

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université 20 Août 1955-Skikda  
Faculté des Sciences  
Département d'informatique  
Ref :.....



جامعة 20 أوت 1955 سكيكدة  
كلية العلوم  
قسم: الإعلام الآلي  
المرجع:.....

Thèse présentée en vue de l'obtention  
Du diplôme de  
**Doctorat en sciences**  
Informatique : Intelligence Artificielle.

**Approche individu-centrée basée Multi-Agents pour la  
modélisation de la dynamique des populations**  
- Application à l'infection du HIV-

Soutenue publiquement le : 15/06/2020  
Par :

**LAROUM TOUFIK**

**Devant le jury composé de :**

Boucheham Bachir	Professeur	Président	Université 20 Aout 1955 skikda
Merouani Hayet-Farida	Professeur	Examineur	Université Badji Mokhtar de Annaba
Bouhadada Tahar	Professeur	Examineur	Université Badji Mokhtar de Annaba
Mazouzi Smaine	MCA	Examineur	Université 20 Aout 1955 skikda
Tighiouart Bornia	Professeur	Encadreur	Université Badji Mokhtar de Annaba

**Année Universitaire 2019-2020**

---

# Dédicace

Cette thèse est dédiée à toute ma famille et à tous ceux  
qui m'aiment.

---

---

# Remerciement

Tous mes remerciements à ceux qui m'ont aidé à arriver à terme de cette thèse, et en particulier :

Madame Tighiouart Bornia, directrice de cette thèse, pour ses efforts, conseils et orientations.

Je tiens à exprimer une gratitude à Madame Ghedjati Fatima, pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire CRESTIC à Reims.

Monsieur Boucheham bachir, Professeur à l'université 20 Aout 1955 de Skikda qui m'a fait l'honneur de présider le jury de soutenance de cette thèse ;

Messieurs : Mazouzi smaine, Bouhadada tahar et Madame Merouani-Hayet pour avoir accepté d'évaluer mon travail et de participer au jury de soutenance.

Et à toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.

---

---

## ملخص الأطروحة:

الهدف من العمل المقدم في هذه الأطروحة هو اقتراح نموذج حاسوبي مبني على محاكاة سلوك الأفراد من أجل دراسة ديناميكية المجتمعات و الفئات. هذه الأخيرة تعتبر العلم الذي يدرس تطور فئة معينة خلال الزمن خاصة في ميدان البيولوجيا، و ذلك من أجل أهداف توضيحية أو تنبئية و استقرائية. النظام البيولوجي الذي قمنا بدراسته في هذا العمل هو الإصابة بفيروس فقدان المناعة المكتسبة.

مند اكتشاف أول حالة لمرض الإيدز و تحديد فيروس فقدان المناعة المكتسبة كسبب مباشر لهذا المرض عام 1984، تم إجراء دراسات مختلفة كانت كلها تعتمد على المعادلات الرياضية المعقدة و ذلك من أجل فهم طريقة عمل و تطور هذا الفيروس في جسم المريض.

لكن، و بسبب تعقيد هذا النظام و العدد الكبير و المتنوع من الخلايا و العوامل التي تتحكم و تؤثر في تطوره صار لزاما الاعتماد على طريقة مختلفة لدراسته و هي الطريقة التي تعتمد على المحاكاة المباشرة لسلوك كل فرد في المجتمع (و كذا العلاقات بين الأفراد) بدلا من تصور مجتمع الخلايا ككتلة أو جسم واحد، حيث قمنا بتصميم نموذج لمحاكاة الإصابة بفيروس فقدان المناعة المكتسبة و كانت النتائج مرضية جدا و متوافقة تماما مع المعارف المتعلقة بهذا المرض.

**الكلمات المهمة:** المحاكاة المعتمدة على الأفراد، ديناميكية المجتمعات و الفئات، فيروس فقدان المناعة المكتسبة.

---

---

# Résumé

L'objectif de ce travail de thèse est de proposer un système Multi-Agent pour modéliser la dynamique de populations. Le système biologique que nous avons étudié est l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine VIH. La dynamique des populations est la science qui étudie l'évolution dans le temps des individus d'une population donnée (particulièrement en biologie et écologie) pour des raisons descriptives et prédictives.

Depuis la découverte du premier cas du SIDA et l'isolation de VIH comme cause de cette maladie en 1984, plusieurs études et modèles, généralement populations-centrés basés sur l'approche mathématique, ont été mis en œuvre pour comprendre la dynamique de ce phénomène. Cependant, la complexité de ce phénomène biologique et la diversité des cellules et acteurs qui affecte sa dynamique requièrent l'utilisation des approches individu-centrées comme l'approche Multi-Agent.

Cette approche consiste à modéliser le comportement de chaque individu de la population (et les interactions entre les individus) au lieu de considérer la population comme une seule entité, et ce afin de produire le comportement global du système étudié. Les résultats obtenus sont encourageants et sont conformes et en cohérence avec les constats biologiques.

**Mots clés:** Modélisation individu-centrée, Systèmes Multi-Agent, dynamique des populations, infection VIH.

---

---

# Abstract

The aim of this work is to propose a Multi-Agent system in order to model the dynamics of populations. The biological system we have studied is the infection with the human immunodeficiency virus HIV. The populations dynamics is the science which studies the changes over time within the given population, particularly in biology and ecology, for descriptive or predictive reasons.

Since the discovery of the first case of AIDS and the isolation of HIV as the cause of this disease in 1984, several studies and models, generally population-based models by using the mathematical approach, have been implemented in order to understand the dynamics of this phenomenon. However, the complexity of this biological phenomenon and the diversity of cells and actors that affects its dynamics require the use of individual-based approaches such as the Multi-Agent approach.

This approach consist of modeling the behavior of each individual in the population (and the interactions between individuals) instead of considering the population as a single entity, in order to produce the global behavior of the studied system from these elementary behaviors at level of individuals. The obtained results are encouraging because they are coherent and consistent with biological findings.

**Keywords:** individual based modelling, Multi-Agents systems, populations dynamic, HIV infection.

---

---

# Table des matières

Dédicace :.....	
Remerciement :.....	
ملخص الاطروحة:.....	
Résumé.....	
Abstract.....	
Introduction Générale .....	
1. Dynamique des populations .....	1
1. Introduction :.....	1
2. Population :.....	1
3. Dynamique des populations :.....	2
4. Interactions dans les populations : .....	3
4.1. Les relations à bénéfice réciproque : .....	3
4.2. Interactions négatives pour les deux espèces (la compétition) :.....	4
4.3. interactions qui sont positives pour l'une et négatives pour l'autre : .....	6
5. Modélisation et simulation :.....	7
5.1. Modèle physique:.....	9
5.2. Modèle abstrait : .....	9
5.3. Pourquoi modéliser ? .....	9
6. Modélisation de la dynamique des populations :.....	10
6.1. Approche population centrée :.....	10
6.2. Modélisation individu-centrée : .....	15
7. Le cycle de vie d'un modèle individu-centré :.....	17
7.1. Première phase :.....	17
7.2. Deuxième phase:.....	18
7.3. Troisième phase: .....	18
7.4. Quatrième phase: .....	18
7.5. Cinquième phase:.....	18
8. Modélisation en biologie : .....	19
9. Difficultés de l'approche individu-centrée: .....	23
10. Techniques de la modélisation individus centré :.....	24
10.1. Les automates cellulaires :.....	25

---

---

10.2. L'approche Multi-agents:.....	27
11. Conclusion : .....	27
2. Etude biologique de l'infection par le VIH.....	28
1. Introduction :.....	28
2. Statistiques sur l'état de l'épidémie de sida: .....	28
2.1. Statistique mondiales : .....	28
2.2. SIDA en Algérie : .....	30
3. Le système immunitaire :.....	32
4. Immunité naturelle et acquise: .....	32
4.1. la réponse non spécifique :.....	33
4.2. la réponse spécifique :.....	34
5. Types de lymphocytes : .....	36
5.1. Lymphocytes T CD4+ : .....	37
5.2. Lymphocytes T CD8+ : .....	38
6. Le virus de l'immunodéficience humaine VIH : .....	39
7. Modes de transmission du VIH : .....	40
8. Cycle de réplication du VIH : .....	40
8.1. reconnaissance et attachement : .....	41
8.2. Liaison et Fusion :.....	41
8.3. La transcription inverse et intégration de l'ADN virale : .....	42
8.4. Libération des nouveaux virions :.....	42
9. Histoire naturelle de l'infection VIH : .....	43
9.1. La phase de primo-infection ( <i>the acute phase</i> ):.....	45
9.2. La phase asymptomatique ( <i>The asymptomatic phase</i> ): .....	46
9.3. La phase du SIDA ( <i>Full-blown AIDS</i> ):.....	47
10. Traitement du SIDA :.....	48
11. Conclusion .....	49
3. Les systèmes Multi-Agents.....	50
1. Introduction :.....	50
2. Origines et motivations :.....	50
3. Définition : .....	52
4. Caractéristiques :.....	53

---

---

4.1. l'autonomie :	53
4.2. La situation :	54
4.3. la sociabilité :	54
4.4. la flexibilité :	54
5. Classification des agents :	54
5.1. Les agents cognitifs (mental agents):	55
5.2. Les agents réactifs :	56
5.3. Remarque :	57
6. Relation avec l'approche objet :	58
7. Système Multi-agents :	59
8. Interaction dans les systèmes Multi-agents :	61
8.1. La communication :	61
8.2. la coopération :	62
8.3. La coordination :	62
8.4. La négociation :	62
9. Applications des systèmes Multi-agents :	63
9.1. Résolution de problèmes (software agents) :	64
9.2. Système Multi-Agents physique (la robotique) :	65
9.3. un système Multi-agents pour la simulation :	66
10. La simulation Multi-agents :	66
11. Outils de la modélisation Multi-Agents	68
12. Modélisation Mathématique Vs Modélisation Multi-agents :	69
13. Conclusion	73
4. Une Approche basée SMA pour la modélisation de l'infection VIH	74
1. Introduction :	74
2. Modélisation de la dynamique du VIH :	74
2.1. Modélisation mathématique :	75
2.2. Les automates cellulaires :	76
2.3. Les systèmes Multi-Agents :	77
3. Modélisation mathématique 4D :	77
4. Dynamique des CD8 dans l'absence de l'infection :	80
5. Dynamique des CD8 à la présence de l'infection :	82
5.1. Action des CD8 (la désinfection) :	82

---

---

5.2. La prolifération :	82
6. Méta-Model NetBioDyn :	85
6.1. Environnement :	86
6.2. Entité (Agent):	86
6.3. Comportement :	86
7. Modèle Multi-agents de l'infection VIH:	89
8. Conclusion :	97
5. Expérimentation	98
1. Introduction :	98
2. Résultats du modèle 4D:	98
A. La primo-infection :	100
B. La phase symptomatique :	100
2.1. Impact des CD8 sur l'évolution de l'infection :	100
3. Le modèle 5D :	103
3.1. évolution sans infection :	105
3.2. Evolution de l'infection :	105
4. Résultats :	108
5. Détails d'implémentation :	110
5.1. Espace mémoire :	111
5.2. Temps d'exécution :	112
A. Décomposition de l'environnement :	116
B. Augmentation du nombre de zones :	118
C. Inconvénients de la décomposition de l'environnement :	121
D. Discussion:	123
E. Réduire le temps de simulation sans perte de précision :	125
F. Simulation sur machines parallèles ou systèmes répartis :	128
6. Conclusion :	129
Conclusion générale :	130
Bibliographie.....	133

