la muqueuse du poumon, la voie digestive, la bouche et le nez) [17].

3. Les cellules NK (Natural Killer)

Les cellules NK (Natural Killer) sont nommées ainsi car elles tuent facilement les cellules infectées par des virus et les cellules malignes.. On dit que ce sont des cellules «tueuses naturelles» car elles ne nécessitent pas la même éducation thymique que les cellules T. Les cellules NK proviennent de la moelle osseuse et sont présentes en nombre relativement faible dans la circulation sanguine et dans les tissus. Elles jouent un rôle important dans la défense contre les virus et, éventuellement, dans la prévention du cancer.

Les cellules NK tuent les cellules infectées par le virus en leur injectant une puissante quantité de produits chimiques [24].

1.6.2 La réponse immunitaire adaptative

Des réponses immunitaires adaptatives (aussi appelées acquises) sont générées dans les ganglions lymphatiques, la rate et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Ceux-ci sont

appelés tissus lymphoïdes secondaires. Dans la rate et les ganglions lymphatiques, l'activation des lymphocytes par l'antigène se produit dans des compartiments distincts de cellules B et T du tissu lymphoïde. Une caractéristique morphologique frappante de la zone des cellules B est le follicule secondaire contenant le centre germinale, où les réponses des cellules B se produisent dans un réseau de cellules dendritiques folliculaires. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, y compris les amygdales, les végétations adénoïdes et les plaques de Peyer, défendent les surfaces muqueuses [10].

1.6.2.1 Les cellules B

Les cellules B (parfois appelées lymphocytes B et souvent nommées cellules CD19 ou CD20) sont des cellules spécialisées du système immunitaire dont la fonction principale est de produire des anticorps (également appelés immunoglobulines ou gamma-globulines). Les cellules B se développent dans la moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques. Dans le cadre de leur maturation dans la moelle osseuse, les cellules B sont formées ou éduquées afin qu'elles ne produisent pas d'anticorps dirigés contre des tissus sains. À maturité, les cellules B se trouvent dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate, certaines zones de l'intestin et dans le sang.

Lorsque les cellules B rencontrent un antigène, elles réagissent en se développant en un autre type de cellule appelé plasmocytes. Les cellules B peuvent également devenir des cellules de mémoire, ce qui permet une réponse rapide si la même infection se reproduisait une seconde fois. Les cellules plasmiques sont les cellules matures qui produisent les anticorps. Les anticorps, le produit principal des plasmocytes, se retrouvent dans la circulation sanguine, les tissus, les sécrétions respiratoires, les sécrétions intestinales et même les larmes. Les anticorps sont des molécules de protéines sériques hautement spécialisées. Pour chaque antigène étranger, il existe des molécules d'anticorps spécifiquement conçues pour s'adapter à cet antigène [24].

1.6.2.2 Les cellules T

Les cellules T (parfois appelées lymphocytes T et souvent appelées cellules CD3) constituent un autre type de cellules immunitaires. Les cellules T attaquent directement les cellules infectées par des virus et agissent également comme des régulateurs du système immunitaire.

Les cellules T se développent à partir de cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse mais achèvent leur développement dans le thymus. Le thymus est un organe spécialisé du système immunitaire dans la poitrine. Dans le thymus, les lymphocytes immatures se développent en cellules T matures (le «T» représente le thymus) et les cellules T susceptibles d'attaquer les tissus normaux sont éliminées. Le thymus est essentiel à ce processus et les cellules T ne peuvent pas se développer si le fœtus n'a pas de thymus. Les cellules T matures quittent le thymus et peuplent d'autres organes du système immunitaire, tels que la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse et le sang.

Chaque cellule T réagit avec un antigène spécifique, tout comme chaque molécule d'anticorps réagit avec un antigène spécifique. Les cellules T ont des molécules à la surface qui ressemblent aux anticorps. La variété des différentes cellules T est tellement étendue que le corps en a des cellules capables de réagir contre pratiquement tous les antigènes [24].

On distingue deux types de lymphocytes T :[21]

- Les LT CD8 qui vont évoluer en LT cytotoxique.
- Les LT CD4 qui donneront des LT helper (ou auxiliaires) qui ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire adaptative par activation d'autres cellules immunitaires.

1.7 Sélection clonale

Il n'y a pas plus de quelques milliers de lymphocytes spécifiques à chaque antigène. Puisque chaque cellule B est programmée pour n'exprimer qu'un seul des nombreux anticorps potentiels, toutes les molécules antigène-récepteur d'un lymphocyte donné ont la même spécificité. Ces clones de lymphocytes sont sélectionnés pour participer à une réponse immunitaire s'ils portent un récepteur capable de se lier à l'antigène pertinent, ce

processus est appelé **sélection clonale**. Les cellules sélectionnées par l'antigène prolifèrent, entraînant une augmentation rapide du nombre de cellules B ou T capables de reconnaître l'antigène. La plupart des réponses impliquent de nombreux clones différents - c'est-à-dire qu'elles sont polyclonales - car même des antigènes relativement simples portent plusieurs épitopes différents, chacun ayant la capacité de se lier à un clone unique.

Contrairement aux gènes des récepteurs des cellules T, les gènes codant pour les récepteurs des cellules B subissent un processus d'hypermutation somatique. Ce processus se produit pendant la prolifération des cellules B. Les modifications des acides aminés dans l'anticorps résultant de ce processus permettent d'affiner la reconnaissance de l'antigène par les récepteurs des lymphocytes B et de déterminer la force de liaison (affinité) de l'anticorps. Plus la liaison à l'antigène est forte, plus la cellule B a de chances de survivre et de se multiplier - *un mécanisme darwinien classique de sélection de cellules produisant des anticorps de haute affinité*. Le résultat de la sélection clonale est une population de cellules B ayant une haute affinité et une spécificité antigène exquise pour l'antigène immunisant, ainsi qu'un souvenir de la rencontre.

La prolifération de lymphocytes naïfs lors de la première rencontre avec un antigène, la réponse immunitaire primaire, génère à la fois des cellules effectrices T et B (cellules T cytotoxiques et auxiliaires et plasmocytes sécrétant des anticorps) et des cellules T et B à mémoire. Les cellules mémoire permettent de monter une réponse immunitaire secondaire supérieure quantitativement et qualitativement après une rencontre ultérieure avec le même antigène. Les lymphocytes T naïfs et mémoires peuvent être distingués dans une certaine mesure, car ils expriment souvent différentes versions de la molécule CD45 (une tyrosine phosphatase qui régule l'activation cellulaire) à leur surface; CD45RA est exprimé sur des cellules naïves et CD45RO est exprimé sur des cellules de mémoire. Étant donné que le nombre de cellules mémoire augmente par rapport à celui de cellules naïves et que les cellules mémoire sont également déclenchées plus facilement, la réponse secondaire est plus rapide que la réponse immunitaire primaire. Il produit un plus grand nombre de lymphocytes et, dans le cas des cellules B, induit des taux d'anticorps plus importants qui ont une plus

grande affinité pour l'antigène que l'anticorps de la réponse primaire.

Le concept de **vaccination** repose sur le fait que l'exposition volontaire à une version inoffensive d'un agent pathogène génère des cellules mémoire mais pas les séquelles pathologiques de l'agent infectieux lui-même. De cette manière, le système immunitaire est prêt à préparer une réponse immunitaire secondaire avec une protection forte et immédiate en cas de rencontre future de la version pathogène du micro-organisme [10].

1.8 Détection du soi et du non soi

Le système immunitaire doit être capable de différencier les cellules du soi de celles du non soi. C'est à dire que le système immunitaire ne doit pas s'attaquer aux cellules du corps.

1.8.1 La sélection positive

Pour que les cellules T soient capables de se lier aux complexes du CMH, elles sont soumises à une *sélection positive*. Dans ce processus, les cellules du thymus présentent de courts fragments de protéines, appelées *peptides*, sur leurs propres molécules du CMH de classe I et de classe II, permettant ainsi aux cellules T immatures de se lier. Si les TCR sont incapables de se lier, les cellules T subiront un type d'apoptose (mort cellulaire programmée). Si, toutefois, le TCR d'une cellule T se lie avec succès aux complexes CMH des cellules thymiques, cette dernière reçoit des signaux de survie et est donc sélectionnée positivement. En outre, ce processus de sélection positive détermine également si une cellule T deviendra une cellule T CD8⁺ ou une cellule T CD4⁺. En résumé, le processus de sélection positive conduit à la survie de lymphocytes T CD8⁺ et CD4⁺ matures capables de reconnaître les complexes du CMH [14].

1.8.2 La sélection négative

Le but de la sélection négative est de fournir une tolérance pour les cellules du soi. Elle exprime la capacité du système immunitaire à détecter des antigènes inconnus sans réagir

aux cellules du soi.

Au cours de la génération des cellules T, les récepteurs sont fabriqués selon un processus de réarrangement génétique pseudo-aléatoire. Ensuite, ils subissent un processus de censure dans le thymus, appelé *sélection négative*. Là, les cellules T qui réagissent contre les auto-protéines sont détruites ; ainsi, seuls ceux qui ne se lient pas à leurs propres protéines sont autorisés à quitter le thymus. Ces cellules T matures circulent ensuite dans tout le corps pour remplir des fonctions immunologiques et protéger le corps contre les antigènes étrangers [1].

1.9 La théorie des réseaux immunitaires ou idiotypiques

En 1974, Jerne a proposé une théorie du réseau immunitaire qui suggère que le système immunitaire est capable d'obtenir une mémoire immunologique grâce à l'existence d'un réseau de cellules B se renforçant mutuellement. Les cellules B non seulement se stimulent mais suppriment également les cellules connectées afin de réguler la sur-stimulation des cellules B afin de maintenir une mémoire stable. Les paratopes d'une cellule B ont la capacité de s'aligner contre les idiotopes d'une autre cellule B. La liaison entre idiotopes et paratopes a pour effet de stimuler les cellules B, qui forment le réseau immunitaire appelé **réseaux idiotypiques** [9].

1.10 La théorie du danger

L'idée centrale de la théorie du danger est que le système immunitaire ne répond pas au non-soi mais au danger. Ainsi, tout comme les théories soi/non soi, elle soutient fondamentalement le besoin de discrimination. Cependant, elle diffère dans ce à quoi réagit le système. En effet, au lieu de réagir à l'étranger, le système immunitaire réagit au danger. Cette théorie découle de l'observation selon laquelle il n'est pas nécessaire d'attaquer tout ce qui est étranger. Dans cette théorie, le danger est mesuré par les dommages aux cellules indiqués par les signaux de détresse qui sont envoyés lorsque les cellules meurent d'une mort

non naturelle (par opposition à la mort cellulaire programmée ou apoptose) [1].

1.11 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons introduit les principaux concepts d'un système immunitaire biologique et nous avons pu constater que ce dernier est extrêmement compliqué et semble régler précisément le problème de la détection et de l'élimination des infections.

Nous synthétisons qu'un système immunitaire biologique est composé de plusieurs éléments travaillant ensemble en parallèle et de manière coopérative assurant ainsi son bon fonctionnement. Nous pensons qu'il fournit un très bon exemple de système de traitement de l'information distribué, que nous pouvons étudier pour concevoir de meilleurs systèmes d'adaptation artificiels, appelés *systèmes immunitaires artificiels*.

Dans le prochain chapitre, nous allons donc présenter les systèmes immunitaires artificiels, leurs approches et quelques travaux connexes dans ce domaine.

Chapitre 2

Systeme immunitaire artificiel : Travaux et approches connexes

2.1 Introduction

Le système immunitaire naturel protège le corps humain des envahisseurs étrangers appelés antigènes (bactéries et virus) en produisant des cellules protectrices appropriées.

C'est un système très complexe comprenant plusieurs composants. C'est pourquoi il est considéré comme étant une excellente source d'inspiration pour développer des techniques intelligentes de résolution de problèmes. Il existe quelques modèles de calcul basés sur des principes immunologiques. Cependant, la plupart de ces modèles informatiques ont imité des composants fonctionnels du système immunitaire.

Dans ce chapitre, nous allons présenter :

- les systèmes immunitaires artificiels ;
- les différents algorithmes immunitaires ;
- les agents et les systèmes multi-agents ;
- des travaux sur les systèmes immunitaires artificiels ;
- une étude comparative entre ces méthodes.

2.2 Les systèmes immunitaires artificiels

Les systèmes immunitaires artificiels (SIA) ont vu le jour dans les années 1990 en tant que nouvelle branche de l'intelligence informatique. Le SIA imite le système immunitaire naturel doté de méthodologies sophistiquées et de capacités permettant de créer des algorithmes de calcul pouvant résoudre efficacement les problèmes d'ingénierie [25].

2.2.1 Définition d'un système immunitaire artificiel

Selon Dasgupta : "*Le système immunitaire artificiel est la composition de méthodologies intelligentes inspirées par le système immunitaire naturel afin de résoudre des problèmes du monde réel*".[8]

Les systèmes immunitaires artificiels (SIA) sont une branche du calcul bio-inspiré se concentrant sur de nombreux aspects des systèmes immunitaires. Le développement des SIA peut être considéré comme ayant deux domaines cibles : la fourniture de solutions aux problèmes d'ingénierie par l'adoption de concepts inspirés du système immunitaire biologique ; et la fourniture de modèles et de simulations permettant d'étudier les théories du système immunitaire.[19]

2.3 Les algorithmes immunitaires

Un certain nombre de modèles SIA existent et ils sont utilisés dans *la reconnaissance des formes, la détection des anomalies, l'optimisation, la sécurité informatique* et diverses autres applications explorées par les chercheurs. dans le domaine des sciences et de l'ingénierie. Parmi les divers mécanismes du système immunitaire biologique qui sont explorés sous forme de SIA : *la sélection négative, le modèle de réseau immunitaire et la sélection clonale*. [7]

Parmi les algorithmes immunitaires existants nous citons :

2.3.1 Algorithme de sélection clonale

L'algorithme de *sélection clonale* s'inspire de la théorie de la *sélection clonale de l'immunité acquise*. La théorie de la sélection clonale a été proposée pour rendre compte du comportement et des capacités des anticorps dans le système immunitaire acquis. S'inspirant des principes de la théorie de l'évolution de la sélection naturelle darwinienne, la théorie propose que les antigènes sélectionnent les lymphocytes (lymphocytes B et T). Lorsqu'un lymphocyte est sélectionné et se lie à un déterminant antigénique, la cellule prolifère en faisant des milliers de copies d'elle-même et se différencie en deux types de cellules (cellules à plasma et à mémoire). Les cellules plasmiques ont une courte durée de vie et produisent de grandes quantités de molécules d'anticorps, tandis que les cellules à mémoire vivent longtemps chez l'hôte, anticipant la reconnaissance future du même déterminant (voir chapitre 2).

La théorie suggère que, à partir d'un répertoire initial de cellules immunitaires générales, le système est capable de se modifier lui-même (composition et densité des cellules et de leurs récepteurs) en réponse à l'expérience de l'environnement. Grâce à un processus aveugle de sélection et à la variation accumulée à grande échelle de plusieurs milliards de cellules, le système immunitaire acquis est capable d'obtenir les informations nécessaires pour protéger l'organisme des dangers pathogènes spécifiques de l'environnement. Il suggère également que le système doit anticiper (deviner) l'agent pathogène auquel il sera exposé et qu'il doit être exposé à l'agent pathogène pouvant nuire à l'organisme avant qu'il puisse obtenir les informations nécessaires pour se défendre.

Les principes de traitement de l'information de la théorie de la sélection clonale décrivent une stratégie d'apprentissage générale. Cette stratégie implique une population d'unités d'information adaptatives (représentant chacune une solution-problème ou un composant) soumises à un processus de sélection concurrentiel, qui, combiné à la duplication et à la variation résultantes, améliore en définitive l'adaptation des unités d'information à leur environnement [4].

Le modèle général implique la sélection d'anticorps (solutions candidates) en fonction de l'affinité, soit par correspondance avec un profil antigénique, soit par l'évaluation d'un profil par une fonction de coût. Les anticorps sélectionnés sont soumis à un clonage proportionnel à l'affinité et l'hypermutation des clones inversement proportionnelle à l'affinité des clones. L'ensemble clonal résultant entre en compétition avec la population d'anticorps existante pour devenir membre de la prochaine génération. De plus, les membres de la population de faible affinité sont remplacés par des anticorps générés de manière aléatoire. La variante de reconnaissance de modèle de l'algorithme comprend la maintenance d'un ensemble de solutions de mémoire qui, dans son ensemble, représente une solution au problème [4].

2.3.2 Algorithme de sélection négative

L'algorithme de sélection négative s'inspire du comportement de discrimination du soi et du non-soi observé dans le système immunitaire acquis. Un aspect intéressant de ce processus est qu'il est responsable de la gestion d'une population de cellules immunitaires qui ne sélectionnent pas les tissus du corps, en particulier il ne crée pas de cellules immunitaires auto-réactives connues sous le nom d'auto-immunité. Ce problème est connu sous le nom de «*discrimination du soi et non-soi*» et implique la préparation et le maintien en cours d'un répertoire de cellules immunitaires telles qu'aucune d'entre elles ne soit auto-immune. Ceci est réalisé par un processus de sélection négative qui sélectionne et élimine les cellules qui sont auto-réactives pendant la création et la prolifération de cellules. Ce processus a été observé dans la préparation de lymphocytes T, dont les versions naïves sont maturées à l'aide d'un processus de sélection positif et négatif dans le thymus (voir chapitre 2).

Les principes de traitement de l'information du processus de discrimination du soi par la sélection négative sont ceux d'une anomalie et de systèmes de détection de changement qui modélisent l'anticipation de la variation par rapport à ce que l'on sait. Le principe est obtenu en construisant un modèle de données de changements, d'anomalies ou de données inconnues (non normales ou du non soi) en générant des modèles ne correspondant pas à un corpus existant de modèles disponibles (du soi ou normaux). Le modèle non normal préparé

est ensuite utilisé pour surveiller les données normales existantes ou les flux de nouvelles données en recherchant des correspondances avec les modèles non normaux [4].

2.3.3 Algorithme du réseau immunitaire artificiel

Cet algorithme s'inspire de la théorie du réseau immunitaire qui propose que l'anticorps (à la fois libre et lié à la surface) possède des idiotopes (caractéristiques de la surface) auxquels les récepteurs d'un autre anticorps peuvent se lier. À la suite des interactions entre récepteurs, le répertoire devient dynamique et les récepteurs s'inhibent et s'excitent continuellement dans des réseaux de régulation complexes (chaînes de récepteurs). La théorie suggère que le processus de sélection clonale peut être déclenché par les idiotopes d'autres cellules et molécules immunes, en plus des caractéristiques de surface de l'agent pathogène, et que le processus de maturation s'applique à la fois aux récepteurs eux-mêmes et aux idiotopes qu'ils exposent [9].

La théorie du réseau immunitaire présente des propriétés intéressantes de traitement des informations de maintenance et de signalisation des ressources. Les paradigmes classiques de sélection clonale et de sélection négative intègrent l'apprentissage accumulé et filtré du système immunitaire acquis, tandis que la théorie du réseau immunitaire propose un ordre de complexité supplémentaire entre les cellules et les molécules en cours de sélection. En plus des cellules qui interagissent directement avec l'agent pathogène, il existe des cellules qui interagissent avec ces cellules réactives et avec l'agent pathogène indirectement, par couches successives.

L'objectif du processus de réseau immunitaire est de préparer un répertoire de détecteurs de motifs discrets pour un domaine problématique donné, dans lequel des cellules plus performantes suppriment les cellules de faible affinité (similaires) dans le réseau. Ce principe est réalisé grâce à un processus interactif d'exposition de la population à une information externe à laquelle elle répond avec une réponse de sélection clonale et une méta-dynamique interne des réponses intra-population qui stabilise les réponses de la population aux stimuli externes [4].

2.3.4 Algorithmes inspirés de la théorie du danger

Contrairement aux approches de sélection négatives traditionnelles qui surveillent la présence explicite de l'intrus, les systèmes inspirés par la théorie du danger pourraient être alertés par le comportement anormal de l'intrus (voir chapitre 2). Un tel système de détection d'intrusion surveillerait les signes de «danger» ces derniers diffèrent selon l'application.

Le principal algorithme dérivé de la théorie du danger qui a été développé est *l'algorithme de cellule dendritique*. Il s'inspire de la théorie du danger du système immunitaire, et plus particulièrement du rôle et de la fonction des cellules dendritiques [9].

L'objectif de l'algorithme en matière de traitement de l'information est de préparer un ensemble de cellules dendritiques matures (prototypes) fournissant des informations spécifiques au contexte sur la manière de classer les modèles d'entrée normaux et anormaux. Ceci est réalisé comme un système de trois processus asynchrones de [9] :

1. migration des cellules immatures suffisamment stimulées,
2. promotion des cellules migrées en statut semi-mature (sans danger) ou mature (danger) en fonction de leur réponse accumulée,
3. marquage des profils observés sûr ou dangereux en fonction de la composition de la sous-population de cellules qui répondent à chaque modèle.

2.4 Agents et systèmes multi-agents

Depuis leur apparition dans les années 80, les systèmes multi-agents ont été considérés comme des «sociétés d'agents», c'est-à-dire un ensemble d'agents qui interagissent pour coordonner leur comportement et coopèrent souvent pour atteindre un objectif commun. Les systèmes multi-agents ont été particulièrement étudiés au niveau micro, c'est-à-dire au niveau des états d'un agent et de la relation entre ces états et son comportement global. [11]

2.4.1 Définition de l'agent

Les systèmes multi-agents traitent le regroupement de plusieurs entités indépendantes, ou des agents, ainsi que la gestion de leur comportement dans leur environnement. [28] Il existe plusieurs définitions pour les agents. Nous avons choisi les suivantes :

- La définition de Ferber : *"Un agent est une entité autonome, réelle ou abstraite, capable d'agir sur elle-même et sur son environnement, et qui, dans un univers multi-agents, peut communiquer avec d'autres agents, et dont le comportement est la conséquence de ses observations, de ses connaissances et des interactions avec les autres agents."* (Ferber 1995)
- Ou encore celle de Nwana et Ndumu : *" un composant logiciel et/ou matériel capable d'agir avec précision afin d'accomplir des tâches pour le compte de son utilisateur"*. (Nwana et Ndumu 1997)

2.4.2 Types d'agents

Selon leur capacité à raisonner, on peut distinguer trois types d'agents différents :

1. **Agent réactif** : ce type d'agent réagit aux événements externes provenant de son environnement, on dit qu'il agit selon le schéma de stimulus/réaction.[12] Ne possédant aucune représentation explicite de son environnement ni des autres agents, individuellement, les agents réactifs sont considérés peu intelligents mais agissant en groupe de grand nombre, ils peuvent résoudre des problèmes complexes.
2. **Agent proactif** : un agent proactif est un agent qui agit en fonction d'un but qu'il s'est fixé, il a donc un comportement orienté objectif. [12] Ces agents ne sont pas forcément intelligents mais ils choisissent leurs actions selon les objectifs et les missions qu'ils doivent accomplir.
3. **Agent cognitif** : l'agent cognitif est considéré comme étant le plus intelligent et le plus ambitieux. Il possède une représentation symbolique de son environnement et des autres agents. Il a la capacité de raisonner, de coopérer et de négocier. Ce type

d'agent peut tenir compte de l'historique de son environnement et de ses actions afin de les améliorer dans le futur. [12]

2.4.3 Définition d'un système multi-agents

Un système multi-agents (SMA) est un système constitué d'un ensemble d'agents organisés, qui communiquent et interagissent dans un environnement commun dans le but de réaliser un objectif global.

Chaque SMA comporte essentiellement les éléments suivants :

1. **Un environnement** : l'espace dans lequel les agents interagissent.
2. **Un ensemble d'objets situés** : ces objets se trouvent dans l'environnement et possède une position donnée à chaque instant donné.
3. **Un ensemble d'agents** : ce sont les entités actives du système.
4. **Un ensemble de relations** : qui relie les objets et les agents.
5. **Un ensemble d'opérations** : ce sont généralement les actions que peuvent effectuer les agents sur les objets ou l'environnement telles que la perception, la manipulation ou la transformation.
6. **Un ensemble d'opérateurs** : utilisés pour effectuer ces opérations.

2.5 Les travaux proposés sur les systèmes immunitaires artificiels

Les systèmes immunitaires artificiels (SIA) présentent de nombreuses fonctionnalités intéressantes pour la résolution de différents types de problèmes. Ils ont déjà été appliqués à la robotique, au contrôle adaptatif, à l'optimisation, aux réseaux de communication, à la fouille de données, à la classification optimale et aux systèmes multi-agents. [2]

Nous citons dans cette partie quelques travaux qui ont été menés sur les systèmes immunitaires artificiels, basés sur des systèmes multi-agents où sur d'autres approches.

2.5.1 Un système immunitaire artificiel en tant que système d'aide à la décision multi-agents

Le système immunitaire naturel est considéré comme un système de traitement de l'information hautement décentralisé, capable de générer des réponses appropriées afin de fournir une protection maximale contre les antigènes étrangers. Les chercheurs ont donc examiné divers mécanismes de reconnaissance et de réponse du système immunitaire afin de développer un système d'aide à la décision adaptatif extrêmement parallèle.

Dasgupta [6] a proposé un cadre général pour la construction d'un système intelligent d'aide à la décision basé agents s'inspirant des principes immunologiques.

Le système immunitaire artificiel (SIA) proposé est un système multi-agents dans lequel la fonction et la puissance de traitement de différents types d'agents varient. Ce système d'agent basé sur l'immunité a les trois propriétés attrayantes de celles des autres agents autonomes : mobilité, adaptabilité et collaboration.

2.5.1.1 L'architecture du système

Les agents immunitaires peuvent interagir librement dans l'environnement avec d'autres agents. La mobilité donne aux agents la possibilité de se déplacer dans l'environnement pour explorer ou surveiller la situation. Ils peuvent se reconnaître mutuellement et reconnaître leurs activités et produire une réponse spécifique. Un tel agent peut apprendre et s'adapter dynamiquement à son environnement. En collaboration avec d'autres agents, ils peuvent effectuer certaines tâches de prise de décision.

Les types d'agents utilisés et leurs portées sont :

- **Monitoring agents** : (*ou agents de surveillance*) ces agents sont vigilants et interagissent avec l'environnement avec une intention spécifique. Ils peuvent être générés lors de la surveillance de l'état de l'environnement pour détecter des modifications

telles que des dysfonctionnements, des défaillances, des anomalies, des écarts, etc.

- **Action agents** : (*ou agents d'action*) ils participent à la prise de décision (déterminent les agents à activer) ou exécutent des tâches spécifiques en fonction de leur propre agenda.
- **Communicator agents** : (*ou agents de communication*) ils servent de supports de messages ou de négociateurs afin de maintenir une liaison entre les autres agents. Ils correspondent à des lymphokines sécrétées par les cellules T dans le système immunitaire naturel.
- **Helper agents** : (*ou agents auxiliaires*) peuvent être activés par des agents de surveillance ou par des agents d'action via des agents de communication. Une fois activés, ils signalent l'état de l'environnement à l'utilisateur final ou affichent le rapport de décision.
- **Killer agents** : (*ou agents tueurs*) ces agents sont supposés prendre des mesures extrêmes comme éteindre le système, arrêter un processus ou tirer un missile. Ils peuvent être activés par plusieurs agents (par co-stimulation) par le biais d'agents communicateurs en cas de danger réel.
- **Suppressor agents** : (*ou agents supprimeurs*) peuvent être activés par des agents d'action par l'intermédiaire d'agents communicateurs, mais ils suppriment généralement toute action ultérieure susceptible d'être prise par d'autres agents. Ils peuvent empêcher toute action due à un faux positif lors des étapes ultérieures du processus de prise de décision.

2.5.1.2 Les modes d'opération du système

Le système peut activer un ensemble d'agents approprié en fonction de l'environnement actuel, peut évaluer la situation et prendre certaines mesures dans le cadre du processus de prise de décision.

En conséquence, ce système multi-agents a trois modes de fonctionnement différents :

1. **Mode de détection** : le système multi-agents surveille les sources d'informations de

l'environnement et est principalement impliqué pour identifier certains événements.

2. **Mode de reconnaissance** : lorsque les agents de communication sont activés, le système est en mode de reconnaissance et prend une décision. Par exemple, la décision peut indiquer si le changement d'environnement est un bruit ou un changement opérationnel et, en conséquence, d'autres agents sont activés.
3. **Mode de réponse** : le système prend les mesures appropriées en activant des types spécifiques d'agents, tels que des agents tueurs, des agents supprimeurs et des agents auxiliaires.

La plupart du temps, les agents de surveillance naviguent dans l'environnement (ou vérifient l'état des paramètres du processus) et le système est en *mode de détection*. Si certaines situations se présentent et sont détectées, le système passe en *mode de reconnaissance* afin de comprendre l'événement et de prendre une décision. Dans certaines situations, il prend une décision en tenant compte non seulement du rôle prévu de l'agent, mais aussi du contexte de la situation en consultant d'autres agents. Une fois la décision prise, il passe en *mode réponse* où des actions spécifiques sont effectuées.

La figure 2.1 montre les modules fonctionnels du SIA proposé. Il comprend trois modules principaux : le schéma de communication d'agent, le mécanisme de contrôle d'agent et les stratégies de réponse / décision. La conception des agents nécessite une connaissance de l'environnement

2.5.1.3 Exemples d'utilisations possibles d'un tel système

Les exemples d'applications pouvant exploiter ce genre de système peuvent inclure le contrôle de processus industriels, la gestion de portefeuille financier, le commerce électronique, la sécurité des réseaux de communication, les systèmes de surveillance des patients, etc.