---

---

# Table des figures

## Chapitre 01

Figure 1.1: Expérience historique de gausse.....	5
Figure 1.2: Réseau alimentaire (systèmes proies prédateurs).....	6
Figure 1.3: croissance exponentielle.....	12
Figure 1.4: croissance logistique.....	13
Figure 1.5: équilibre d'un système proie-prédateur. ....	15
Figure 1.6: cycle de vie de la modélisation individu-centrée. ....	19
Figure 1.7: simulation épidémie avec Matrix-Studio. ....	22
Figure 1.8: Conway's "Game of Life" cellular automaton.....	26

## Chapitre 02

Figure 2.1: types de réponses immunitaires.....	33
Figure 2.2: immunité humorale et immunité cellulaire. ....	36
Figure 2.3: types de cellules lymphocytes. ....	37
Figure 2.4: Structure et gènes du VIH. ....	39
Figure 2.5: Attachement virus VIH/CD4.....	41
Figure 2.6: Pénétration du virus VIH dans la CD4.....	41
Figure 2.7: intégration de l'ADN virale. ....	42
Figure 2.8: Libération des nouveaux virus par une CD4 infectée. ....	42
Figure 2.9: cycle de vie du virus VIH.....	43
Figure 2.10: évolution du taux des CD4.....	44
Figure 2.11: histoire naturelle VIH.....	47
Figure 2.12: Actions des inhibiteurs RTI et PI.....	48

## Chapitre 03

Figure 3.1: Principe de fonctionnement d'un agent.....	53
Figure 3.2: architecture BDI.....	55
Figure 3.3: fonctionnement d'un agent réactif.....	56
Figure 3.4: phénomène d'émergence chez les oiseaux.....	57
Figure 3.5: Agent et objet.....	58
Figure 3.6: Système Multi-agents.....	60
Figure 3.7: évitement de collision d'avions.....	61
Figure 3.8: Une classification des types d'applications des systèmes Multi-Agents. .	64
Figure 3.9: "Curiosity", le robot explorateur de mars de la NASA.....	65
Figure 3.10: Les robots marins explorateurs SwarmDiver.....	66
Figure 3.11: approche Multi-agent: définition des interactions au niveau individus. .	71

---

---

## Chapitre 04

Figure 4.1: schéma du modèle 4D. ....	79
Figure 4.2: dynamique des CD8 sans infection .....	81
Figure 4.3: résultats du modèle mathématique 4D. ....	84
Figure 4.4: Méta Modèle NetBioDyn. ....	85
Figure 4.5: Exécution des comportements.....	87
Figure 4.6: représentation d'un comportement avec NetBioDyn.....	88
Figure 4.7: consommation du glucose et croissance bactérienne. ....	89
Figure 4.8: Interface du simulateur multi-agents, et l'évolution de la population du VIH suite à une simulation de l'infection. ....	90
Figure 4.9: infection des CD4 par les virus. ....	91
Figure 4.10: déplacement d'une cellule dans l'environnement. ....	92
Figure 4.11: représentation du comportement "infection" .....	93
Figure 4.12: production naturelle des CD4 et CD8. ....	93
Figure 4.13: production des virus par les CD4 infectées .....	94
Figure 4.14: action des agents CD8. ....	94
Figure 4.15: destruction des CD4 infectées par les CD8.....	95
Figure 4.16: prolifération des Agents CD8.....	95
Figure 4.17: diagramme de classe du modèle 4D.....	96

## Chapitre 05

Figure 5.1: Modèle Multi-agents 4D. ....	99
Figure 5.2: différence entre les modèles 3D et 4D. ....	102
Figure 5.3: taux de prolifération des CD8. ....	103
Figure 5.4: résultats du modèle mathématique 5D .....	107
Figure 5.5: activation des CD8 naïves. ....	107
Figure 5.6: Diagramme de classe pour le modèle 5D.....	108
Figure 5.7: résultats du modèle Multi-Agents .....	110
Figure 5.8: architecture d'exécution du simulateur Multi-agents. ....	112
Figure 5.9: relation entre le pas de la simulation et la durée de la simulation.....	113
Figure 5.10: impact du pas de la simulation sur la précision des résultats.....	114
Figure 5.11: relation entre la durée de la simulation et la précision des résultats. ....	115
Figure 5.12: calcul des distances sans découpage de l'environnement. ....	116
Figure 5.13: environnement à 4 zones. ....	117
Figure 5.14: Découpage en $i*j$ sous zones.....	119
Figure 5.15: détermination de la zone courante de l'agent. ....	120
Figure 5.16: problème causé par les cellules en frontières des zones.....	122
Figure 5.17: zone d'influence pour chaque agent virus.....	126
Figure 5.18: Exemple de système multi-agent sous Netlogo.....	127
Figure 5.19: exemple de code source NetLogo. ....	128

---

---

# Liste des tableaux

Tableau 2-1: symptômes de la primo-infection. ....	46
Tableau 5-1: impact des agents CD8 sur l'évolution de l'infection.....	101
Tableau 5-2: paramètres du modèle 5D. ....	105
Tableau 5-3 : paramètres de la simulaltion. ....	117
Tableau 5-4: durée de la simulation avec un environnement à 4 zones.....	118
Tableau 5-5: durée de la simulation en fonction du nombre de zones.....	121
Tableau 5-6: inconvénient du découpage de l'environnement. ....	123
Tableau 5-7: Résultats par durée et découpage.....	124

---

# Introduction Générale

La dynamique des populations est la branche de biologie où on s'intéresse à étudier l'évolution des populations du vivant à travers le temps et l'espace. L'homme fait partie du vivant, où la science démographique se spécialise dans l'étude des populations humaines. En général la dynamique des populations s'intéresse au dénombrement et à la classification des individus, mais aussi aux interactions au sein de ses populations, qui influent l'évolution de ces dernières. Ces interactions au sein des individus au niveau micro, définissent les aspects organisationnels au niveau macro qui émergent au sein des population, dont on peut modéliser et utiliser pour prédire des comportements globaux..

Les premiers modèles de représentations de la dynamique des populations reposaient principalement sur la modélisation mathématique en considérant les grandeurs relatives à la reproduction, la mortalité, la migration, et à la mutation. On parle de l'approche population-centrée qui consiste à modéliser le système étudié par des équations mathématique décrivant l'interaction entre les différentes populations étudiées où chaque populations est représentée par une variable dans ce système sans aucune distinction entre les individus de la même populations qui sont considérés homogènes et identiques. La solution de ce système d'équations est un modèle théorique de la population, et est utilisé pour approximer certaines grandeurs de la population

Cependant, la complexité des systèmes biologiques à modéliser nécessite la proposition et l'utilisation d'une autre approche de modélisation qui est l'approche individu-centrée. cette dernière est une méthode de modélisation dans laquelle le modèle est construit au niveau individus, c'est-à-dire décrire le comportement des individus qui composent le système où l'ensemble de ces comportements élémentaires produit (émerge) l'état global de la population. Deux principales approches sont utilisés : les automates cellulaires et les systèmes Multi-Agents que nous avons utilisé pour réaliser ce travail.

---

---

Les premiers modèles de représentations de la dynamique des populations reposaient principalement sur la modélisation mathématique, en considérant les grandeurs relatives à la reproduction, la mortalité, la migration, et à la mutation. L'expression de ces grandeurs en fonction du temps résulte en un système d'équations dont la solution est un modèle théorique de la population, et est utilisé pour approximer certaines grandeurs de la population. La première formulation mathématique de l'évolution d'une population fut posée par Malthus à la fin du 18ème siècle en cherchant les causes de la crise économique qui a touché beaucoup de familles anglaises, où il statue qu'une population d'êtres vivants en reproduction évolue selon une suite géométrique à raison constante (Malthus, 1798). Ensuite, et en 1838, Verhulst propose un modèle avec une croissance géométrique à raison variable, dépendant de la taille de la population et la capacité d'accueil de l'environnement. En effet, le modèle de Malthus prévoit une population humaine tendant à l'infinie en un temps relativement court, ce qui n'est pas observable au sein de la population humaine, et aussi animale. L'ajustement de Verhulst a permis une prédiction raisonnable des tailles des populations (Verhulst, 1838).

Cependant, les deux modèles précédents sont restreints à l'évolution d'une population homogène, et ne peuvent pas être appliqués à des populations diverses partageant le même environnement. Ce n'est qu'en 1925, que le célèbre système proie-prédateur de Lotka-Volterra fut le premier modèle décrivant l'évolution de deux populations en interaction (Lotka, 1925). Sur la base de ce système, différents modèles de la dynamique des population sont proposés et utilisés jusqu'à présent, étant donné le fondement biologique naturel sous-jacent.

L'objectif de ce travail de thèse, qui est de nature pluridisciplinaire, est d'étudier les caractéristiques de l'approche individus-centrée, précisément l'approche Multi-Agents, pour modéliser la dynamique des populations, et de montrer son efficacité par la mise en place d'un modèle de l'évolution de la population du virus et des différents types de cellules impliquées dans l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). A l'instar des travaux similaires publiés dans la littérature, notre travail est censé permettre aux biologistes en VIH de suivre l'évolution des différentes populations des éléments impliquées, et ce en fonction d'un ensemble de paramètres liés au virus et aussi au système immunitaire du malade. Ce genre de travaux revêt une importance

---

---

capitale du fait, d'une part, de la particularité de la maladie du SIDA qui a causé la mort de plusieurs millions d'individus à travers le monde. D'autre part, de la capacité de la simulation informatique basée sur de tels modèles, d'épargner beaucoup d'efforts, et de temps, comparée à l'expérimentation sur échantillons réelles.

Au-delà de l'apport scientifique d'un tel travail de recherche comme celui que nous présentons dans cette thèse, l'apport de la recherche dans la modélisation de l'infection au VIH est d'un grand intérêt médical. En effet, la compréhension de la dynamique de l'infection et l'évolution de cette dernière, permet de prévoir des thérapeutiques optimales, car d'un côté, les divers souches de virus et la particularité de chaque patient nécessite parfois modifier le traitement (Ouattara, 2006). D'autre côté, le patient est contraint de faire beaucoup de prélèvements sanguins, coûteux financièrement et éthiquement, et de suivre des traitements antiviraux lourds (prendre des médicaments de façon quotidienne avec beaucoup d'effets secondaires). Aujourd'hui, la maladie n'est pas totalement éradiquée mais son phénomène commence à être bien déterminé et des schémas thérapeutiques permettent aux patients de vivre normalement même en présence de l'infection par le VIH.

Depuis l'identification des premiers patients en 1981, le VIH a été isolé en 1983 et s'est révélé être la cause du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) en 1984, de nombreuses études et expériences, basés sur l'approche dite population centrée, ont été réalisées pour comprendre et prédire la dynamique complexe entre le virus VIH et le système immunitaire. Ce dernier est un ensemble coordonné d'éléments (cellules, molécules, etc.) qui sont responsables de la défense du corps contre divers objets envahissants. Une réponse immunitaire est exprimée principalement par les actions de lymphocytes appelés cellules CD4 et CD8. Les cellules CD4 produites par le thymus sont responsables de la coordination et de l'activation des lymphocytes cytotoxiques CD8 qui détruisent les objets intrusifs. Les cellules CD4 sont infectés par le virus VIH, qui les considère comme un environnement approprié pour mener à bien son cycle de prolifération. La destruction des cellules CD4 par le VIH paralyse la défense immunitaire à sa source.