Dans ce travail, l'auteur a exploité les propriétés des systèmes multi-agents qui sont assez similaires à celles des systèmes immunitaires dans le but de produire un système d'aide à la décision.

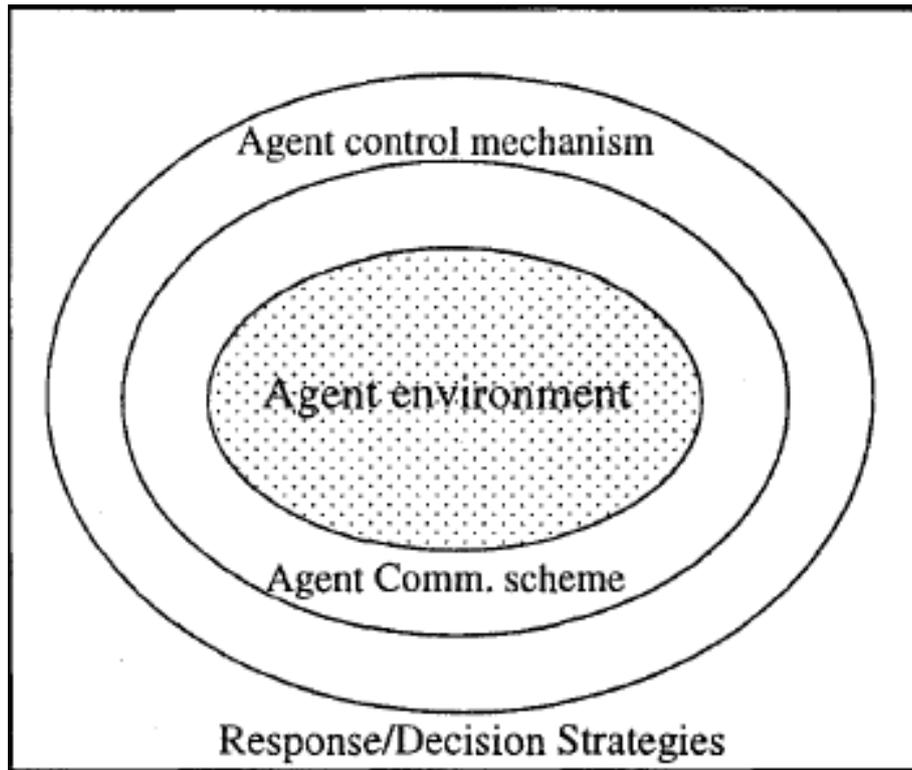


FIGURE 2.1 – Modules fonctionnels de l’architecture SIA proposée.[6]

2.5.2 Modèle multi-agents intelligent basé sur un système immunitaire artificiel et son application à un problème de détection de mines

Les systèmes multi-agents ont certaines caractéristiques en commun avec le système immunitaire et offrent la possibilité d’appliquer les méthodologies du système immunitaire.

S.Sathyanath et al, 2002[20] ont proposé un modèle multi-agents intelligent basé sur le système immunitaire artificiel pour la détection des mines. Leur objectif était de développer une architecture multi-agents intelligente basée sur la biologie. Par conséquent, ils ont appliqué le système immunitaire artificiel aux systèmes multi-agents. Le résultat de la recherche est un modèle générique multi-agents intelligent basé sur un système immunitaire artificiel, appelé *AISIMAM : Artificial Immune System based Intelligent Multi Agent Model*. Le modèle établit une analogie entre le système immunitaire et les méthodologies des agents. Il

applique les principes du système immunitaire aux agents pour atteindre un objectif global de manière distribuée. AISIMAM est appliqué au problème de détection et de diffusion de mines, une application spécifique expérimentée pour prouver le modèle. Et ils ont pu prouver que ce modèle pouvait bien résoudre le problème avec succès.

2.5.2.1 Description de l'architecture du modèle

Le modèle définit les cellules du non-soi (antigènes) et les cellules du soi (cellules B et T) comme deux agents présentant des caractéristiques et des objectifs différents. Les deux types d'agents dans le AISIMAM sont :

- Les antigènes sont modélisés comme des agents du non-soi (NAG).
- Les lymphocytes ou cellules du soi correspondent aux agents du soi (SAG).

Ils ont défini l'environnement comme une matrice dans laquelle fonctionnent les groupes NAG et les groupes SAG.

Ils ont supposé qu'il existait un vecteur d'information pour chaque agent du non-soi (NAG) : Cela peut représenter une perturbation dans un processus, un dysfonctionnement ou un virus dans un réseau informatique en fonction de l'application. Les vecteurs d'information correspondent aux *épitopes* de l'antigène. De même, chaque agent du soi (SAG) a un vecteur d'information qui définit les auto-objectifs. Les vecteurs d'information correspondent aux récepteurs des lymphocytes.

Les vecteurs d'information et les caractéristiques des agents du soi et non-soi diffèrent les uns des autres. Ceci est similaire aux structures des épitopes de l'antigène et des paratopes des lymphocytes. En d'autres termes, les agents réalisent des actions ou des objectifs individuels déterminés par la fonction de générateur d'actions et l'objectif global est constitué des actions coordonnées des différents SAG. L'action individuelle de l'agent correspond au changement de forme du récepteur dans une cellule B et les actions coordonnées correspondent à un groupe de cellules B tuant l'antigène

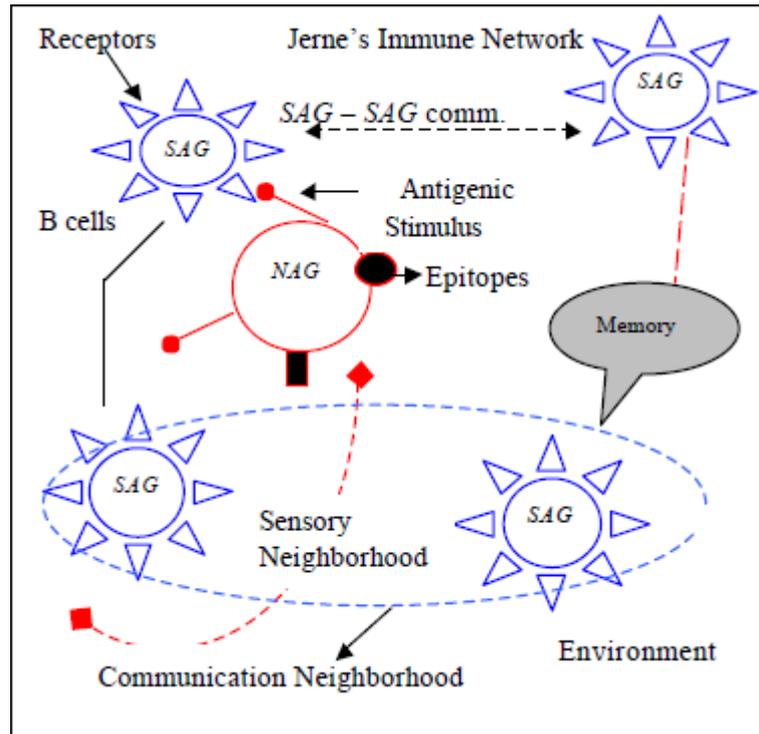


FIGURE 2.2 – Représentation d’AISIMAM - Un modèle multi-agents intelligent basé sur AIS.[20]

2.5.2.2 Les étapes de traitement

Le modèle d’agent décrit cinq étapes de traitement :

1. **La reconnaissance des formes :** En reconnaissance des formes, les SAG reconnaissent la présence de l’antigène par *la fonction de stimulation* et identifient les NAG par une *fonction d’identification*.
2. **Le processus de relier :** Le modèle définit une *fonction d’affinité* qui calcule une valeur d’affinité entre les actions des agents du soi et du non-soi. Le calcul d’affinité dans les agents est similaire à l’affinité entre l’épitope de l’antigène et le récepteur de l’anticorps. Par exemple, la fonction d’affinité pourrait être une métrique de distance telle que la distance euclidienne.
3. **Le processus d’activation :** Afin d’imiter le système immunitaire (SI), dans le processus d’activation, ils ont choisi les valeurs d’affinité supérieures à un seuil d’activation défini. Le seuil d’activation aidera les agents à déterminer les actions à plus

haute affinité, appelées actions matures, plus proches de l'objectif souhaité.

4. **Le processus de post-activation** : Le processus de post-activation implique le clonage. Une partie de ces agents clonés se différencient en agents de mémoire. Les autres clones deviennent des agents plasmatiques qui créent des actions d'affinité supérieure par le biais de la fonction de générateur d'actions.
5. **Le post-traitement** : Le post-traitement implique la réponse primaire et secondaire de la mémoire immunitaire, qui est également incluse dans le modèle.

La représentation générale de l'AIMMAM est illustrée dans la figure 2.2.

2.5.2.3 Application de l'AIMMAM à un problème de détection de mines

Pour vérifier expérimentalement l'architecture, AIMMAM est appliqué à un problème spécifique. Le problème mis en œuvre est la détection et la diffusion des mines. L'expérience est simulée dans MATLAB.

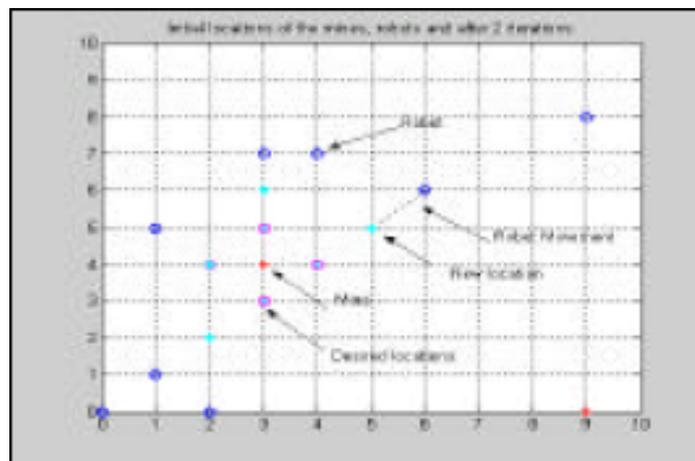


FIGURE 2.3 – Les emplacements des mines et des robots après 2 itérations.[20]

Ce travail dessine un modèle générique appelé AIMMAM basé sur un système immunitaire artificiel appliqué à un système multi-agents intelligent. Une application pour le modèle est simulée. Le problème de détection et de diffusion de mines est expérimenté et les résultats montrent que le système AIMMAM est un succès. La motivation de cette application est qu'à l'avenir, la détection des mines peut être effectuée efficacement en déployant des robots

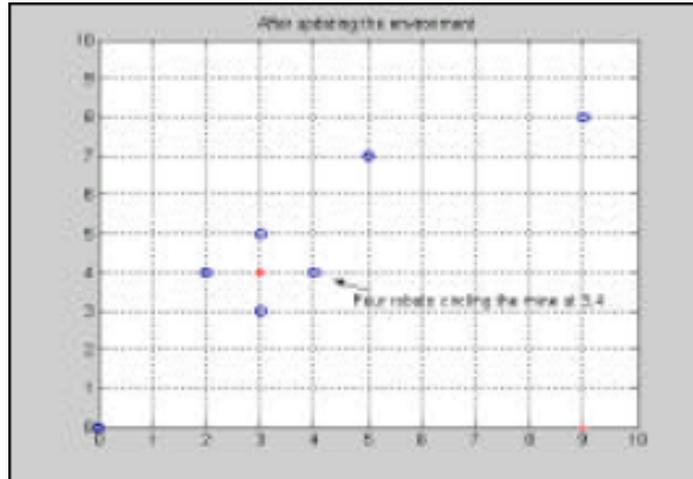


FIGURE 2.4 – Quatre robots ont encerclé une mine après trois itérations.[20]

mobiles disposant de suffisamment d’intelligence, de communication et de coordination pour détecter et diffuser les mines.

2.5.3 Approche d’optimisation des systèmes immunitaires artificiels pour la reconfiguration d’un système de distribution multi-objectif

Afin d’optimiser leurs actifs, les entreprises de distribution d’électricité recherchent différentes techniques pour améliorer le fonctionnement du système et ses différentes variables, telles que les niveaux de tension, les pertes d’énergie actives, etc. La plupart d’entre elles ont pour objectif de minimiser les pertes de puissance ; Un outil disponible pour ce faire est la *reconfiguration du système de distribution*.

F. R. Alonso et al, 2015[2] on proposé un algorithme multi-objectif permettant de réduire les pertes de puissance tout en améliorant l’indice de fiabilité à l’aide de la technique du système immunitaire artificiel, appliquant des principes de la théorie des graphes pour améliorer les performances de calcul et les règles de dominance de Pareto. L’algorithme proposé est testé sur un système exemple, sur un système de test à 14 bus et sur le circuit d’alimentation réel de l’Administrateur National (ANDE)[CBO-01 23-kV feeder].

2.5.3.1 Les approches utilisées

Ce système vise à résoudre le problème multi-objectif de la reconfiguration d'un système de distribution en utilisant :

- L'approche des systèmes immunitaires artificiels (SIA) : Cet outil d'optimisation imite le système immunitaire humain avec ses modèles de reconnaissance, sa mémoire et ses fonctionnalités d'apprentissage adaptatif.
- Le front de Pareto non dominant : Pour un problème d'optimisation multiobjectif non trivial, il n'y a pas de solution unique qui optimise simultanément tous les objectifs. Selon le concept de dominance de Pareto, une solution x_1 domine la solution x_2 lorsque les deux conditions suivantes sont satisfaites :

1. La solution x_1 n'est pas pire que x_2 pour n'importe quel objectif :

$$f_i(x_1) \leq f_i(x_2), \forall i \in \{1, \dots, k\} \quad (2.1)$$

2. La solution x_1 est strictement meilleure que x_2 pour au moins un objectif :

$$f_i(x_1) < f_i(x_2), \forall i \in \{1, \dots, M\} \quad (2.2)$$

- La théorie des graphes : en particulier *l'algorithme de Prim*, en raison de sa capacité à générer des arbres de recouvrement minimaux au cours du processus évolutif. L'algorithme de Prim trouve dans un graphe connecté non orienté, un arbre couvrant minimal. Par conséquent, il est capable de trouver un sous-ensemble des arêtes formant un arbre incluant tous les sommets du graphe initial, sans aucune boucle, où le poids total des arêtes de l'arbre est le minimum possible. L'algorithme augmente continuellement la taille d'un arbre en commençant par un arbre composé d'un seul sommet, jusqu'à couvrir tous les sommets.

2.5.3.2 La description du système :

Ce travail repose sur l'utilisation de 3 concepts principaux : *L'algorithme de la sélection conale*, *la dominance de Pareto* et *l'algorithme de Prim*.