Le modèle de base traitant ce processus biologique a été le modèle mathématique 3D (Perelson et al., 1999). Cependant, la complexité de ce phénomène et la diversité

---

---

des cellules et des acteurs qui affectent son évolution, suggèrent l'utilisation de nouvelles approches. Dans ce travail, nous nous sommes basés sur un modèle mathématique bien établi, et largement utilisé, pour proposer un système Multi-agents permettant de simuler de l'évolution de l'infection, en reproduisant la naissance, le décès et l'interaction entre les différentes cellules et organismes impliqués dans l'infection.

Les résultats de notre simulateur sur le modèle 5D, impliquant plus de d'hématocellules, sont prometteurs (malgré les contraintes techniques rencontrés) car ils sont cohérents avec les connaissances biologiques, et autres modèles de représentation publiés dans la littérature. L'approche proposée convient bien à l'étude de la dynamique des populations en général et pourrait aider à comprendre et à prédire la dynamique de l'infection par le VIH, ce qui permet au chercheur de tester différentes stratégies thérapeutiques.

Outre l'introduction générale et la conclusion générale, le manuscrit est organisé en cinq chapitres :

**Le premier chapitre** présente un état de l'art relatif à la dynamique des populations. Nous présentons principalement deux approches, qui sont les plus utilisées pour la modélisation de ce genre de phénomènes. Il s'agit respectivement de l'approche population-centrée, et de l'approche individu-centrée. Après présentation de chacune des approches via leurs propres caractéristiques, il sera question de noter leurs avantages et leurs inconvénients respectifs.

**Le second chapitre** est dédié à l'étude biologique de l'infection par le VIH. Nous commençons par la présentation des différentes cellules impliquées et qui sont soit vecteurs soit objets de l'infection. Une importante partie est consacrée à l'évolution de l'infection au cours du temps, et ce à travers l'évolution des populations des différentes cellules. Il s'agit en fait de l'objet de notre simulation, l'étude de l'évolution des densités des micro-organismes, et particulièrement la charge virale HIV.

**Le troisième chapitre** est consacré au paradigme et aux outils informatiques utilisés pour la mise en œuvre de notre système selon l'approche adoptée (individu-centré); en l'occurrence les Systèmes Multi-Agents (SMA). Nous présentons au début du chapitre le principe du paradigme SMA, ses caractéristiques et ces points forts, notamment pour

---

la modélisation des comportements et des interactions au sein des systèmes complexes. Ensuite, nous présentons les plateformes multi-agents actuellement largement utilisées.

**Dans le quatrième chapitre** l'architecture du système étudié (en 4D et 5D) est présentée, et ce à la fois pour l'approche mathématique ainsi que pour l'approche Multi-Agents (individu centrée). Pour cette dernière, nous avons utilisé le méta-modèle *NetBioDyn* pour concevoir et décrire le comportement des différentes classes d'agents composant le système et les interactions entre elles.

**Le dernier chapitre** est consacré à la présentation de la partie expérimentale de ce travail de thèse. Nous allons décrire dans ce chapitre la transformation du modèle conceptuel présenté dans le chapitre précédent en une application Multi-Agents exécutable, en décrivant les détails d'implémentation et le scheduling des différents agents. Ainsi les résultats des différentes simulations appuyés par des interprétations et des discussion relatives aux différents facteurs à prendre en compte dans ce genre de simulation sont largement explicités.

.

---

# 1. Dynamique des populations

## 1. Introduction

Le souci de l'homme a toujours été de comprendre l'univers dans lequel il vit à travers les différents phénomènes qui l'entourent. A partir de là, il a toujours élaboré des connaissances relatives à son environnement, puis exploité ces connaissances pour améliorer les conditions de sa vie quotidienne (santé, nutrition, transport...etc.). L'un des domaines d'intérêt était l'étude des différentes populations qui partagent ce monde avec nous (un bon chasseur par exemple doit bien connaître les variations d'effectifs dues aux migrations des différentes populations). Du niveau microscopique (la biologie cellulaire), jusqu'au niveau macroscopique comme pour la population humaine des phénomènes sont à expliquer et à comprendre. Le nombre d'individus varie et évolue au cours du temps suivant différents paramètres. Ce comportement est appelé dynamique de la population. Dans ce chapitre, nous nous intéressons à la dynamique des populations d'une façon générale, en montrant les deux tendances principales de leur modélisation, à savoir l'approche population-centrée, et l'approche individu-centrée. Nous montrons également le concept de l'interaction au sein d'une population, et qui est la clé pour comprendre, simuler, et prédire les dynamiques qui en résultent.

## 2. Population

Une population est "ensemble d'individus d'une même espèce vivant ensemble en un même lieu (Arnaud et al., 1987). Ces individus sont en interaction entre eux, et se reproduisent entre eux. On peut citer à titre d'exemple : des bactéries cultivées dans une soucoupe, des mouches dans un laboratoire, des petits rongeurs dans une forêt, ou des hommes dans une zone donnée.

On définit peuplement ou communauté un groupe d'individus de plusieurs populations (appartenant à des espèces différents) partageant le même environnement (Mayr, 1999). Cette notion concerne notamment les systèmes écologiques dans lesquels une forêt ou un lac comprend plusieurs espèces vivants soient-elles animales ou végétales.

### 3. Dynamique des populations

La dynamique des populations est la science qui traite la variation (dans l'espace et le temps) de la taille et de la densité de la population d'une ou plusieurs espèces (Juliano, 2007), (Turchin, 2003). L'hétérogénéité des poids des individus composant la population, la structure d'âge des individus, l'environnement et les processus qui influent sur ses changements font également partie de son champ d'étude. Les études sur la dynamique des populations ont pour objectif, outre de prévoir les accroissements ou diminutions des populations, de comprendre les influences environnementales sur les fluctuations des effectifs des populations.

L'objectif de la dynamique des populations consiste à modéliser et à prédire l'évolution de certaines populations, animales, végétales ou cellulaires. Les applications sont multiples, que ce soit en écologie, afin d'estimer les populations ou étudier les problèmes liés aux certaines espèces, ou en médecine avec la modélisation, par exemple, des tumeurs.

Si on considère une population seule dans l'environnement, (sans compétiteur extérieur, sans prédateur, sans coopérateur...) et homogène (sans compartiments : male-femelle, mature-immature...etc.) et que le temps est mesuré de manière discrète par un entier naturel  $n$ . Au temps  $n$  (qui représente des heures, semaines, années ...etc.) on note  $P_n$  la taille de la population (nombre d'individus mesurés en unité : centaines, milliers, millions...etc.).

Si on suppose que la taille initiale de la population est connue et notée  $P_0$  la taille de la population au temps  $n+1$  est écrite selon la formule :

$$P_{n+1} = P_n + f(P_n) \quad (1)$$

Où  $f$  est une fonction de croissance. Nous avons donc une suite définie par récurrence :

$$\begin{cases} P_0 > 0 \\ P_{n+1} = P_n + f(P_n) \end{cases} \quad (2)$$

La question centrale en dynamique des populations est : quel est le devenir de cette population ? Va-t-elle s'éteindre ? Exploder ? Pour y répondre nous allons chercher à

comprendre le comportement de la suite quand  $n \rightarrow \infty$ . Les différents cas possibles sont généralement :

- $P_n \rightarrow 0$  : extinction.
- $P_n \rightarrow x$  : survie, Où  $x$  est une valeur non nulle.
- $P_n \rightarrow \infty$  : explosion.

Il est évident que le comportement va dépendre de la valeur initiale mais beaucoup plus de la fonction de croissance  $f$ . Mais d'habitude l'étude ne porte pas sur une population isolée mais sur plusieurs populations partageant le même environnement et interagissant entre elles.

La dynamique des populations étudie la répartition et le développement quantitatif de populations d'individus. Elle s'intéresse aux mécanismes d'autorégulation des populations, au problème de l'extinction d'une population ou à l'existence d'un éventuel état stationnaire ou quasi-stationnaire. Elle étudie également les interactions entre diverses espèces, comme les liens de prédation entre proies et prédateurs ou plus généralement la structuration des réseaux trophiques ou les modèles de coopération ou (et) de compétition.

## 4. Interactions dans les populations

Dans une communauté coexistent des espèces entre lesquelles s'établissent de nombreuses interactions. Si on considère deux espèces  $X$  et  $Y$ , trois types d'interactions peuvent exister entre elles :

### 4.1. Les relations à bénéfice réciproque

Le mutualisme est une interaction entre deux espèces, dans laquelle les organismes impliqués tirent tous les deux profit de cette relation. On parle alors d'une interaction à bénéfice réciproque. Toutefois, le mutualisme au sens strict n'est pas une relation obligatoire entre les individus impliqués. Dans ce cas, on parle plutôt de symbiose mutualiste qui est une forme de symbiose particulière dans laquelle les espèces concernées, les symbiotes (ou symbiontes) et leurs hôtes respectifs, vivent en contact direct les uns avec les autres et s'apportent mutuellement des bénéfices. À l'inverse du

commensalisme, il y a adaptations chez les deux espèces associées, car la modification de l'une peut influencer sur la survie et la reproduction de l'autre.

Exemple :

- La relation entre l'anémone de mer et le poisson clown.
- L'association entre le ratel (sorte de blaireau africain de la famille des mustélinés) et l'Indicateur, oiseau qui, par un chant spécifique, le conduira à un nid d'abeilles.
- La pollinisation des angiospermes par des insectes ou d'autres animaux.
- ...etc.

Si  $x(t)$  et  $y(t)$  sont deux populations qui s'entraident. On modélise cela par le système suivant :

$$\begin{cases} x' = x(1 - x + \alpha y) \\ y' = ry(1 - y + \beta x) \end{cases}$$

Où  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $r$  sont des constantes positives. En l'absence de l'autre population, chaque population croit de manière logistique (termes :  $x(1 - x)$  et  $ry(1 - y)$ ). De plus, par symbiose,  $x(t)$  aide  $y(t)$  terme  $+\beta x$  dans la parenthèse, et  $y(t)$  aide  $x(t)$  terme  $+\alpha y$  dans la parenthèse.

## 4.2. Interactions négatives pour les deux espèces (la compétition)

Il y a compétition quand plusieurs individus de même espèce (compétition intraspécifique) ou des espèces différentes (compétition interspécifique) utilisent des ressources communes présentes en quantité limitée. Les ressources sont essentiellement d'ordre alimentaire ou spatial (Lett, 1999).

C'est vers 1934 que le biologiste soviétique G.F. Gause, en élevant diverses espèces de paramécies (une population de *Paramecium caudatum* et une population de *Paramecium aurelia*), découvrit le principe d'exclusion réciproque qui stipule que "deux espèces ayant des exigences écologiques identiques c'est-à-dire exploitant une ressource limitante unique, ne peuvent coexister indéfiniment dans un milieu stable et homogène, la plus

compétitive des deux espèces finissant à plus ou moins long terme par éliminer l'autre (voir Figure 1.1: Expérience historique de gausse.).