Le réseau de distribution électrique peut être représenté par des graphes connectés. Chaque 2 secteurs (noeuds) sont inter-connectés par un *switch* (commutateur).

La population initiale : La création de la population initiale consiste à combiner N éléments binaires dont les positions respectives sont associées à un commutateur spécifique, c'est-à-dire que chaque individu est codé comme suit :

$$X = [x_1, x_2, x_3, \dots, x_n]^T \quad (2.3)$$

Où x_i représente l'état du commutateur (0 ou 1).

Le principe de l'algorithme de la sélection clonale utilisé (voir schéma 2.5) :

- La génération de la population initiale en utilisant l'algorithme de Prim.
- Le tri des individus (anticorps) en fonction de leur affinité, qui est déterminée après l'évaluation de la condition physique (règles de Pareto) pour chaque anticorps. Aux anticorps présentant des violations de tension sont affectées des valeurs d'affinité suffisamment petites.
- La création d'un ensemble d'anticorps de haute affinité.
- Dans l'étape suivante, chaque anticorps sélectionné est cloné proportionnellement à son affinité.
- La population de clones est soumise à un schéma d'hypermutation.
- Les calculs de flux de puissance et de perte sont évalués pour chaque clone et ces résultats sont triés (par affinité).
- Si le clone est meilleur que l'anticorps d'origine, il est remplacé par ce clone, sinon l'anticorps est maintenu.

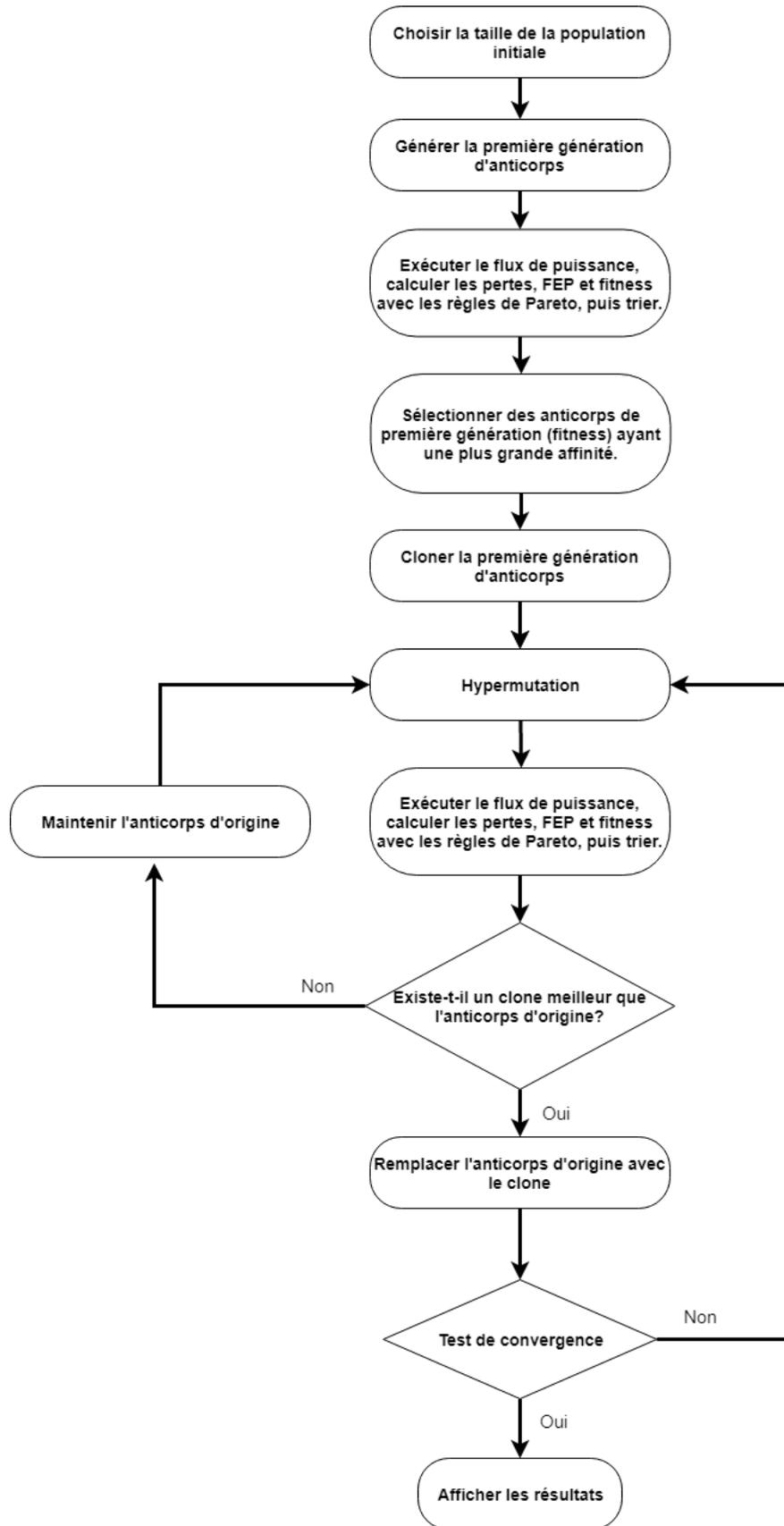


FIGURE 2.5 – L’organigramme du système immunitaire artificiel

- Le critère d'arrêt est le nombre d'itérations maximal.

2.5.4 Simulation du système immunitaire à l'aide d'un modèle de système adaptatif complexe

Les simulateurs de système immunitaire artificiels visent le domaine de la génération d'hypothèses et du prototypage d'expériences. Cette classe de systèmes peut aider à concevoir une intervention thérapeutique rationnelle et à comprendre le processus de la maladie.

Les algorithmes évolutifs et les automates cellulaires sont deux approches informatiques permettant de modéliser des systèmes adaptatifs complexes.

Antonio Grilo et al, 2002 [13] ont proposé un simulateur de système immunitaire qui utilise un automate cellulaire pour modéliser l'environnement physique ainsi qu'un algorithme génétique évolutif pour parvenir à l'adaptation et à la sélection. Le codage génétique des agents compris dans le génotype est un ensemble de règles qui expriment le comportement. De plus, un agent comprend un ensemble d'opérateurs qui utilisent le code génétique pour interagir avec d'autres agents et sites physiques.

Les deux axes abordés par ce système sont : la modélisation de chaque individu indépendant ; et la modélisation d'un environnement artificiel, capable de fournir un retour d'information et de favoriser l'interaction.

Les individus sont modélisés à l'aide d'entités autonomes, appelées agents, capables d'interagir avec le système ainsi qu'avec d'autres agents. L'interaction peut être directe entre agents, ou indirecte, en utilisant l'environnement comme plate-forme. Chaque entité possède un ensemble de règles particulier qui détermine ses mécanismes d'interaction externes, ou son comportement. Ces règles sont codées dans chaque gène du chromosome de l'agent. Par conséquent, un gène est un contrôleur d'état partiel, où des règles de type SI-ALORS ou autre peuvent spécifier le comportement. Chaque gène peut conserver une règle de format différente, ainsi que d'autres données, telles que les conditions dans lesquelles la règle doit être appliquée.

En résumé, le système présente une architecture hybride permettant la modélisation

de systèmes impliquant plusieurs agents hétérogènes, répartis physiquement sur un réseau constitué d'éléments dissemblables. Les agents sont des dispositifs autonomes, contenant un chromosome dont la longueur peut changer dynamiquement, et un ensemble d'opérateurs exprimant un comportement basé sur un ensemble de règles encapsulées dans toute la structure du gène. Une collection d'opérateurs interprète les règles génétiques et peut également utiliser des informations externes, qu'elles soient saisies d'informations externes présentées par l'environnement ou par d'autres agents.

Un algorithme génétique est utilisé pour optimiser le grand nombre de paramètres du système immunitaire artificiel modélisé.

Les résultats ont montré comment le comportement complexe et émergent peut être le résultat des interactions entre les agents du système immunitaire. Il a été affirmé que le modèle possède une mémoire antigénique, l'une des principales caractéristiques d'un système immunitaire réel.

Le système a également été soumis à une infection à VIH-I qui s'est transformée en SIDA, avec des tendances similaires à celles observées dans des conditions réelles.

2.6 Étude comparative des travaux proposés

Afin de pouvoir proposer notre propre approche, nous avons effectué une étude comparative des travaux et approches étudiés dans le tableau ci-dessous 2.1. Les métriques sur lesquelles nous nous sommes basés sont :

1. **L'approche utilisée** : l'approche ou les approches utilisées pour la réalisation du travail.
2. **Simulation et test** : la vérification du programme développé avec une simulation ou un test dans le monde réel.
3. **Mobilité** : la mobilité des entités constituant le système développé.
4. **Coopération** : la coopération et la communication entre les entités composant le système développé.

5. **Prédiction** : la capacité du programme développé à prédire les actions futures.

	Un SIA en tant que système d'aide à la décision multi-agents	Modèle multi-agents intelligent basé sur un SIA et son application à un problème de détection de mines	Approche d'optimisation des SIAs pour la reconfiguration d'un système de distribution multi-objectif	Simulation du système immunitaire à l'aide d'un modèle de système adaptatif complexe
Approche utilisée	SIA et SMA	SIA et SMA	SIA (selection clonale) et Pareto et Prim	SIA et SMA et Automate cellulaire et Algorithme génétique
Simulation et test	✗	✓	✓	✓
Mobilité	✓	✓	✗	✓
Coopération	✓	✓	✗	✓
Prédiction	✓	✗	✗	✓

TABLE 2.1 – Tableau de comparaison entre les travaux étudiés

2.7 Conclusion

Nous avons présenté dans ce deuxième chapitre les systèmes immunitaires artificiels, leurs algorithmes, les systèmes multi-agents et quelques travaux menés dans ce domaines que nous avons comparé à la fin.

Dans le prochain chapitre, nous allons proposer notre propre conception et expliquer les étapes et les outils utilisés pour sa réalisation.

Chapitre 3

Conception du système

3.1 Introduction

Le système immunitaire biologique est l'armée de défense naturelle qui protège notre corps de tout système étranger, il est donc très important de comprendre son fonctionnement et d'analyser le comportement de ses composantes.

Dans ce chapitre, nous allons proposer un système de simulation du SIB afin d'étudier les interactions et le comportement des cellules immunitaires lors d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), comment ce virus affecte le SIB et les étapes par lesquelles il passe pour aboutir au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA).

Nous allons donc présenter dans ce chapitre l'architecture générale de notre système de simulation ainsi que sa conception détaillée.

3.2 L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Le VIH est un virus qui attaque certaines cellules du système immunitaire qui constitue le système de défense naturel de notre corps contre les différentes maladies. Le virus a pour cible un type de globules blancs : les cellules T auxiliaires, encore appelées lymphocytes T CD4.

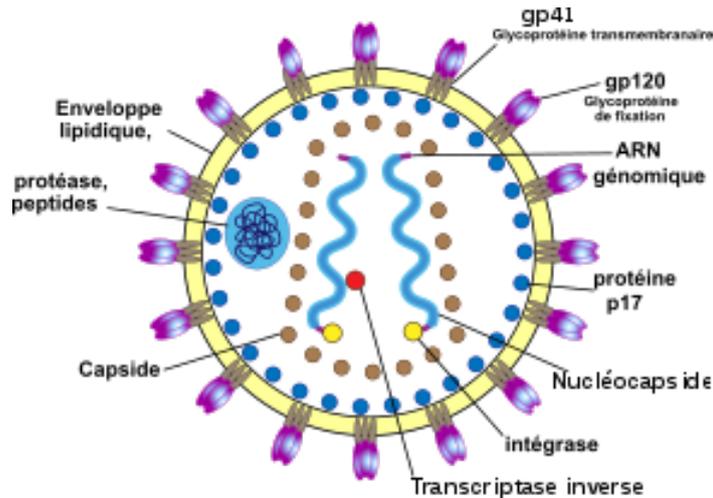


FIGURE 3.1 – Le virus de l’immunodéficience humaine VIH [27]

Ces cellules vitales ont pour rôle de coordonner le SIB permettant aux différentes cellules immunitaires d’accomplir leurs fonctions protectrices de l’organisme contre les infections. En utilisant ces cellules, le VIH diminue leur nombre et cause un affaiblissement du SIB[26].

3.2.1 Définition du VIH

Le virus de l’immunodéficience humaine (VIH) ou virus du SIDA est un rétrovirus : un virus ayant pour matériel génétique un ARN. Il infecte les cellules du système immunitaire (LT CD4) pour se reproduire.

Le VIH est constitué d’une enveloppe protectrice appelée enveloppe virale, d’un core viral ou nucléocapside et des informations génétiques ou génome. L’enveloppe virale est constituée de deux couches lipidiques et de deux types de glycoprotéines : la gp120 qui interagit avec les récepteurs des LT CD4 et la gp41. La capside contient le génome du virus : il est constitué de deux copies identiques d’ARN permettant au virus de se répliquer. Trois enzymes sont aussi nécessaires à la réplication : la transcriptase inverse, l’intégrase et la protéase (Figure3.1).

3.2.2 Les étapes de l’infection par le VIH

L’envahissement du corps humain par le VIH passe essentiellement par quatre phases :[16]

1. **Phase 1** : cette première phase commence lorsque le virus franchit la première ligne de défense et entre dans le corps. Il s'attaque aux cellules du système immunitaire, essentiellement les LT CD4 car les récepteurs sur sa surface et sur celle du virus sont compatibles leur permettant de fusionner et de ce fait d'intégrer la cellule cible. Une fois à l'intérieur de la cellule, le virus transforme son ARN en ADN, l'intègre avec celui de la cellule, la modifiant ainsi pour que cette dernière fabrique des morceaux de virus. En une journée, les cellules fabriquent des milliards de copies de ce virus. Durant cette première phase, les symptômes, comme la fièvre et la fatigue, sont souvent confondus avec ceux d'une grippe et l'invasion n'est pas encore détectée.
2. **Phase 2** : phase asymptomatique durant laquelle les globules blancs commencent à attaquer le virus. La réplication du VIH agressé commence donc à diminuer. Cette phase dure en moyenne de 7 à 8 ans, et les défenses immunitaires restent fonctionnelles.
3. **Phase 3** : lorsque le système immunitaire s'est épuisé à défendre le corps et à attaquer le VIH, ce virus prend le dessus. Les cellules T CD4 infectées sont soit détruites par le virus, soit elles s'auto-détruisent après la réplication, leur nombre diminue considérablement et le système immunitaire s'effondre.
4. **Phase 4** : lors de cette étape, la personne infectée tombe malade et développe le SIDA (Syndrome de L'immunodéficience Acquisée). C'est à ce stade que les maladies opportunistes, comme la tuberculose par exemple, profitent de la faiblesse du système immunitaire et peuvent même causer le décès du malade.