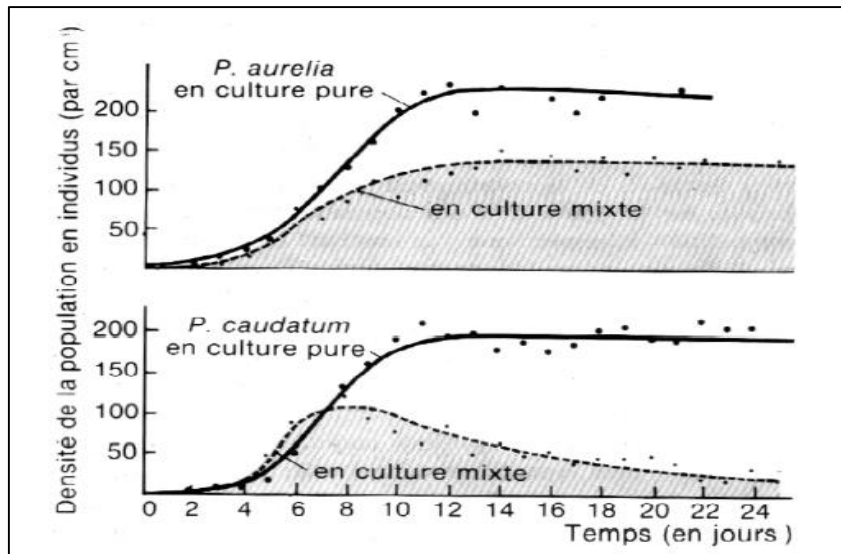


Figure 1.1: Expérience historique de gausse.

Lorsqu'il n y a pas d'action directe entre les individus ou les populations en concurrence on parle de compétition par exploitation. Dans ce cas la compétition résulte du fait que l'exploitation des ressources communes par l'un des concurrents diminue leur disponibilité pour l'autre.

La compétition par interférence implique une interaction directe des concurrents, l'un interdisant à l'autre l'accès à la ressource recherchée ou nuisant à son développement.

Si  $x(t)$  et  $y(t)$  sont deux populations en compétitions pour les ressources, on peut modéliser ça par le système :

$$\begin{cases} x' = x(1 - x - \alpha y) \\ y' = ry(1 - y - \beta x) \end{cases}$$

Où  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $r$  sont des constantes positives. En l'absence de l'autre population, chaque population croit de manière logistique (termes :  $x(1 - x)$  et  $ry(1 - y)$ ). De plus, par compétition  $x(t)$  freine  $y(t)$  (terme  $-\beta x$  dans la parenthèse) et  $y(t)$  freine  $x(t)$  (terme  $-\alpha y$  dans la parenthèse).

### 4.3. interactions qui sont positives pour l'une et négatives pour l'autre

La prédation est l'interaction la plus largement étudiée en biologie et en écologie. C'est une relation trophique qui exprime l'acte d'un animal ou végétal (un prédateur) capturant ou se nourrissant d'un autre organisme, la proie appartenant à une espèce différente et en général plus petite (voir Figure 1.2: Réseau alimentaire (systèmes proies prédateurs)). La prédation joue un rôle important dans la régulation des effectifs des proies et des prédateurs.

Une autre forme d'interaction étudiée en dynamique des populations est dite hôte-parasite (le parasitisme) qui est bénéfique pour le parasite mais défavorable pour l'hôte. Elle est considérée comme un cas particulier du système proie-prédateur, mais dans ce dernier, l'objectif des prédateurs consiste à tuer les proies et les consommer en toute occasion pour assurer leur pérennité.

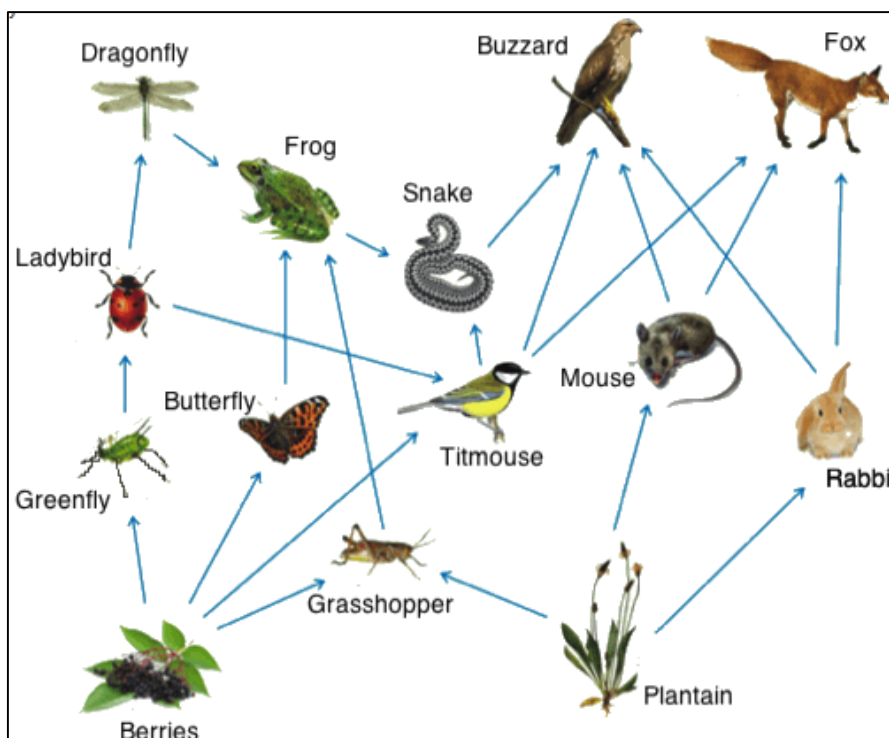


Figure 1.2: Réseau alimentaire (systèmes proies prédateurs).

C'est une action instantanée et à objectif immédiat, contrairement aux systèmes de type hôte-parasite où l'intérêt du parasite n'est pas de tuer l'hôte mais de l'exploiter au maximum possible, donc ce type de système représente une interaction durable entre deux espèces où l'hôte devient l'habitat du parasite. L'hôte fournit les différentes

ressources et les conditions de continuation des parasite qui se caractérisent par un taux de reproduction plus élevé permettant d'augmenter la densité de population parasite (par exemple la propagation d'un virus dans le corps du vivant) jusqu'un degré létal qui peut conduire à la mort de l'hôte qui est toujours une conséquence intrinsèque pour le parasites qui ne cessent de se proliférer et envahir d'autre endroits.

Dans le domaine du vivant, il existe une très grande diversité d'espèces parasites : les virus, les bactéries, les protozoaires, les arthropodes, les helminthes (plus communément appelés vers) et chez les plantes également. Comprendre les dynamiques hôte/parasite présente donc un intérêt majeur dans plusieurs domaines de recherche clefs de nos jours, à savoir : La conservation des espèces, la médecine, l'écologie évolutive, l'agriculture...etc.

Si on suppose que la population  $x(t)$  est une proie, et  $y(t)$  son prédateur, on peut modéliser cela par le système suivant :

$$\begin{cases} x' = x - xy \\ y' = -ry + rxy \end{cases}$$

Où  $r$  est une constante positive. En l'absence des prédateurs, les proies croissent linéairement. Le terme  $-xy$  représente la prédation (négative pour les proies). En l'absence des proies, les prédateurs décroissent linéairement, le terme  $+rxy$  représente la prédation (positive pour les prédateurs).

L'étude de la dynamique des populations incluant les différentes formes d'interactions dans un but de prédiction et de compréhension fait appel à la modélisation et à la simulation. Pour étudier une population multi-type il faut que le modèle soit un peu réaliste, pour cela il faut détailler les variabilités individuelles comme la position spatiale, l'âge, le sexe, fécondité, mouvement ... etc. mais dans ce cas le modèle devient très compliqué à établir et à résoudre (un tel modèle mathématique devient un objet de dimension infinie !).

## 5. Modélisation et simulation

La modélisation est un outil indispensable pour comprendre le fonctionnement des systèmes complexe. Un système complexe est un système composé de plusieurs éléments en interaction. Ces interactions élémentaires résulte (dirige) le comportement

de ce système vu par un agent externe comme une seule entité (Beslon, 2008) par exemple : des colonies de Fourmies, l'écosphère, le marché financier ou l'embouteillage.

Un modèle est une abstraction de la réalité. C'est une version simplifiée du système (de l'objet) étudié parce que de nombreuses caractéristiques ne sont pas considérées mais il permet néanmoins de répondre aux questions par rapport à la problématique étudiée. C'est la définition donnée par Marvin Minsky (l'un des inventeurs de l'IA): pour un observateur B, l'objet A est un modèle de l'objet A\* si B peut utiliser l'objet A\* pour répondre à des questions qu'elles l'intéressent sur A (Minsky, 1965).

Pour comprendre un phénomène, le maîtriser et donc pouvoir le contrôler et le prédire, il faut faire des études, des expérimentations et des tests sur ce phénomène. Mais les besoins de l'homme ne cessaient de s'élargir pour englober des phénomènes pour lesquels les tests et les expérimentations en grandeur nature sont difficiles voire impossibles à cause de différents obstacles : les coûts élevés (des études et des tests), les éventuels risques qui peuvent survenir au cours des études (notamment dans le domaine des hautes énergies) ou bien parce que le système est inaccessible (le système solaire par exemple) ou bien se caractérise par un changement d'état très rapide (quelque millisecondes) ou bien l'inverse c'est-à-dire un changement d'état très lent (des mois et des années : évolution d'une population par exemple)...c'est pourquoi l'homme a fait recours à la modélisation et à la simulation du système réel.

La simulation est une démarche scientifique d'étude et de mesure consistant à élaborer une abstraction ou simplification d'un système ou phénomène qu'on désire étudier pour construire un modèle. Ce dernier représente une image stylisée d'une partie de la réalité (Ferber, 1995) c'est-à-dire un système artificiel qui garde les caractéristiques nécessaires et pertinentes du système réel et exhibe un comportement analogue.

Une fois construit, le modèle permet de réaliser des tests afin de cerner le comportement dynamique du système étudié, en observant sa réponse suite aux variations des différents paramètres, et donc en dégager ce qui se passe dans la réalité sous l'influence des variations analogues.

Le modèle construit pour effectuer les expérimentations est de deux natures différentes : le modèle physique c'est-à-dire une maquette dont le fonctionnement est analogue à celui du système réel, et le modèle abstrait qui peut être implémenté sur machine (Drogoul, 1993).

### **5.1. Modèle physique**

Il s'agit de remplacer le système réel par un autre système réel appelé maquette (maquette d'avion, voiture, bâtiment, barrage...) sur laquelle seront effectuées les expérimentations. Cette catégorie inclue également les réactions chimiques et les expériences physiques qui simulent certains phénomènes naturels. Sur ce type de modèles la simulation dite analogique.

### **5.2. Modèle abstrait**

C'est un modèle numérique qui peut être implémenté sur machine. Ce type de modèles a depuis longtemps été fréquemment utilisé, et a connu son véritable essor après l'invention des ordinateurs où il est devenu possible d'effectuer des calculs puissants pendant un temps très court.