3.3 Conception globale du système

Le système immunitaire biologique est l'ensemble des entités permettant la protection du corps humain contre tout type d'entités pathogènes menaçant son bon fonctionnement (figure 3.2).

Nous avons donc pensé à concevoir un système immunitaire artificiel (figure 3.3) simulant

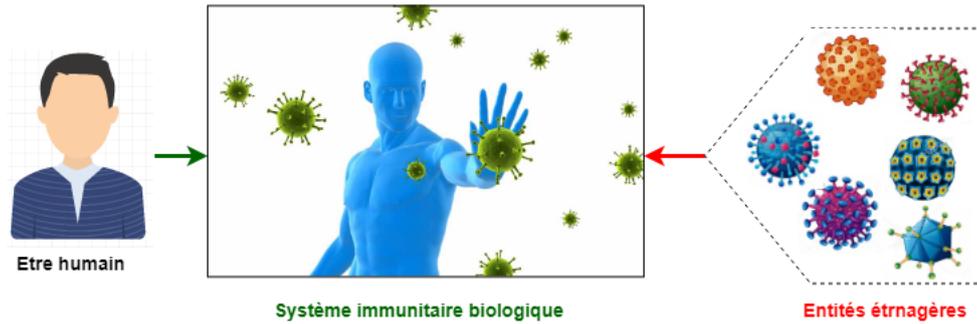


FIGURE 3.2 – Le SIB, un mur de protection contre les entités pathogènes.

le comportement du SIB en cas d'infection d'un malade par le VIH. Ceci nous permettra de visualiser l'infection et la réaction du système immunitaire, d'étudier et comprendre le comportement de chaque entité entrant dans cette réaction et de trouver des solutions possibles afin de minimiser les réplifications de ce virus à l'intérieur des cellules.

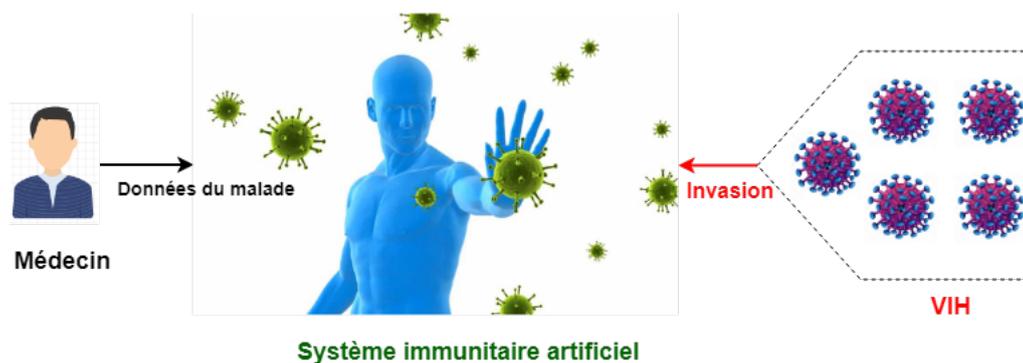


FIGURE 3.3 – Le SIA, un mur de protection contre les entités pathogènes.

Le système immunitaire biologique est un système distribué et très complexe, comptant plusieurs composantes qui coopèrent entre elles afin de réaliser un objectif commun : la protection du soi des entités étrangères. Pour simuler son fonctionnement, nous avons opté pour une conception basée agents, vu la similarité entre le système multi-agents et le système immunitaire.

L'architecture globale du système proposé est présentée en couches comme le montre la figure 3.4.

L'architecture en couches permet à chacune d'entre elles de réaliser une tâche individuelle bien précise ainsi que de communiquer et coopérer avec d'autres couches afin d'atteindre un objectif global commun. Nous pouvons distinguer 3 couches :

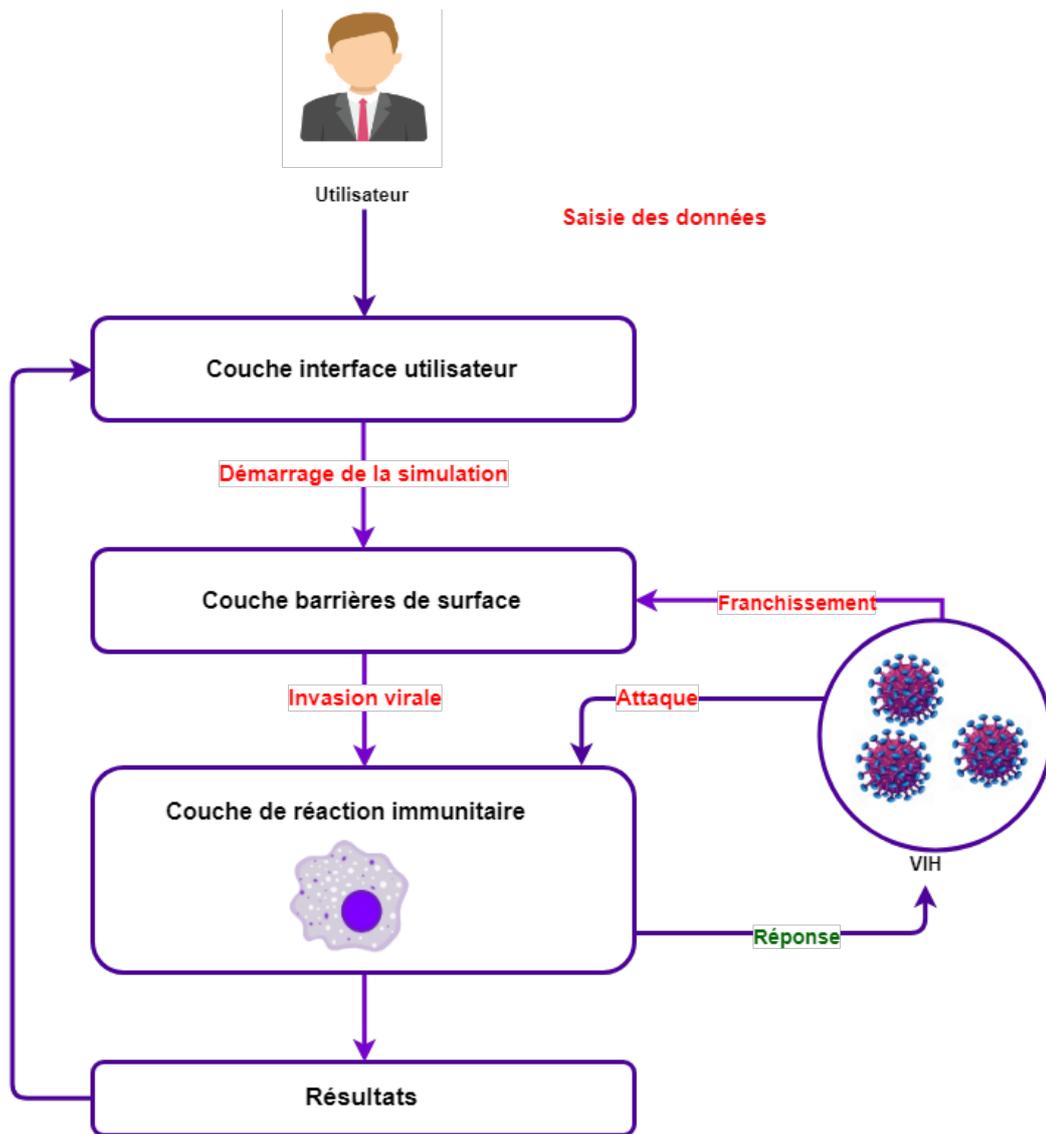


FIGURE 3.4 – L'architecture globale du système

1. **Couche interface utilisateur** : elle permet à l'utilisateur d'interagir avec le système et de communiquer des informations à la couche suivante.
2. **Couche barrières de surface** : cette couche représente la première ligne de défense du système immunitaire. Elle protège l'organisme des entités étrangères le menaçant de l'extérieur.
3. **Couche de traitement immunitaire** : c'est dans cette couche que l'infection, son développement et son traitement se font. Elle intervient dans le cas où la couche précédente a été franchie et elle correspond aux cellules immunitaires dans un SIB.

3.3.1 Le fonctionnement du système

La figure suivante 3.5 illustre le fonctionnement général du système :

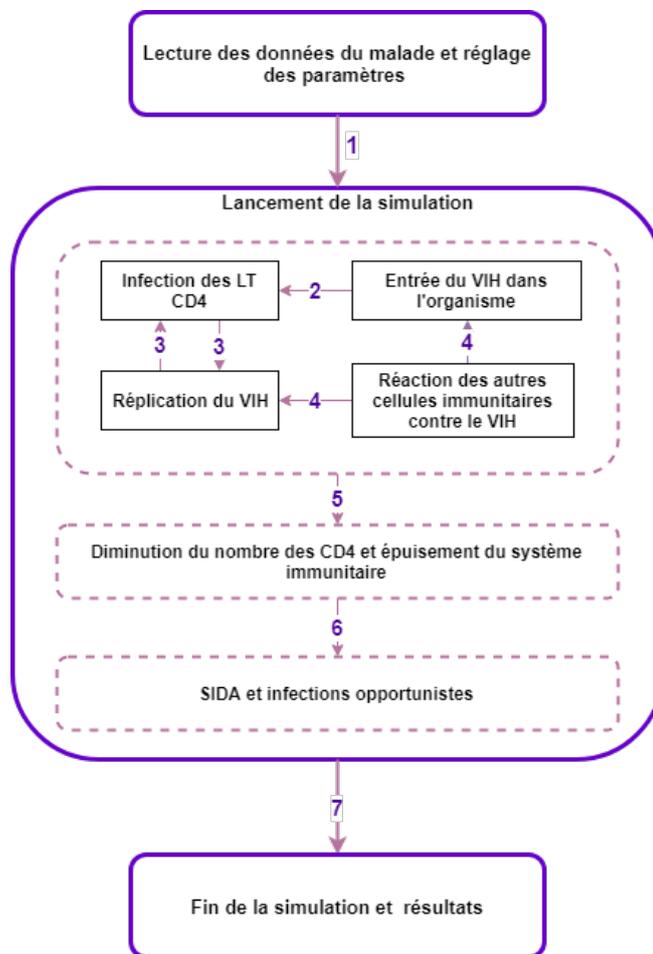


FIGURE 3.5 – Le fonctionnement général du système

- Premièrement, le médecin saisit les données d'un malade pour assurer une bonne simulation du cas étudié.
- Ensuite, il lance la simulation, la barrière de surface est franchie.
- L'organisme est donc envahi par le VIH, ce dernier franchit la barrière de surface et se dirige vers les cellules LT CD4.
- Chaque cellule CD4 infectée par le virus commence à en fabriquer des copies et s'affaiblit.
- Les autres cellules immunitaire attaquent le VIH et le tuent.

La diagramme de séquence présenté dans la figure 3.6 montre un scénario d'infection par

le VIH.

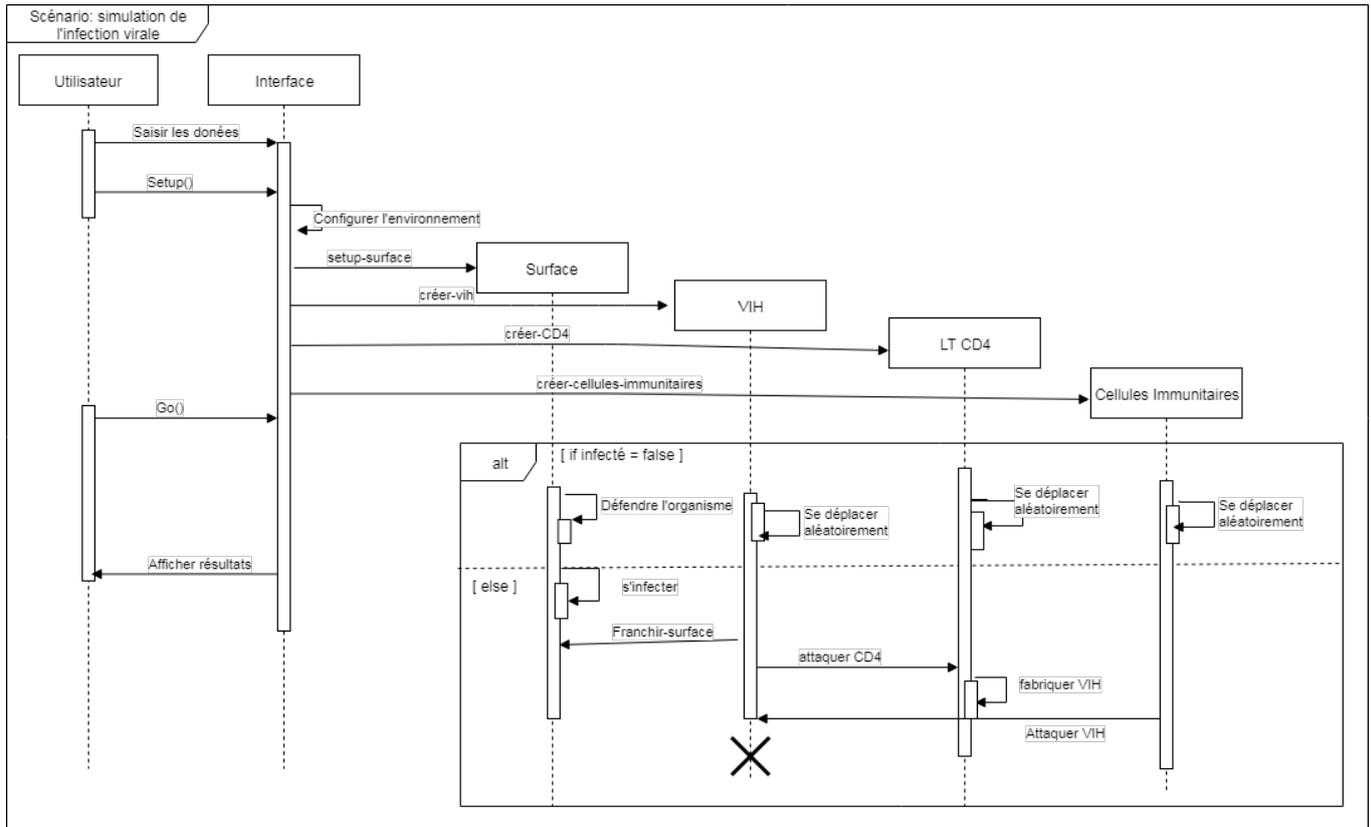


FIGURE 3.6 – Un diagramme de séquence expliquant le fonctionnement général du système

Une fois un certain taux de cellules LT CD4 atteint, le système immunitaire s'épuise et d'autres infections opportunistes envahissent le corps (Stade du SIDA).

Tout au long de la simulation, un graphe affiche les taux des cellules immunitaires et du virus.

3.4 Conception détaillée du système

L'architecture détaillée du système proposé est présentée dans la figure 3.7 suivante.

3.4.1 Description des agents

Nous décrivons les différents agents utilisés dans notre conception :

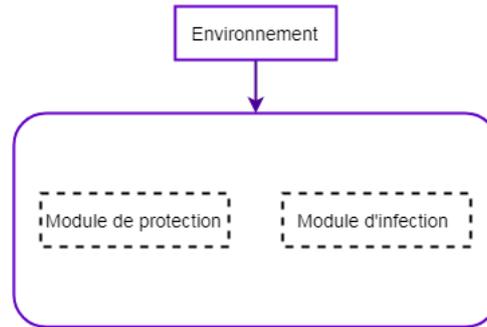


FIGURE 3.8 – L’architecture des agents de surface

3.4.1.1 Agents de surface

Ces agents sont des agents réactifs. Ils représentent la première ligne de défense contre les entités étrangères. Ils protègent le corps d’une infection par le VIH sauf dans le cas d’une transmission par un des modes de transmission de ce virus (figure 3.8).

3.4.1.2 Agents VIH

Ces agents sont des agents réactifs représentant le virus qui, une fois à l’intérieur de l’organisme, attaque les agents LT CD4 et se réplique grâce à eux (figure 3.9).

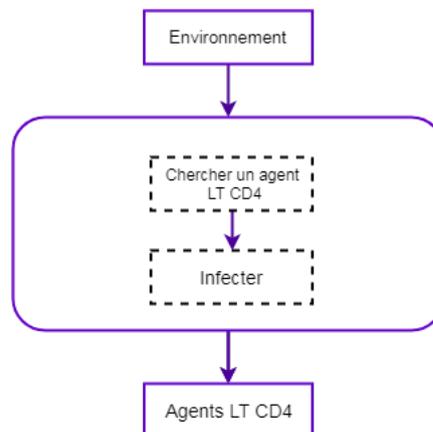


FIGURE 3.9 – L’architecture des agents VIH

3.4.1.3 Agents LT CD4

Ce sont des agents réactifs, les cibles du virus. Dès qu’ils sont infectés, ils commencent à le reproduire et s’affaiblissent et meurent.

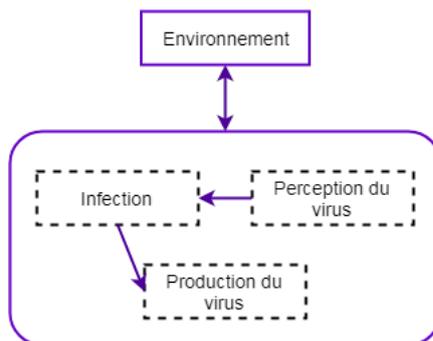


FIGURE 3.10 – L’architecture des agents LT CD4

3.4.1.4 Agents immunitaires

Le reste des agents représentent d’autres types de cellules immunitaires comme les macrophages par exemple qui réagissent contre les entités étrangères qui pénètrent l’organisme. Ce sont aussi des agents réactifs, ils détectent le virus et l’attaquent.

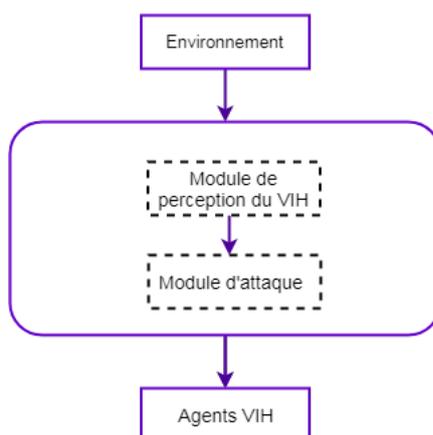


FIGURE 3.11 – L’architecture des agents cellules immunitaires

3.5 Conclusion

Les phénomènes naturels sont en général très compliqués, difficiles à expliquer et à étudier. Il existe plusieurs outils de modélisation de tels systèmes.

Dans ce chapitre nous avons proposé une approche de modélisation à base d’agents pour la simulation du comportement du système immunitaire lors d’une infection par le VIH. Nous avons décrit le système proposé et expliqué son fonctionnement.

Dans le prochain chapitre, nous décrirons la phase d'implémentation de notre système, les démarches suivies et les outils utilisés.

Chapitre 4

Implémentation du système

4.1 Introduction

Nous avons présenté dans le chapitre précédent notre approche ainsi que les détails de notre système et de ses différents composants.

Dans ce chapitre d'implémentation, nous allons présenter l'environnement et les outils utilisés pour la réalisation de ce système.

4.2 Outil de développement

L'outil principal que nous avons utilisé pour développer notre système est l'environnement Netlogo.

4.2.1 L'environnement Netlogo

Netlogo a été développé par l'université Northwestern et financé par la National Science Foundation. Il a été conçu et rédigé par Uri Wilensky, directeur de l'université de Northwestern. Il est utilisé dans l'enseignement et dans le domaine professionnel.

NetLogo est un langage de programmation et un environnement de modélisation pour le développement de systèmes multi-agents. Il est utilisé par plusieurs dizaines de milliers



FIGURE 4.1 – Le logo de l'environnement Netlogo

d'étudiants, d'enseignants et de chercheurs dans le monde entier et il est particulièrement adapté à la modélisation de systèmes complexes.

Son interface principale, représentée par la figure 4.3, est composée de :

1. L'onglet "Interface" : contient l'interface graphique de l'application et l'environnement de simulation. Tout se passe sur cet onglet.
2. L'onglet "Info" : doit contenir toutes les informations nécessaires concernant le modèle développé : une description du modèle, comment ce modèle fonctionne, comment utiliser son interface, ce que l'utilisateur doit remarquer lors de son exécution, certaines extensions possibles du modèle ...
3. L'onglet "Code" : cet espace est dédié au code source.
4. L'ajout, suppression ou modification d'un composant à l'interface : la possibilité d'ajouter des boutons des barres de défilement (sliders), des champs de texte, des graphes ... etc

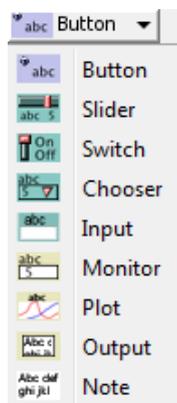


FIGURE 4.2 – Le logo de l'environnement Netlogo

5. L'environnement de simulation : c'est ici que les agents se créent, se déplacent et interagissent.
6. C'est dans cet espace que les composants de l'interface graphique peuvent être ajoutés (comme les boutons ou les graphes).
7. Le centre de commandes : se trouve en bas de la fenêtre à l'onglet Interface. Il permet d'envoyer des instructions à "l'observateur" ou à d'autres agents.

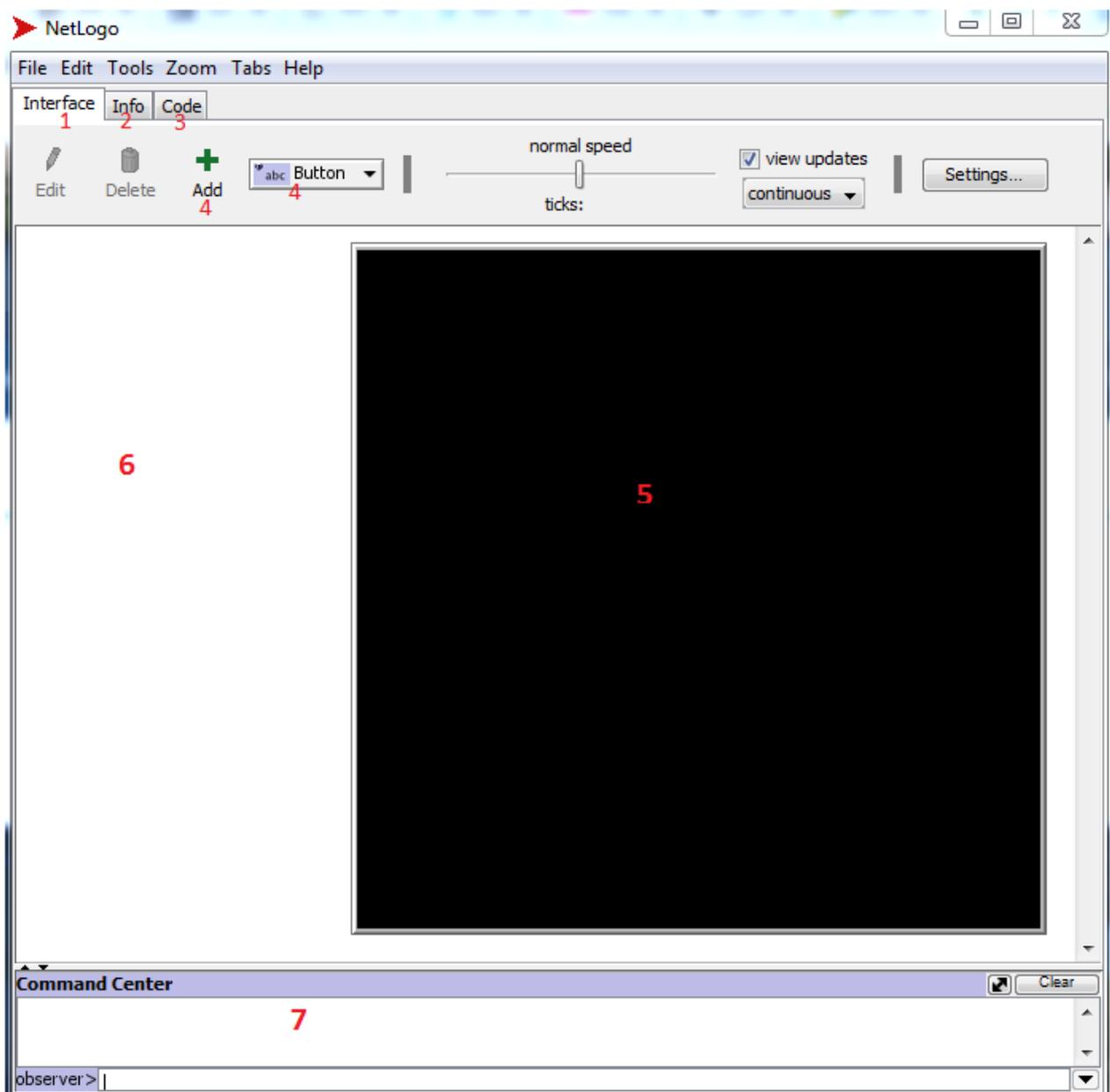


FIGURE 4.3 – L'interface principale de Netlogo

4.2.2 Le concept Agent dans Netlogo

Netlogo est constitué d'un ensemble d'agents qui peuvent suivre des instructions. Les activités des différents agents s'exécutent simultanément.

Il existe 4 types d'agents dans Netlogo :

1. **Tortue (Turtle)** : les tortues sont des agents qui peuvent se déplacer dans l'environnement. L'environnement est en deux ou trois dimensions (2D ou 3D) et est divisé en une grille de patches.
2. **Cellule (Patch)** : une cellule est un agent qui ne peut pas se déplacer, représentant un carré du sol sur lequel les tortues peuvent se situer et se déplacer. L'ensemble des cellules (la grille) forme l'environnement.
3. **Lien (Link)** : c'est l'agent qui permet de connecter deux tortues. Les liens n'ont pas de coordonnées. Chaque lien a deux extrémités et chaque extrémité est une tortue. Si l'une des tortues meurt, le lien meurt aussi.
4. **Observateur (Observer)** : regarde de l'extérieur les autres agents (n'est pas situé dans l'environnement) et leur donne des instructions.

4.3 Implémentation et réalisation du système

Dans cette section, nous allons décrire les éléments de notre implémentation.

4.3.1 Description du système

Pour réaliser ce système, nous avons utilisé un environnement de simulation de 120x100 (figure 4.4) dans lequel les agents se déplacent et interagissent. Une grande partie de cet environnement (100x100) représente 10^{-1} mm³ de sang (milieu intérieur). Le milieu extérieur est représenté par la partie restante (20x100).

Les acteurs de cette simulation sont représentés par 4 catégories différentes d'agents. Trois de type "turtle" et un de type "patch".

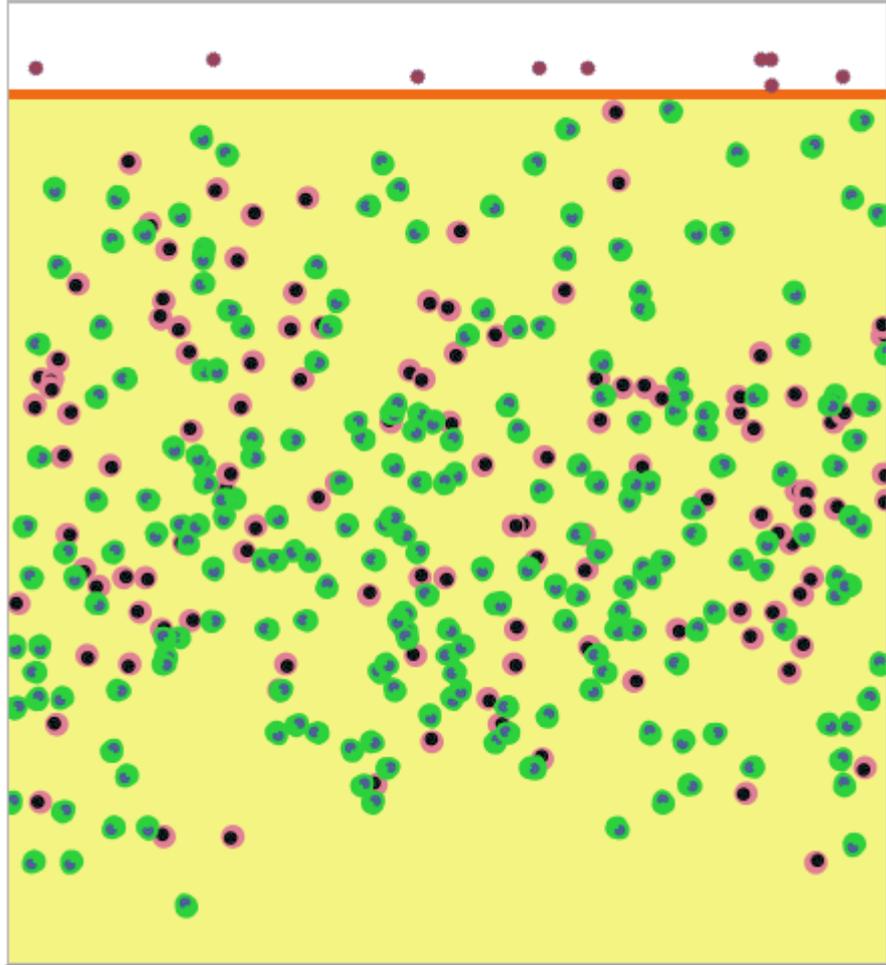


FIGURE 4.4 – L'environnement de simulation

Pour différencier les 3 types de tortues, nous avons créé 3 "breed" : les tortues *tcd4s*, *cellules-immunitaires* et *vihs*. Chacune ayant des formes et des comportements différents.

breed [tcd4s tcd4] ; les cellules T CD4

breed [cellules-immunitaires cellule-immunitaire] ; les autres
cellules immunitaires

breed [vihs vih] ; les virions VIH

1. **Agent VIH** : cet agent de type tortue (turtle) a la forme présentée dans la figure 4.5 et se déplace dans l'environnement en suivant un certain nombre de règles :

— **SI pas d'infection ALORS** l'agent "vih" se déplace à l'extérieur de façon aléatoire.