L'utilisation de l'approche stochastique dans le domaine des sciences non exactes et les systèmes non formalisés comme la dynamique des populations revient d'une part à la possibilité de modéliser des phénomènes aléatoires, et d'autre part à sa flexibilité et généralité par rapport à l'approche analogique. A partir des définitions précédentes, nous pouvons tirer les remarques suivantes :

- Le modèle abstrait n'est pas nécessairement mathématique ou informatique, le médecin par exemple établit un diagnostic pour définir l'état (le modèle) de son patient.
- Un modèle est adapté généralement à une question, donc la question qui précède la construction du modèle détermine son niveau de complexité et l'ensemble des paramètres et des caractéristiques à prendre en compte dans l'étude.

### **5.3. Pourquoi modéliser ?**

Un modèle est construit pour répondre à différents objectifs :

1-un outil pédagogique: un modèle est une vision simplifiée et synthétique de la réalité. Ce genre de modèle est utile pour simplifier l'apprentissage et la maîtrise du système réel étudié (un modèle de simulateur de vol par exemple).

2-un outil de prévision : un modèle permet de prévoir le comportement du système étudié dans différentes situations et constitue par exemple un système d'aide à la décision (dans les domaines économique, industrielle et même médicale).

3-un outil de recherche : cela nécessite de formuler un certain nombre d'hypothèses sur les phénomènes à considérer ou non, et la validité de ces hypothèses peut être testée au regard de la fidélité du modèle à la réalité.

## **6. Modélisation de la dynamique des populations**

La dynamique des population consiste à étudier des systèmes complexes composés d'une population d'individus en interaction, situés dans un environnement généralement caractérisé par plusieurs paramètres. Il existe deux grandes approches pour modéliser la dynamique des populations : l'approche individu-centrée et l'approche population centrée (Crépin, 2013). La description et la comparaison des deux approches étaient l'objet de plusieurs études et publications : en biochimie : (Amar, 2012), en biologie cellulaire (Byrne et al., 2009), en biologie animale (Nugala et al., 1998), en microbiologie (Hellweger et al., 2009), en immunologie (D'Souza et al., 2009) et en écologie (Abbott et al., 1997).

### **6.1. Approche population-centrée**

Le principe de l'approche population centrée consiste à considérer les individus de chacune des populations composant le système en tant qu'une seule entité. Par exemple, un système composé de 3 populations différentes d'individus est modélisé par un système d'équations différentielles décrivant l'interaction de 3 variables (entités) représentant chacune l'une des trois populations sans aucune distinction entre les individus de la même populations qui sont considérés homogènes et identiques.

Dans la modélisation de la dynamique d'une population par les équations différentielles on représente les caractéristiques pertinentes du systèmes par un ensemble de variables décrivant son état. L'évolution de ces variables est décrit par une équation différentielles reliant une ou plusieurs fonctions par leur dérivées. Les dérivées

des fonctions décrivent les variations (les taux de changement) dans les fonction suite aux variations des différents paramètres. Selon le problèmes étudiés, il existe différents types d'équations : les équation différentielles ordinaires (EDO) et les équations dérivées partielles (EDP) (Crépin, 2013).

La littérature est abonde des modèles basées sur les équation différentielles (EDO ou EDP) pour modéliser la dynamique des populations particulièrement en biologie et écologie (Picart et al., 2011)(B. Ainseba et al., 2017). Dans (Andrews et al., 2009) on trouve différents modèles basés sur les équations différentielles pour modéliser la cinétique biochimique. Un modèle basé sur les EDPs est également proposé dans (Hogea et al., 2006) pour décrire l'évolution des tumeurs tandis que les EDOs sont utilisés pour modéliser l'activité électrique au sein du cœur. Notons que cette technique n'est pas utilisée uniquement pour modéliser les processus biologiques mais son utilisation s'étend à d'autres domaines comme la physique (Versteeg et al., 2007) ou encore la finance (El Karoui et al., 1997).

L'étude de la dynamique des population n'est pas un sujet récent mais ça remonte aux siècles précédents avec la célèbre suite de nombre de Leonardo Fibonacci qui voulait examiner la vitesse de reproduction des lapins vers 1202 (Fibonacci, 2004). Ce modèle cherchait de savoir le nombre de couples de lapins engendrés si on isole un couple dans un clôt, sachant qu'un couple engendre chaque mois un nouveau couple et que ce dernier fera la même chose après trois mois de sa naissance.

Mais les fondement modernes de la dynamique des population ont vu le jour au 18<sup>ème</sup> siècle avec les travaux générales de Leonhard Euler (1707-1783) sur l'évolution du gène humain, suivi par les travaux de plusieurs chercheurs dont le premier modèle est le modèle de la croissance exponentielle de Malthus .

### **6.1.1. La croissance exponentielle**

Thomas Robert Malthus (Malthus, 1798), un économiste anglais, introduisit en 1798 son célèbre énoncé "*Population, when unchecked, increases in a geometrical ratio*", ce qui est connu aujourd'hui sous le nom de "croissance Malthusienne" et ce dans le cadre des recherches qu'il a fait pour comprendre les cause de la crise économique et la pauvreté qui a touché la société anglaise à cette époque.

Malthus supposait que l'accroissement de la densité  $N$  d'individus d'une population homogène (sans prendre en compte l'âge ni fécondité) et isolée (sans aucune interaction directe ou indirecte avec une autre population, pendant un court intervalle de temps, est exponentiel et proportionnel à  $N$  et constitue une suite géométrique avec une raison  $\lambda$  dite facteur malthusien, un paramètre qui dépend des taux de natalités et mortalités (voir Figure 1.3: croissance exponentielle).

Si on suppose que  $P_0$  est la population initiale, l'effectif de la population à la  $n^{\text{ème}}$  période sera :

$$P_n = P_0 \lambda^n = P_0 e^{n \ln \lambda} \quad (1)$$

la population s'accroît exponentiellement si  $\lambda > 1$ , décroît exponentiellement si  $\lambda < 1$  et reste stable si  $\lambda = 1$ .

Le taux de variation de la population est donné par l'équation différentielle (2) où  $r$  est facteur constant de proportionnalité qui représente le coefficient d'accroissement ou taux de croissance:

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t) \quad (2)$$

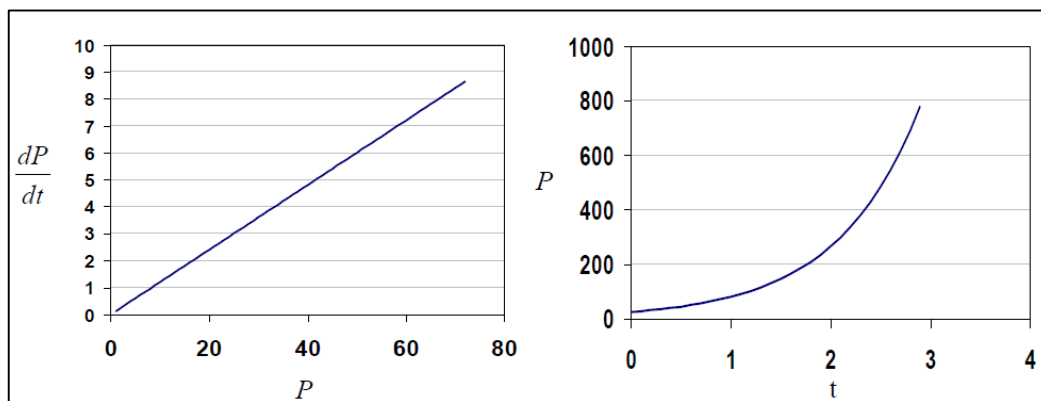


Figure 1.3: croissance exponentielle.

Le modèle de Malthus suppose que le taux d'accroissement de la population reste constant, ressources trophiques disponibles en abondance, population sans aucune interaction avec les autres. Ainsi il reste valable que pour un nombre limité d'itérations car il ne prend pas en compte les limites que le milieu impose à la croissance c'est à dire capacité d'accueil de l'environnement qui est étudiée par Verhulst.

### 6.1.2. Croissance logistique de Verhulst

Contrairement à Malthus, le biologiste belge Pierre-François Verhulst pense que le taux d'accroissement de la population n'est pas constant mais varie selon l'effectif de la population, précisément selon la densité de la population car l'environnement a toujours une capacité limitée (Verhulst, 1838). C'est-à-dire la population décroît quand la densité augmente car les ressources deviennent rares et donc le taux de natalité sera réduit c'est l'autolimitation d'une population (Figure 1.4: croissance logistique.).

Le modèle de la croissance logistique de est donné par l'équation (3) :

$$\frac{dP}{dt} = rP \left(1 - \frac{P}{K}\right) \quad (3)$$

Le paramètre  $K$  représente la capacité d'accueil de l'environnement vers lequel la population converge toujours (quel que soit son effectif initial), tandis que  $r$  représente le coefficient d'accroissement ou taux de croissance, mais cette fois-ci il est variable (contrairement au modèle de Malthus), et varie en fonction de l'effectif de la population en proportion inverse et il atteint son maximum quand le nombre d'individus  $= \frac{K}{2}$ .

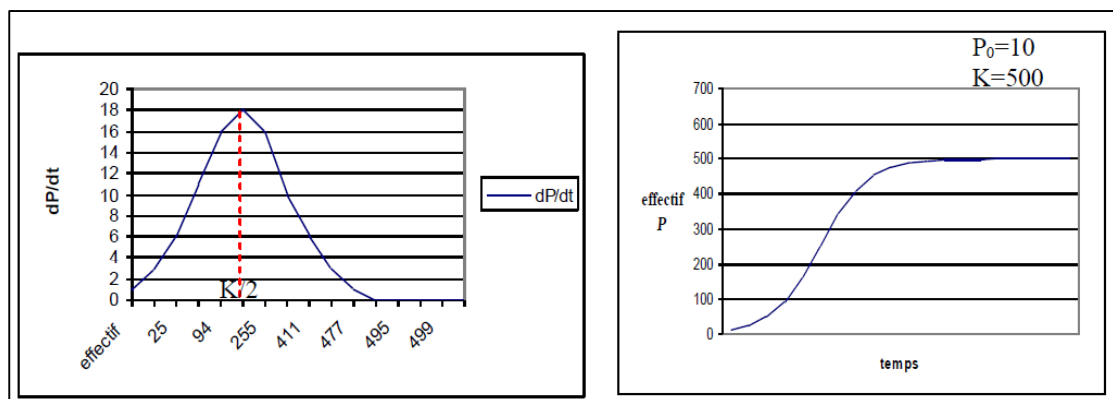


Figure 1.4: croissance logistique.

Ainsi, si la population comprend un petit nombre d'individu, ce modèle revient à une croissance exponentielle

### 6.1.3. Modèles à deux espèces

L'apparition du modèle proie-prédateur est considéré comme l'âge d'or de la dynamique de population. L'objectif est de modéliser non pas uniquement l'évolution

d'une seule population, mais l'interaction de deux espèces partageant le même environnement. Le modèle proie-prédateur a été élaboré en 1925 par le mathématicien italien Vitto volterra (1860-1940) (Volterra, 1927) pour modéliser la dynamique des sardines et de requins dans la mer adriatique, et un modèle similaire a été construit indépendamment et à la même époque par le scientifique américain Alfred J. lotka (1880-1949) (Lotka, 1925).

le model de Lotka-Volterra est un système à deux équations différentielles ordinaires qui relie les prédateur (la population Y) aux proies (population X):

$$\begin{cases} X'(t) = aX(t) - \alpha X(t)Y(t) \\ Y'(t) = -bY(t) + \beta X(t)Y(t) \end{cases} \quad (4)$$

Les paramètres *a* et *b* représentent respectivement le taux de croissance des proies, et le taux de mortalité des prédateurs.  $\alpha$  représente le taux de prédation (décroissance) des proies par les prédateurs tandis que  $\beta$  est taux de croissance des prédateur grâce à la prédation.