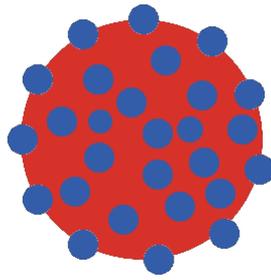


FIGURE 4.5 – Agent VIH

- **SI infection ALORS** l'agent "vih" franchit la barrière de défense à un point d'entrée aléatoire.
- **SI barrière franchie ALORS** l'agent "vih" se dirige vers un des agents "LT CD4".
- **SI agent "LT CD4" rencontré ALORS** l'agent "vih" l'infecte avec une probabilité d'*infectivité*.
- **SI encerclé par n cellules immunitaires ALORS** l'agent "vih" meurt.

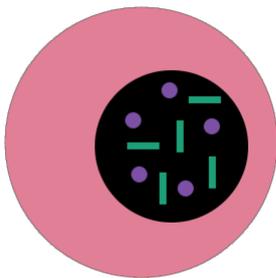


FIGURE 4.6 – Agent LT CD4 sain

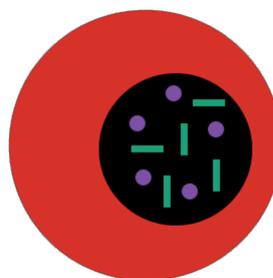


FIGURE 4.7 – Agent LT CD4 infecté

2. **Agent LT CD4** : c'est un agent tortue, ayant pour forme (figure ??). Cet agent suit les règles suivantes :
 - **SI pas d'infection ALORS** l'agent se déplace de façon aléatoire.
 - **SI durée de vie épuisée ALORS** l'agent "LT CD4" meurt.
 - **SI attaqué par un vih ALORS** l'agent "LT CD4" est infecté avec une probabilité donnée, il change de couleur (voir figure 4.8) et sa durée de vie diminue.
 - **SI infecté ALORS** l'agent "LT CD4" reproduit le virus.
3. **Agent Cellule immunitaire** : c'est un agent tortue qui a la forme montrée dans la figure figure 4.8. Il fonctionne selon les règles suivantes :

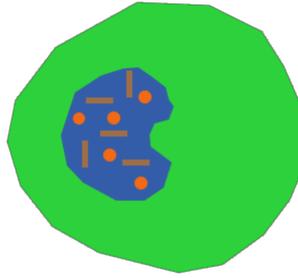


FIGURE 4.8 – Agent cellule immunitaire

- **SI pas d'infection ALORS** l'agent se déplace de façon aléatoire.
- **SI infection ALORS** l'agent "cellule immunitaire" se dirige vers un agent "vih" pour l'attaquer.



FIGURE 4.9 – Agents barrière de surface

FIGURE 4.10 – Agent B.S. infecté

FIGURE 4.11 – Point d'entrée des virus

4. **Agent barrière de surface** : la quatrième catégorie d'agent utilisée est de type "patch", représentée sous forme d'une ligne séparant le milieu intérieur du milieu extérieur (figure 4.9). La seule règle que suit cet agent est :

- **SI infection ALORS** un de ces agents change de couleur (figure 4.10) et crée un point d'entrée pour les virus (figure 4.11).

4.3.2 Interface du système

Au lancement du programme, l'interface de notre système se présente comme suit (figure 4.12) :

- Le bouton "Setup" : c'est un bouton qui fait appel à la procédure "setup" et qui l'exécute une seule fois. Cette procédure sert à actualiser l'environnement de la simulation et à remettre à zéro le compteur de temps pour reprendre une nouvelle simulation.

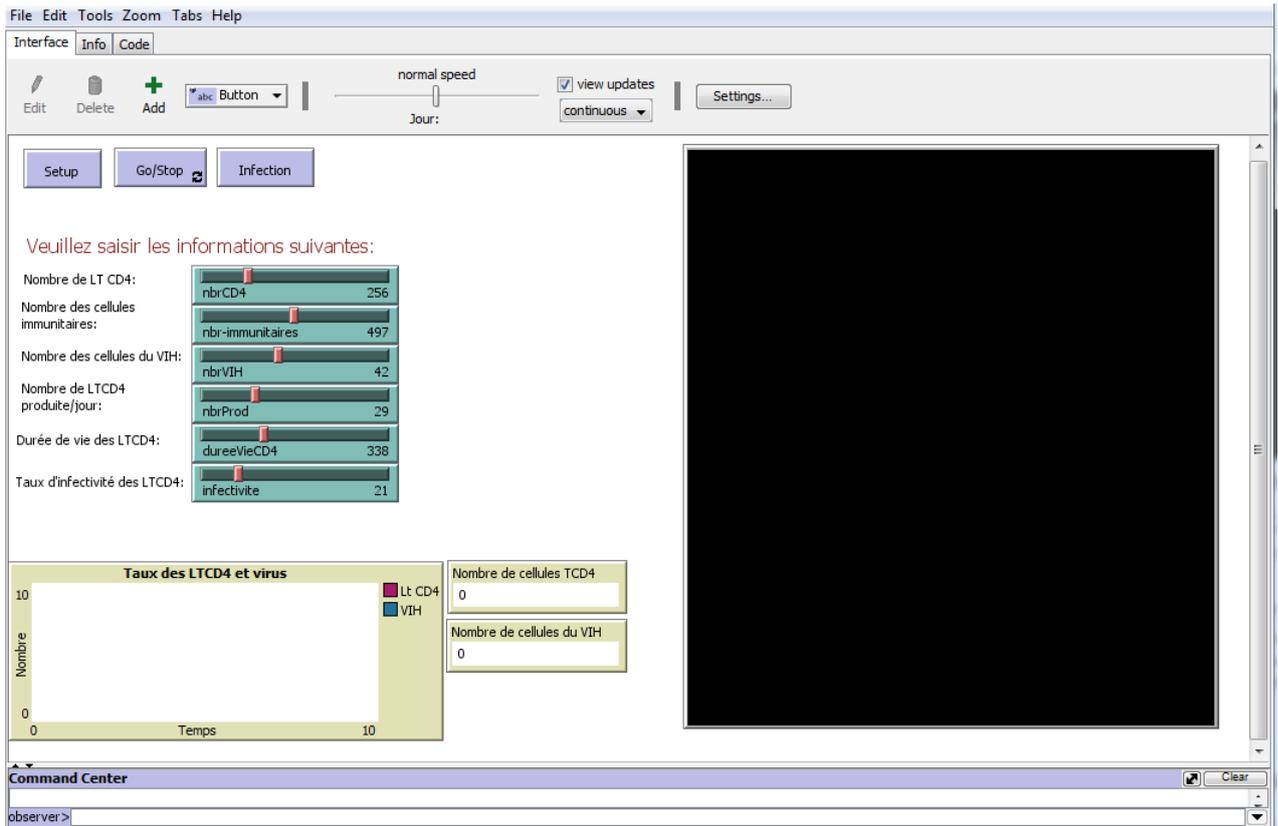


FIGURE 4.12 – L'interface du système

- Le bouton "Go" : ce bouton exécute la procédure "go" à l'infini. Elle permet de démarrer la simulation où chaque agent se déplace selon les règles qui lui sont attribuées.
- Le bouton "Infection" : Ce bouton fait appel à la procédure "infecter" qui déclenche une infection virale.
- Les champs de saisie des informations : permettent à l'utilisateur de saisir les données du patient afin d'assurer une simulation spécifique au cas étudié.
- Le graphe : il affichera les taux des cellules LT CD4 ainsi que celui du VIH en temps réel durant toute la simulation.

4.4 Résultats

Pour analyser les résultats obtenus, nous allons faire l'étude de plusieurs scénarios. En pratique, le taux plasmatique normal des cellules LT CD4 est de 500 à 1500 éléments par mm^3 et celui des leucocytes (cellules immunitaires) est de 4000-10000 par mm^3 .

4.4.1 L'évolution des LT CD4 sans infection

Le taux des cellules LT CD4 dans le sang reste stable en l'absence d'infection et varie d'une personne à une autre car il dépend de la quantité de cellules produites par jour et de sa durée de vie que nous allons supposer constantes.

Dans notre cas, nous considérons que :

- la durée de vie d'un LT CD4 = 143 jours,
- le nombre de CD4 produites par jour = 7,
- la probabilité d'infectivité = 0 (pas d'infection),
- concernant le nombre initial des CD4, nous allons démarrer la simulation avec des états initiaux différents (100, 500, 1200, 1500) et analyser les résultats.

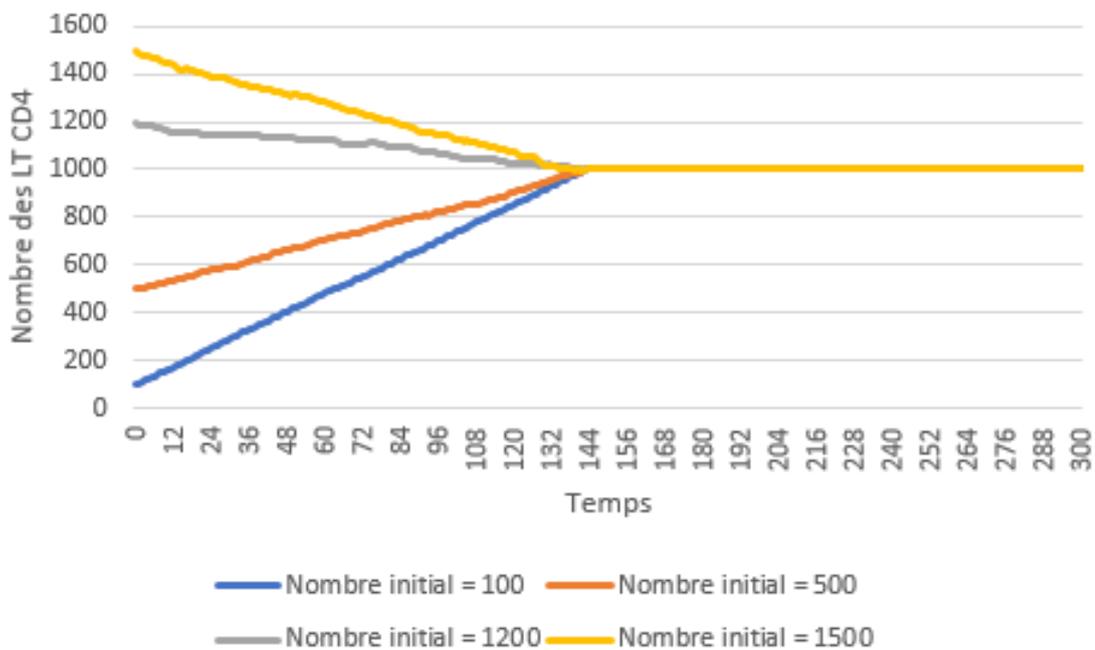


FIGURE 4.13 – L'évolution des cellules LT CD4 sans infection

On peut remarquer dans la figure 4.13 que le nombre de cellules LTCD4 converge toujours vers 1000 et se stabilise à ce niveau quelque soit leur nombre initial.

4.4.2 L'évolution des LT CD4 et du VIH

Dans cette section, nous allons étudier et comparer l'évolution du taux des cellules LT CD4 et du VIH lors d'une infection selon 3 scénarios différents.

Pour simplifier, nous considérons que notre environnement représente 10^{-1} mm³ de sang. Le taux normal de cellules LT CD4 est donc de 50 à 150, et celui des leucocytes de 400 à 1000.

4.4.2.1 Scénario 1 :

La configuration initiale est la suivante :

- Nombre de CD4 initial : 51
- Nombre des autres cellules immunitaires : 800
- Nombre de VIH initial : 36
- Nombre de LTCD4 produits par jour : 6
- Durée de vie d'un LTCD4 : 30 jours
- Taux d'infectivité des LTCD4 : 30%

Le résultat de l'évolution du nombre de LT CD4 et du virus est représenté dans la figure 4.14

4.4.2.2 Scénario 2 :

La configuration initiale est la suivante :

- Nombre de CD4 initial : 51
- Nombre des autres cellules immunitaires : 800
- Nombre de VIH initial : 36
- Nombre de LTCD4 produits par jour : 6
- Durée de vie d'un LTCD4 : 30 jours

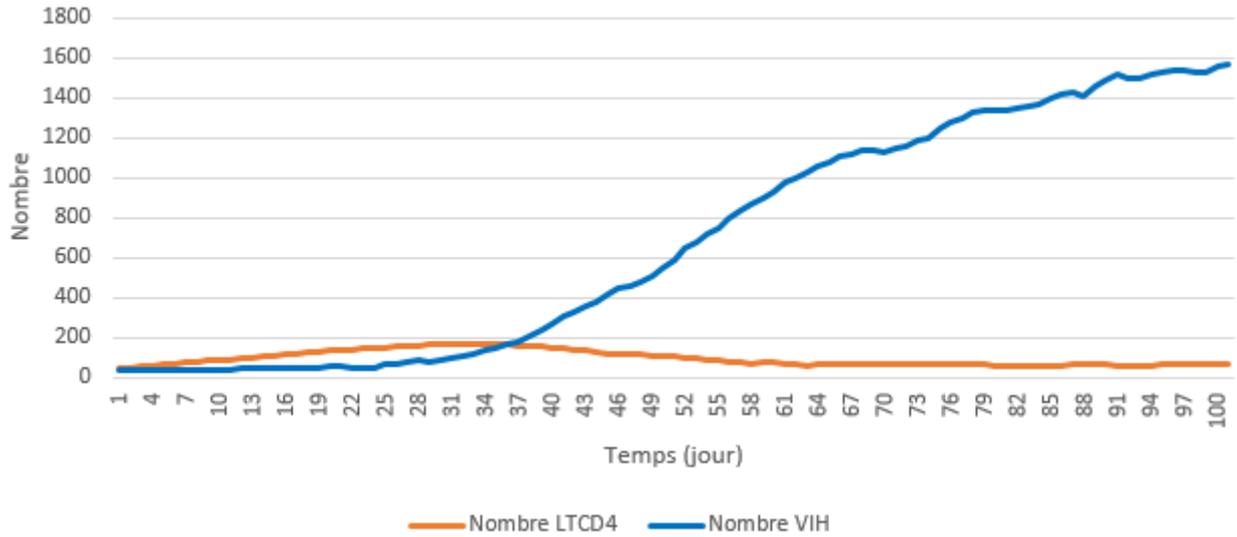


FIGURE 4.14 – Graphe montrant l'évolution des cellules LT CD4 et du VIH après l'infection du scénario 1

— Taux d'infectivité des LTCD4 : 55%

La simulation de ce scénario a donné les résultats présentés par le graphe de la figure 4.15.