Dans l'absence des prédateurs, la croissance des proies suit le modèle malthusien (croissance exponentielle). Dans la présence des deux espèce, le modèle proie-prédateur accepte trois évolutions possibles : soit l'extinction de l'une des populations, soit une évolution sous forme des oscillations entretenues indéfiniment avec une amplitude constate, ou bien des oscillations amorties aboutissant à un équilibre c'est à dire les effectifs des deux populations sont constants, voir Figure 1.5: équilibre d'un système proie-prédateur : Modèle 3D de l'infection HIV (Laroum & Tighiouart, 2011).

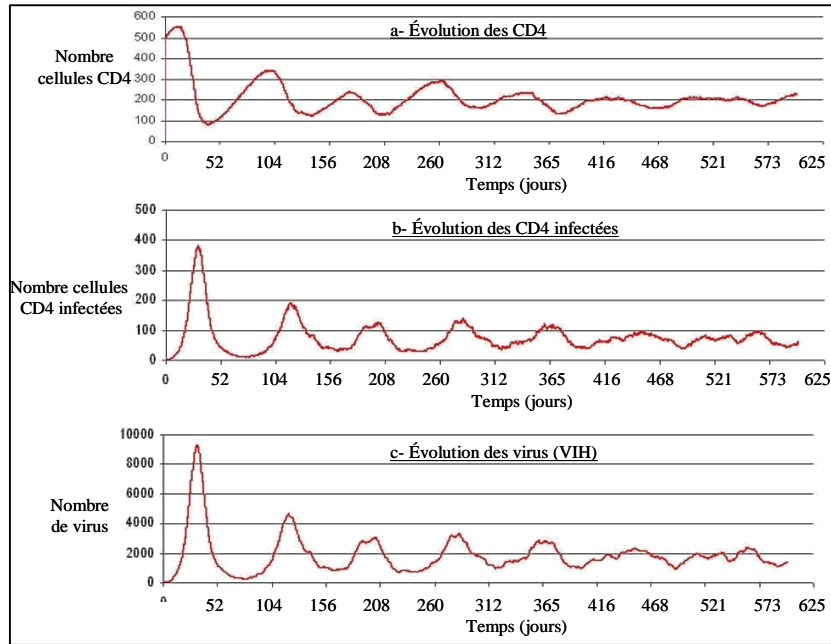


Figure 1.5: équilibre d'un système proie-prédateur : Modèle 3D de l'infection HIV (Laroum & Tighiouart, 2011).

## 6.2. Modélisation individu-centrée

Les systèmes biologiques sont des systèmes vivants qualifiés de complexes, composés d'un grand nombre d'éléments qui sont en interaction continue. En effet, le corps humain comprend environ de  $10^{14}$  cellules composée chacune de  $10^{10}$  molécules et appartenant à  $10^6$  familles différentes (Beslon, 2008). C'est l'interaction entre tous ces éléments qui résulte (dirige) le comportement globale du système qui apparait comme une seule entité. Il est évident que le meilleur outils pour analyser et comprendre les différents systèmes complexes est bien le cerveau humain. Cependant, parfois la quantité de données, leurs complexité et diversité, ainsi que le nombre de paramètres qui les régissent dépassent ses capacité, et nécessite faire recours aux outils informatique pour les analyser (Ballet et al., 2013).

Il existe différentes méthodes de modélisation des systèmes biologiques possède chacune des avantages et des inconvénients et qualifié plus appropriée pour un domaine donnée ou un type particulier de systèmes. Nous nous intéressons dans cette thèse à la modélisation individu-centré en utilisant les systèmes Multi-agents.

La modélisation individu-centrée (ou IBM pour individual based modelling) est une méthode de modélisation dans laquelle le modèle est construit au niveau individu, c'est-

à-dire décrire le comportement des individus qui composent le système où la simulation de ces comportements élémentaires produit (émerge) l'état global. Cette approche est apparue pour surmonter quelques limites de l'approche mathématique (population-centrée). Les auteurs dans (Michel et al., 2009) expliquent les origines de cette approche et pourquoi elle est bien appropriée pour modéliser les systèmes complexes composés de plusieurs entités en interaction. Ainsi, son aspect stochastique et indéterministe de cette approche de simulation permet une meilleure représentation de la réalité précisément en biologie comme le montre les auteurs dans (Ferrer et al., 2008).

Dans la modélisation individu-centrée, les caractéristiques de chaque individu (qui sont indépendantes de celles des autres individus) sont suivies au cours du temps contrairement aux autres techniques de modélisation qui calculent la moyenne des caractéristiques de tous les individus (un comportement moyen) et le modèle tente de simuler les changements de ces caractéristiques moyennes pour l'ensemble de la population.

Le terme modélisation individu-centrée est issu de la biologie précisément de l'écologie (Grimm et al., 2005). Quel que soit le domaine d'étude : biologie, écologie, physique ou informatique, cette approche de modélisation désigne une approche dans laquelle l'état (l'évolution) du système est dirigé par la simulation de ses constituants. Ces constituants (individus) peuvent représenter des plantes ou des animaux dans les écosystèmes, des voitures dans la circulation, les personnes dans une foule ... etc.

Eric Bonabeau (Bonabeau, 2002) définit la modélisation individu-centrée comme une méthode de modélisation dans laquelle le système est modélisé comme étant composé d'une collection d'entités autonomes (appelées agents). Chaque entité perçoit son environnement local et prend des décisions (des actions) sur la base d'un ensemble de règles qui définissent son comportement.

Chaque entité (agent) peut exécuter différentes actions selon le système étudié : (consommer des objets, produire des objets, interagir avec les autres agents ... etc.). La répétition, dans le temps et dans l'espace, de l'exécution des interactions entre les agents du système étudié est un concept clé dans la modélisation individu-centrée qui utilise les outils automatiques et la puissance des ordinateurs pour explorer la dynamique du système étudié.

Certains modèles individu-centrés sont explicitement spatialisés. Cela signifie que les individus sont associés à une location ou une position explicite dans l'espace géométrique et que cette dernière est considérée comme un paramètre pertinent dans la simulation. Certains de ces modèles spatialisés ont un caractère mobile c'est-à-dire que les individus peuvent se déplacer dans l'environnement. Il s'agit généralement des modèles naturels comme : les animaux dans une simulation en écologie (contrairement aux plantes, qui ne sont pas mobile, dans la même simulation).

Certains modèles individu-centrés ne sont pas spatialisés. Par exemple la simulation d'un réseau informatique par un modèle individu-centré des ordinateurs formant ce réseau où la location des ordinateurs n'est pas tellement importante.

Même si la modélisation individu-centrée est utilisée de façon particulière en biologie, cependant cette approche est appliquée dans divers domaines de la vie quotidienne (Reynolds, 1999):

1. études des animaux et des écosystèmes (Poissons, Mammifères, Oiseaux, Insectes, Forêts, Invertébrés marins, Arachnides, bactéries).
2. Modélisation des humains et les sociétés artificielles : Foules humaines, mouvement et psychologie, Anthropologie, sociétés artificielles, sociologie, communication interpersonnelles, émotions.
3. Economie.
4. Trafic et simulation des véhicules.
5. ...etc.

## **7. Le cycle de vie d'un modèle individu-centré**

Le processus de construction d'un modèle individu-centré comprend plusieurs phases (Beslon, 2008) :

### **7.1. Première phase**

Il s'agit dans cette première étape de définir le contexte et l'énoncé du problème: toute connaissance est une réponse à une question et tout processus de modélisation nécessite de définir le contexte de l'étude (les objets, les liens entre eux, et les questions

sur ces objets) sinon le modèle perd sa fonction scientifique. Il s'agit, ainsi, de bien identifier les éléments du futur modèle, ses spécifications (en entrée et en sortie du modèle) ainsi que leurs formulations et expressions.

## **7.2. Deuxième phase**

Cette phase est la phase d'exploration et de proposition du modèle. C'est au cours de cette phase que le modélisateur optera pour la détermination du modèle final. Ceci sous-entend que la démarche portera sur un ensemble le plus exhaustif possible d'expérimentations (souvent qualifiées d'anarchiques) utilisant de façon intuitive différents modèles qui auront pour but d'affiner les réponses aux questions posées et délimiter les conditions de fonctionnement du modèle.

## **7.3. Troisième phase**

Cette étape correspond à la construction effective du modèle ainsi que du choix de l'outil logiciel utilisé. Lors de cette phase, seront déterminés les individus (les agents), leurs structures, leurs spécifications, leurs comportements ainsi que les interactions entre ces individus. Il s'agit, ainsi, à la fois de concevoir un modèle final par l'utilisation d'une méthodologie déterminée et en adéquation avec la problématique posée (par exemple une démarche multi-agent) et en plus d'implémenter ce modèle grâce à des outils logiciels adaptés.

## **7.4. Quatrième phase**

Cette phase correspond à l'exploitation du modèle implémenté dans la phase précédente. Au niveau de cette étape, le modélisateur dispose d'un système exploitable. Il s'agit, pour le modélisateur de conduire un ensemble d'expérimentations en utilisant des ensembles de données ayant des liens cohérents avec les objets réels. Puis d'en reproduire des ensembles de résultats qui pourront être exploitables et qui permettront de déterminer les forces et les faiblesses du système réel et éventuellement d'en reproduire les comportements dans le temps ainsi que les prédictions sur ses états futurs.

## **7.5. Cinquième phase**

A ce stade, s'il s'agit d'un domaine de recherche où il est question de nouvelles contributions, il y'a lieu de publier les nouveaux résultats dans des revues ou des

conférences reconnues pour les mettre à portée de la communauté scientifique. Lors de cette phase, la démarche adoptée, le modèle déterminé, les outils utilisés ainsi que les résultats obtenus seront présentés, analysés et discutés afin de convaincre la communauté scientifique pour qu'elle les accepte et les adopte. C'est au cours de cette phase que la validation effective du modèle est faite.

le processus de modélisation individu-centré est résumé dans la Figure 1.6: cycle de vie de la modélisation individu-centré.

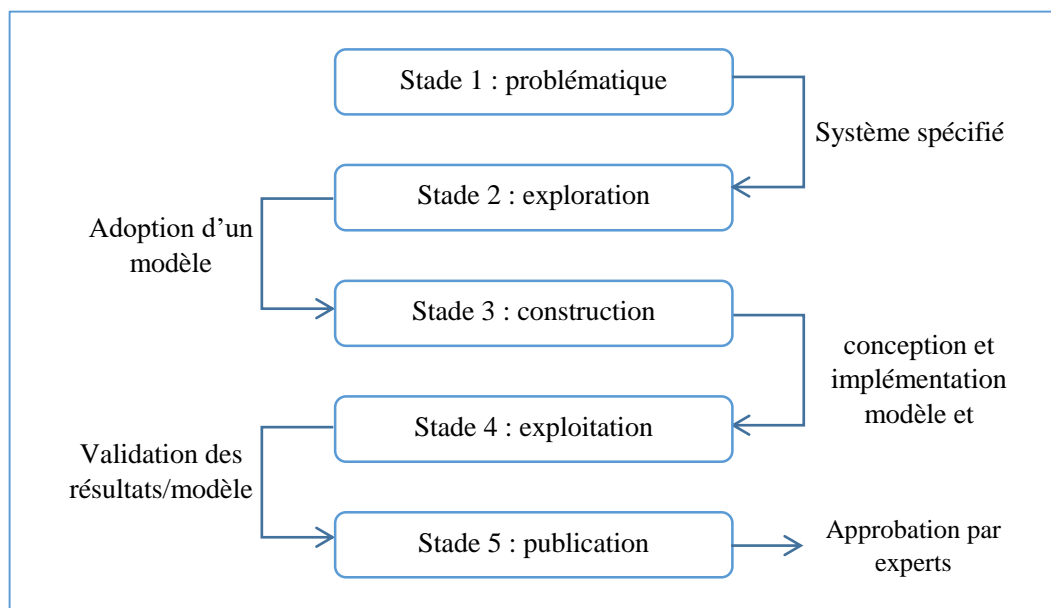


Figure 1.6: cycle de vie de la modélisation individu-centré.

## 8. Modélisation en biologie

Comme dans tous les domaines, la modélisation en biologie a pour but de bien comprendre, faciliter et simplifier l'observation des phénomènes et des systèmes étudiés qui sont généralement massivement stochastiques et difficiles à appréhender que ce soit dans la recherche scientifique ou dans l'enseignement et ce à diverses échelles, en partant des molécules, en passant par les cellules et en allant jusqu'aux organismes et aux écosystèmes. Mais un autre objectif important est la possibilité de faire des prévisions afin de voir l'évolution du système dans le temps et ce pour des différents buts selon l'objectif pour lequel le modèle a été créé.

En effet, la modélisation et la simulation en biologie est intéressante et peut avoir des implications importantes dans différents domaines. Nous pouvons citer à titre d'exemple :

- dans le domaine de la santé : systèmes d'information médicales, aider les recherches médicales dans la découverte de nouveaux médicaments ou de nouveaux traitements (alternative aux tests in-vivo et in-vitro), prédiction in silico, aide au diagnostic pour guider et orienter le traitement, etc.).
- dans les domaines de la biologie ou de l'environnement (biodiversité, simulations à toutes les échelles, propagation des virus et des maladies, agriculture , etc.)
- dans les domaines biotechnologiques (biologie structurale, bio-statistique et bio-informatique, biologie des systèmes et biologie synthétique, etc.)
- dans le domaine de l'enseignement : l'entraînement des étudiants en biologie à la gestion des systèmes complexes dynamiques.

Selon leurs objectifs, les modèles en biologie peuvent être classifiés de explicatifs et/ou prédictifs. Selon la nature du modèle, la simulation des systèmes biologiques peut-être mise en œuvre par l'intermédiaire de deux paradigmes principaux de modélisation : l'approche population-centrée (mathématique) ou l'approche individu-centrée (informatique) (Crépin, 2013). La représentation du système (la nature du modèle) peut être mathématique ou informatique. Mathématique en utilisant les équations et les graphes avec des outils s'appuyant sur les fondements mathématiques comme l'algèbre linéaire, la théorie des nombres, la recherche opérationnelle, les réseaux de pétri, les systèmes à file d'attente. La modélisation informatique en biologie s'appuie sur différentes techniques, celle que nous avons utilisée dans cette thèse est la modélisation individu-centrée précisément l'approche Multi-Agents que nous détaillerons dans les prochains chapitres. Dans la modélisation informatique l'utilisation de la puissance de calcul des ordinateur devient un outil incontournable pour développer des modèle à la fois efficaces et faciles à utiliser (Ballet et al., 2013). La thèse (Crépin, 2013) donne une très bonne synthèse des approches utilisées dans la

modélisation des systèmes biologiques (individu-centrées et population-centrées) avec des exemples intéressants de modèle réalisés.

Il est loin de penser à créer un modèle numérique permettant de modéliser tous les phénomènes biologiques ou de penser de créer un modèle capable de représenter fidèlement et parfaitement le système étudié car ça reste fortement lié à la partie concernée par l'étude ainsi que l'échelle de l'observation ce qui donne parfois des modèles éloignés des systèmes vivants réels, mais ils sont d'un intérêt réel comme support de réflexion et de partage.

Plusieurs logiciels ont été développés pour simuler le vivant, voici quelques exemples de ces plateformes :

- 1992 : ImmSim: P. Seiden & F. Celada [www.immsim.org](http://www.immsim.org)
- 1999: NetLogo: U. Wilensky [ccl.northwestern.edu/netlogo](http://ccl.northwestern.edu/netlogo)
- 2000: Cellular Automata Viewer: JP. Rennard [www.rennard.org](http://www.rennard.org)
- 2001: MGS: JL. Giavitto [mgs.spatial-computing.org](http://mgs.spatial-computing.org)
- 2003: SimBioDyn: P. Ballet [virtulab.univ-brest.fr/SimBioDyn](http://virtulab.univ-brest.fr/SimBioDyn)
- 2004: Smoldyn: S. Andrews [www.smoldyn.org](http://www.smoldyn.org)
- 2004: HCell: P. Amar [www.lri.fr/~pa/Hsim/index.html](http://www.lri.fr/~pa/Hsim/index.html)
- 2004: Flame & Flame GPU: DC. Walker & al. [www.flamegpu.com](http://www.flamegpu.com)
- 2007: NetBioDyn: P. Ballet [virtulab.univ-brest.fr/NetBioDyn](http://virtulab.univ-brest.fr/NetBioDyn)
- 2007: CompuCell3D: J. Glazier & F. Graner [www.compuCell3d.org](http://www.compuCell3d.org)
- 2011 : Matrix Studio : P. Ballet & JC. Roger [virtulab.univ-brest.fr/MatrixStudio](http://virtulab.univ-brest.fr/MatrixStudio)

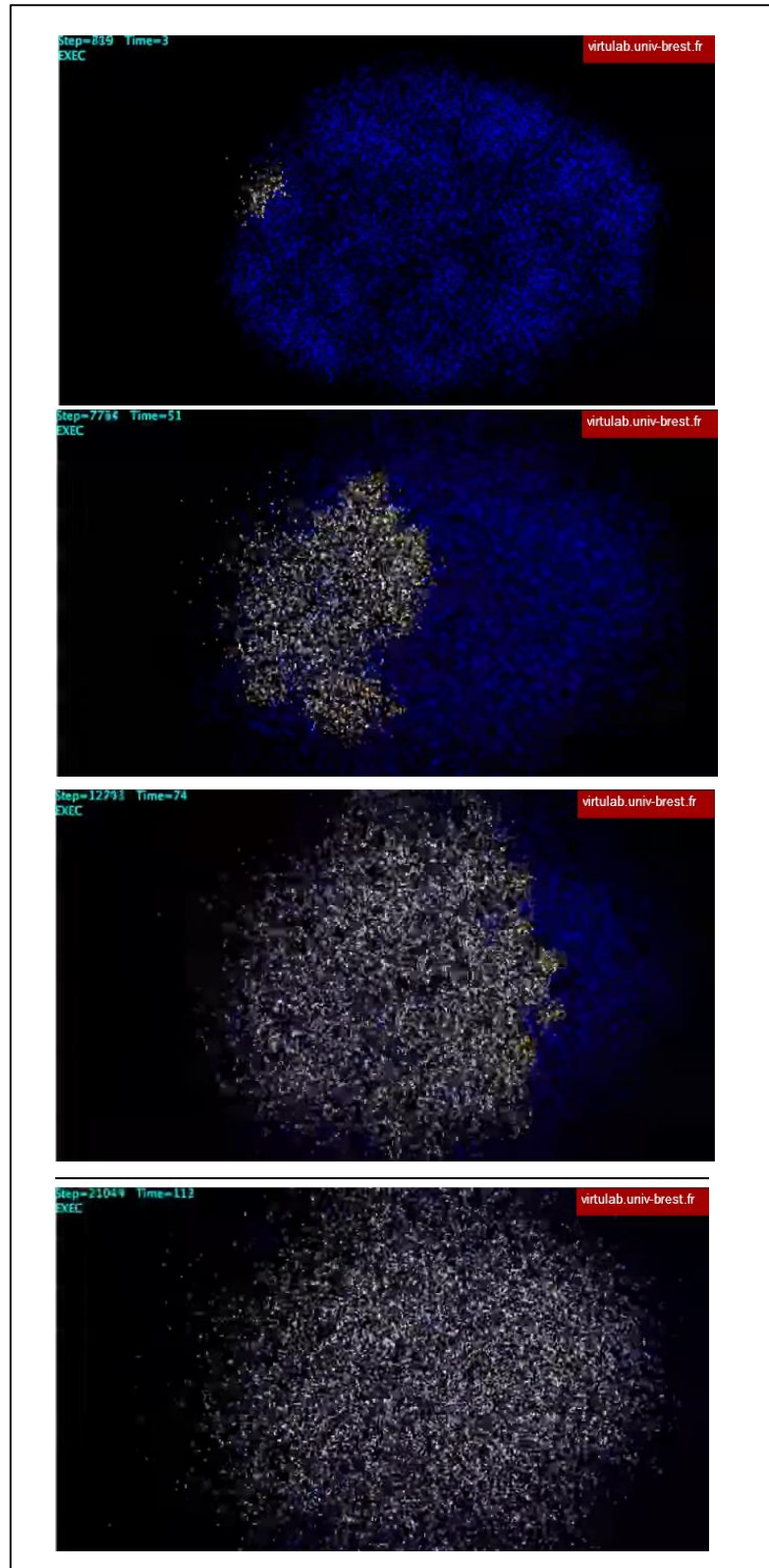


Figure 1.7: simulation épidémie avec Matrix-Studio.

## 9. Difficultés de l'approche individu-centrée

Malgré les avantages de la modélisation individu-centrée dans la modélisation et la simulation en biologie, il est important de montrer que cette approche est face à de nombreuses difficultés dont en voici des exemples :

- 1- De façon générale, la modélisation d'un système réel ne fournit qu'un modèle approximatif de ce dernier qui comporte des parts d'inconnus ne permettant pas de le reconstituer en entier. Ceci est très souvent souhaitable et recherché par le modélisateur qui cherche à représenter une partie bien déterminée du système. Le problème réside dans le fait que cette partie peut elle-même constituer une part d'incertain (Ballet et al., 2013).
- 2- La validité d'un modèle ne peut être souvent effective que sous certaines conditions. Les résultats observés en dehors de ces limites d'utilisation ne seraient pas fiables. Il importe, donc, de bien délimiter ces domaines d'expérimentation et de simulation.
- 3- Il faut, de plus, prendre en considération la notion de non-déterminisme qui peut intervenir dans la simulation d'un modèle et qui peut mener à la génération d'un ensemble de résultats aléatoires (pouvant parfois constituer des explosions combinatoires lorsque le nombre d'entités en interaction est très grand). Il est alors, très difficile de ramener un tel modèle déterministe (quitte à spécifier des intervalles).
- 4- Souvent, un même système vivant peut être représenté par l'utilisation de plusieurs modèles. Ceci ajoute une difficulté quant au choix du meilleur modèle de représentation. Comme indiqué plus haut, considérant que toute modélisation comporte une part d'incertitude, c'est au niveau de l'expérimentation et de l'interprétation des résultats que peut être tranchée cette question.
- 5- La réalisation et la mise en œuvre d'un modèle informatique nécessite la collaboration d'une équipe multi disciplinaire composée de spécialistes dans le domaine à modéliser et d'informaticiens pouvant 'coder' le modèle. La communication et l'interaction entre ces équipes posent des difficultés

supplémentaires à surmonter. Il s'agirait, alors, de déterminer un ensemble de langages et d'interfaces de communication permettant à tout le monde d'exprimer les mêmes choses.