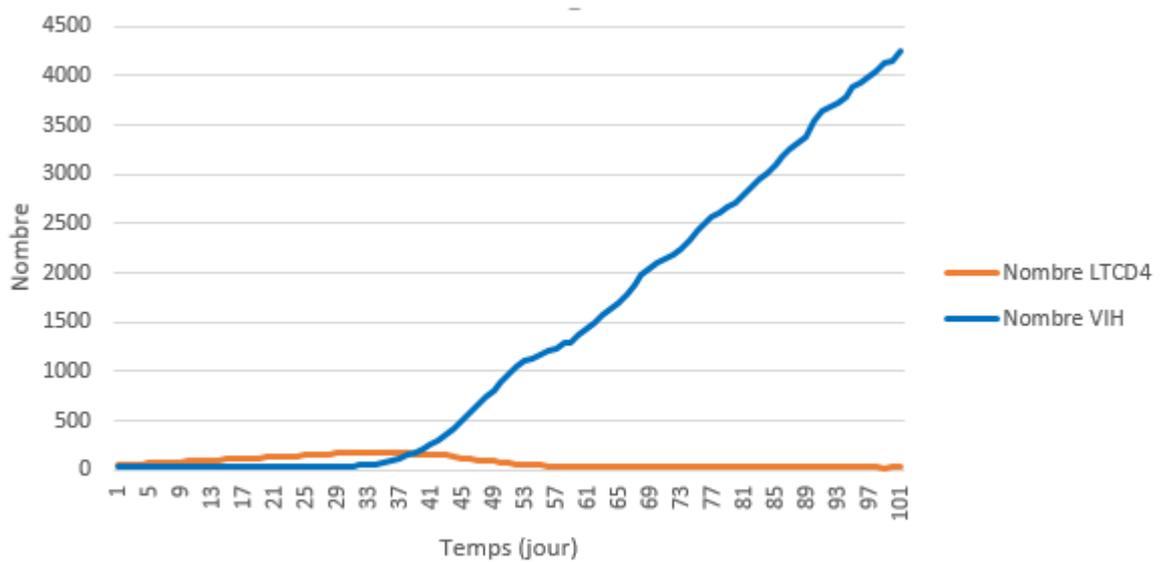


FIGURE 4.15 – Graphe montrant l'évolution des cellules LT CD4 et du VIH après l'infection du scénario 2

4.4.2.3 Scénario 3 :

La configuration initiale de ce troisième scénario est la suivante :

- Nombre de CD4 initial : 110
- Nombre des autres cellules immunitaires : 980
- Nombre de VIH initial : 26
- Nombre de LTCD4 produits par jour : 10
- Durée de vie d'un LTCD4 : 40 jours
- Taux d'infectivité des LTCD4 : 60%

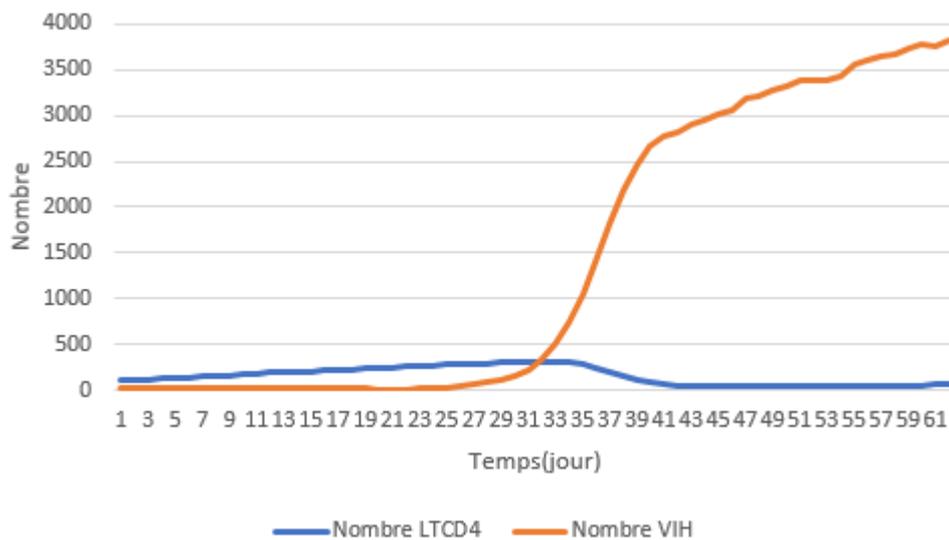


FIGURE 4.16 – L'évolution des cellules LT CD4 avec infection

4.4.2.4 Discussion

Dans les scénarios 1 et 2 nous avons utilisé la même configuration initiale sauf pour la probabilité d'infectivité d'un LT CD4. Celle du premier scénario est de 30% tandis que dans le deuxième elle s'élève à 55%. Nous remarquons que lorsque le taux d'infectivité est élevé, le virus se réplique plus rapidement et le nombre de CD4 diminue et atteint des valeurs très basses (graphes 4.14 et 4.15).

En comparant les scénarios 2 et 3 (graphes 4.15 et 4.16), nous remarquons que le taux d'infectivité dans le 3ème scénario (60%) est supérieur à celui du 2ème (55%). Cependant, l'augmentation du taux de VIH et la diminution du nombre de CD4 sont plus lentes. Ceci est dû aux autres paramètres qui affectent l'évolution de ces derniers comme le nombre de

LTC CD4 produits par jour, leur durée de vie et leur quantité initiale qui sont plus élevés dans le scénario 3.

Nous constatons alors que l'évolution des cellules immunitaires peut être affectée par un grand nombre de paramètres. Ces paramètres sont généralement variables en pratique et diffèrent d'une personne à une autre. C'est pourquoi il est intéressant de développer des solutions informatiques qui aident à prévoir les différentes éventualités quant au comportement d'un système immunitaire donné.

4.5 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre l'outil de simulation que nous avons utilisé et les étapes suivies pour réaliser le système décrit dans le chapitre précédent. Nous avons expliqué le processus de fonctionnement ainsi que des résultats montrant la cohérence entre la conception proposée et l'implémentation et nos choix techniques.

Conclusion générale

La modélisation des systèmes biologiques est une tâche très importante, elle vise à développer et à utiliser des algorithmes efficaces, des structures de données, des outils de visualisation et de communication dans le but de modéliser sur ordinateur des systèmes biologiques très complexes.

Les simulations de systèmes immunitaires artificiels visent deux grands domaines : la génération d'hypothèses et le prototypage d'expériences. Étant donné que chaque système complexe comprend un grand espace de paramètres et un ensemble variable de comportements, une simulation informatique fournit des indications pour identifier la dynamique du système et permet de prédire son comportement à partir des données immunologiques de base.

La modélisation du système immunitaire par l'approche multi-agents semble être une solution très efficace et un outil puissant offrant un passage transparent du modèle réel vers le modèle artificiel, gardant ainsi une représentation fidèle du phénomène étudié.

L'objectif global de ce travail était de concevoir un système immunitaire artificiel simulant le comportement du système immunitaire biologique par une approche basée agents. L'application réalisée permet d'étudier le comportement de ce dernier et l'évolution des différentes cellules intervenant en cas d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. L'étude du comportement des cellules immunitaires et la prédiction de leur évolution pour un patient donné permet aux médecins de mieux orienter leurs traitements et diagnostics et éviter des éventuels risques ou complications.

Tout au long de ce projet, nous avons étudié les concepts généraux des systèmes im-

munitaires naturels. Ensuite, nous avons présenté les systèmes immunitaires artificiels et certains de leurs algorithmes ainsi que quelques travaux dans ce domaine. Nous avons également décrit l'approche que nous avons proposée, son fonctionnement et les étapes de son implémentation. Enfin, nous avons discuté les résultats obtenus.

L'approche multi-agents que nous avons adoptée nous a permis de refléter parfaitement la dynamique du système biologique complexe et distribué étudié qui est le système immunitaire.

L'environnement de simulation utilisé nous a apporté une excellente visualisation de l'évolution des différentes cellules qui réagissent chacune selon un certain nombre de règles.

Cependant, ce travail reste incomplet et imparfait. En perspectives, nous envisageons d'introduire d'autres cellules immunitaires (notamment les LB) dans le but d'établir des prédictions plus exactes. Nous pourrions aussi collectionner de grandes masses de données médicales (Big Data) afin de les utiliser dans des techniques d'apprentissage automatique au niveau des cellules immunitaires pour avoir des simulations plus précises et plus réalistes.

Bibliographie

- [1] Uwe AICKELIN, Dipankar DASGUPTA et Feng GU. “Artificial Immune Systems”. In : *Search Methodologies : Introductory Tutorials in Optimization and Decision Support Techniques*. Sous la dir. d’Edmund K. BURKE et Graham KENDALL. Boston, MA : Springer US, 2014, p. 187–211. ISBN : 978-1-4614-6940-7. DOI : 10.1007/978-1-4614-6940-7_7. URL : https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6940-7_7.
- [2] FR ALONSO, DQ OLIVEIRA et AC Zambroni de SOUZA. “Artificial immune systems optimization approach for multiobjective distribution system reconfiguration”. In : *IEEE Transactions on Power Systems* 30.2 (2015), p. 840–847.
- [3] *Basophils*. <https://www.rndsystems.com/research-area/basophils>. [Online; accédé le 09-Décembre-2018].
- [4] Jason BROWNLEE. “Clever algorithms : nature-inspired programming recipes”. In : Jason Brownlee, 2011. Chap. Immune Algorithms.
- [5] Serge CANDÉIAS. *Introduction à l’Immunologie*. Rapp. tech. Laboratoire Lésions de Acides Nucléiques CEA-Grenoble, 2009.
- [6] D. DASGUPTA. “An artificial immune system as a multi-agent decision support system”. In : *SMC’98 Conference Proceedings. 1998 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (Cat. No.98CH36218)*. T. 4. Oct. 1998, 3816–3820 vol.4. DOI : 10.1109/ICSMC.1998.726682.
- [7] Dipankar DASGUPTA. “Advances in artificial immune systems”. In : *IEEE computational intelligence magazine* 1.4 (2006), p. 40–49.

- [8] Dipankar DASGUPTA. “Parallel search for multi-modal function optimization with diversity and learning of immune algorithm”. In : *Artificial immune systems and their applications*. Springer, 1999, p. 210–220.
- [9] Dipankar DASGUPTA, Senhua YU et Fernando NINO. “Recent advances in artificial immune systems : models and applications”. In : *Applied Soft Computing* 11.2 (2011), p. 1574–1587.
- [10] Peter J DELVES et Ivan M ROITT. “The immune system”. In : *New England journal of medicine* 343.1 (2000), p. 37–49.
- [11] Jacques FERBER, Olivier GUTKNECHT et Fabien MICHEL. “From agents to organizations : an organizational view of multi-agent systems”. In : *International workshop on agent-oriented software engineering*. Springer. 2003, p. 214–230.
- [12] Louis FRÉCON et Okba KAZAR. *Manuel d’intelligence artificielle*. PPUR Presses polytechniques, 2009.
- [13] António GRILO, Artur CAETANO et Agostinho ROSA. “Immune system simulation through a complex adaptive system model”. In : *Soft Computing and Industry*. Springer, 2002, p. 675–698.
- [14] Kimberly HAGEL. *Positive and Negative Selection of T Cells*. <https://immunobites.com/2018/08/20/positive-and-negative-selection-of-t-cells/>. [Online; accédé le 20-Décembre-2018]. 2018.
- [15] John E HUNT et Denise E COOKE. “Learning using an artificial immune system”. In : *Journal of network and computer applications* 19.2 (1996), p. 189–212.
- [16] *Infection par le virus de l’immunodéficience humaine (VIH)*. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/infections>. [Online; accédé le 22-Mars-2019].
- [17] *Mast cells*. <https://www.rndsystems.com/research-area/mast-cells>. [Online; accédé le 09-Décembre-2018].

- [18] Scott MCCOMB et al. “Introduction to the Immune System”. In : *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 1061 (août 2013), p. 1–20. DOI : 10.1007/978-1-62703-589-7_1.
- [19] Mark READ, Paul S. ANDREWS et Jon TIMMIS. “An Introduction to Artificial Immune Systems”. In : *Handbook of Natural Computing*. Sous la dir. de Grzegorz ROZENBERG, Thomas BÄCK et Joost N. KOK. Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2012, p. 1575–1597. ISBN : 978-3-540-92910-9. DOI : 10.1007/978-3-540-92910-9_47. URL : https://doi.org/10.1007/978-3-540-92910-9_47.
- [20] Srividhya SATHYANATH et Ferat SAHIN. “AISIMAM—An artificial immune system based intelligent multi agent model and its application to a mine detection problem”. In : (2002).
- [21] Matthieu SIMON. *Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes*. <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoïdes.html>. [Online ; accédé le 09-Décembre-2018]. 2009.
- [22] Milton W. TAYLOR. “The History of Immunology”. In : *Viruses and Man : A History of Interactions*. Cham : Springer International Publishing, 2014, p. 77–99. ISBN : 978-3-319-07758-1. DOI : 10.1007/978-3-319-07758-1_6. URL : https://doi.org/10.1007/978-3-319-07758-1_6.
- [23] *The Immune cells*. <https://www.niaid.nih.gov/research/immune-cells>. Online ; accédé le 09-Décembre-2018]. 2014.
- [24] *The Immune system and Primary Immunodeficiency*. <https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/immune-system-and-primary-immunodeficiency>. [Online ; accédé le 09-Décembre-2018].
- [25] Hui-yuan TIAN et al. “An Extreme Learning Machine Based on Artificial Immune System”. In : *Computational Intelligence and Neuroscience 2018* (2018), p. 10. DOI : 10.1155/2018/3635845.

- [26] *WHAT ARE HIV AND AIDS?* <https://www.avert.org/about-hiv-aids/what-hiv-aids>. [Online; accédé le 20-Mars-2019].
- [27] WIKIPEDIA, THE FREE ENCYCLOPEDIA. *Virus de l'immunodéficience humaine*. [Online; accédé le 22-Mai-2019]. 2009. URL : <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/6b/HI-Virion-fr.svg/290px-HI-Virion-fr.svg.png>.
- [28] Michael WOOLDRIDGE. "Intelligent agents". In : *Multiagent systems* 35.4 (1999), p. 51.