6- La programmation et l'implémentation d'un modèle peut être difficile ou compliquée à mettre en œuvre. On peut parfois définir un très bon modèle mais sa réalisation informatique est compliquée et ne peut se faire sans difficulté parfois avec perte de précision. De même, les temps d'exécution de telles applications peuvent être très longs. Les progrès actuels en matière de génie-logiciel et de performances des matériels informatiques permettant des calculs parallèles et intensifs proposent des solutions à ces états de faits.

7- La topologie, la géométrie et les formes des objets dans les modèles numériques représentant les vivants et leurs environnements sont des données importantes à prendre en considération car ça influe directement sur les résultats de la simulation en terme de qualité de résultats et de temps de calcul. En effet la simulation individu-centrée peut entraîner des simulation très lentes d'un côté à cause du nombre importants d'individus à exécuter et d'autre part à cause de la nécessité d'un affichage graphique de la simulation (nous reviendrons en détail sur ce point dans la partie application de cette thèse).

Il faut toutefois rester très prudent, car même si les résultats ressemblent aux observations réelles, il n'est pas dit que le modèle et la simulation soient parfait : il s'agit ici d'un outils d'aide à la réflexion qui peut aussi guider à la mise au point de nouvelles expériences réelles. Noter que cette remarque est valable pour tout modèle, et ce, quel qu'il soit.

## **10. Techniques de la modélisation individu-centrée**

L'ensemble des plateformes de modélisation individu-centrée et les différents modèle développés sont basés sur différentes techniques dont les plus importants sont les automates cellulaires et les systèmes Multi-agents. Le livre de Alexander Anderson et Katarzyna Rejniak regroupe un ensemble d'autres approches et modèles individu-centrés (A. Anderson et al., 2007).

## 10.1. Les automates cellulaires

Les automates cellulaires peuvent être considérés comme un système dynamique composé de plusieurs entités (individus) et peut servir comme un modèle simple pour représenter des systèmes complexes. Cette ancienne approche est mise au point durant les années 1940 par John von Neumann (1903-1957) et Stanislaw Ulam (1909-1984) afin d'étudier les systèmes autoreproductible (Beyer et al., 1985). Dans les automates cellulaires, le temps et l'espace sont discrets, ainsi, le système étudié est représenté par une matrice régulière ou chaque case de la matrice représente un élément (un individu). Ce dernier possède un état parmi plusieurs possibles (dans son modèle, Von Newman a utilisé 29 états possibles par individu) qui évolue dans le temps en fonction de quelque règle de gestion et dépend étroitement des états de ces voisins. Autrement dit, l'état d'un individu  $I$  (cellule) avec les états de ses voisins à l'instant  $t$  produisent l'état de cet individu  $I$  à l'instant  $t+1$  suite à l'application d'un ensemble de règles de gestion.

Les automates cellulaires peuvent être vus comme de simples modèles pour les systèmes auto-organisationnels dans lesquels un comportement collectif peut émerger à partir d'un ensemble de composants interactifs. Dans les systèmes complexes, même si les comportements élémentaires de base (au niveau individus) sont bien connus, il est parfois possible que le comportement global obéisse à des nouvelles lois et de règles de gestion qui ne sont pas évidemment extrapolées à partir des propriétés des individus est que *le tout est plus qu'une simple somme des parties !* (Deutsch, 2007) .

Un modèle très connu des automates cellulaires est "*Game of Life*" de John Conway (Gardner, 1970). Dans ce modèle, chaque cellule (individu) peut avoir l'un des deux états : mort ou vivant (*dead or live*).

Dans chaque itération on applique ces règles (voir Figure 1.8: Conway's "Game of Life" cellular automaton (Gardner, 1970).:

1. si une cellule morte est entourée par 3 voisines vivantes son état devient vivant sinon elle reste morte.
2. Par contre si l'état de la cellule est vivante et elle est entourée par 4 ou plus cellules vivantes elle devient morte (surpeuplement).

3. Si elle a moins de deux voisins elle meurt (solitude).
4. Si elle a 3 ou 4 voisins son état reste vivant.

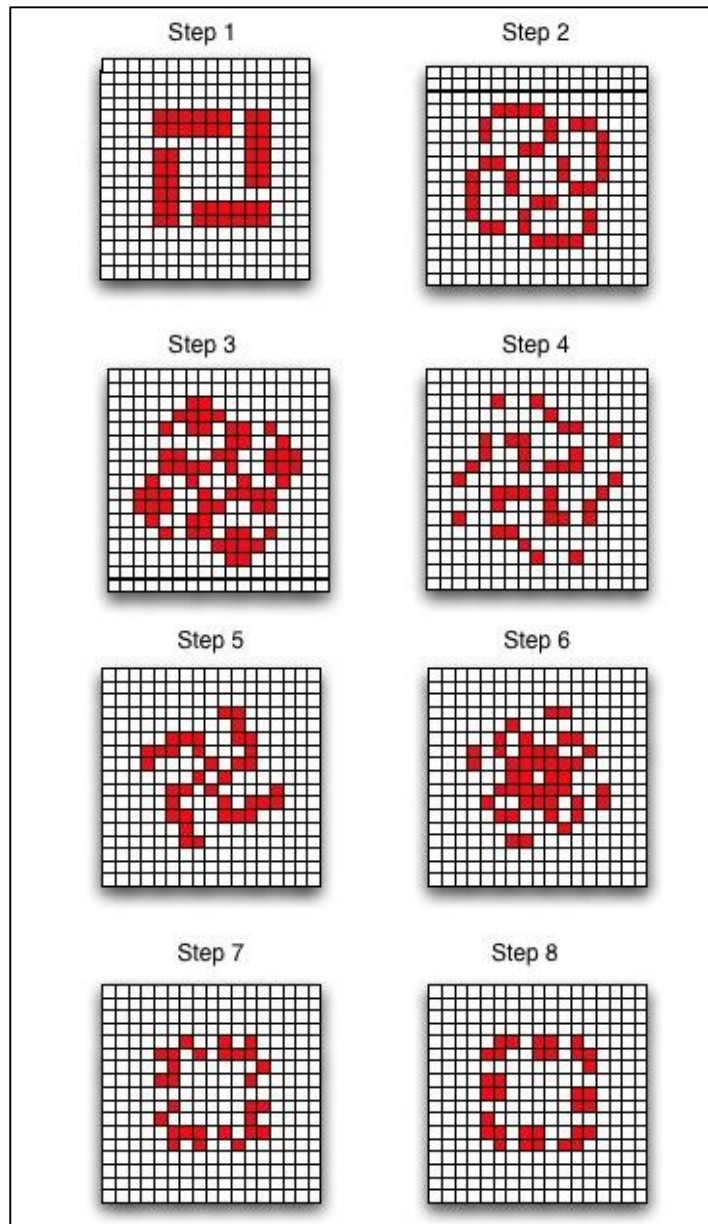


Figure 1.8: Conway's "Game of Life" cellular automaton (Gardner, 1970).

cette propriété rend les automates cellulaires une approche intéressante pour modéliser les systèmes complexes notamment en biologie des exemples sont introduits dans (Chopard et al., 2002). Et avec l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs différentes applications des automates cellulaires (dans la physique, la chimie, la biologie) ont été faites et largement étudiées : (Chopard, 2009), (Casti, 2002), (Deutsch et al., 2007), (Ermentrout et al., 1993), (Ferreri et al., 2013), (Scoy et al., 2017).

## 10.2. L'approche Multi-agents

Un modèle à base d'agents est un système composé de multiples entités appelées agents qui évoluent dans un environnement dans lequel ils sont situés. Ces agents sont dotés à tout moment d'un état composé ou formé d'un ensemble d'attributs. Les agents possèdent également un comportement ainsi que des capacités de perception de leur environnement (et éventuellement de communication) lui permettant d'avoir une représentation (généralement partielle) de son environnement. Le comportement est un ensemble de règles déterminant à tout instant l'évolution de l'état de l'agent ainsi que les états des autres agents impliqués dans les éventuelles actions, interactions et communication entre les agents (Treuil et al., 2008). Cette approche fera l'objet d'un chapitre entier dans cette thèse.

## 11. Conclusion

Afin de mettre à la disposition du lecteur les concepts relatifs à la dynamique de populations, et qui lui permet de mieux comprendre l'évolution de l'infection en VIH, nous avons présenté dans ce chapitre les notions de populations, de leurs dynamiques, et des principales approches de modélisation et de simulation dans ce domaine. Nous avons prêté une attention particulière à l'approche individu-centrée, étant donné qu'il s'agit de l'approche que nous avons adoptée pour la modélisation de l'infection VIH, objet de notre recherche. Nous avons également introduit les techniques basées SMA pour la modélisation de populations.

## 2. Etude biologique de l'infection par le VIH

### 1. Introduction

Les progrès thérapeutiques réalisés dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont permis au cours des dernières années d'influer sur l'histoire naturelle de la maladie et ont ralenti la progression de la maladie au point que l'infection par le VIH est désormais considérée comme une affection chronique et maîtrisable, qui permet à un plus grand nombre de personnes séropositives de vivre une vie active et saine pendant de longues années (réduction de 80% de la morbidité, réduction de l'évolution vers le stade sida, réduction de la mortalité).

Cependant, le VIH ou HIV (pour *Human Immuno-deficiency Virus* dans la nomenclature anglaise) reste le virus le plus dangereux et le plus dévastateur actuellement et qui représente un vrai souci de la communauté internationale.

Depuis la découverte des premiers cas de VIH il y a plus de 37 ans (Le premier cas date de l'année 1981 aux états unis), plus de 77.3 millions personnes ont été infectées par le VIH et 35.4 millions sont décédées de maladies liées au sida dont 940 000 uniquement en 2017. Un nombre alarmant, du fait de l'absence d'un traitement efficace permettant l'éradication complète du virus. Mais Selon l'ONUSIDA, les énormes progrès réalisés contre le sida ces 15 dernières années ont suscité un engagement mondial pour en finir avec l'épidémie; c'est à dire plus de décès d'ici 2030 (ONUSIDA, 2018).

### 2. Statistiques sur l'état de l'épidémie de sida

#### 2.1. Statistique mondiales

La journée mondiale de lutte contre le SIDA, célébrée à travers le monde chaque 1<sup>er</sup> décembre, offre une opportunité de rassembler des personnes d'horizons différents mais œuvrant pour le même but : aboutir à un monde sans SIDA.

Chaque année, l'ONUSIDA donne une fiche détaillée des statistiques sur l'infection HIV. Le rapport mondial 2018 établi sur l'épidémie durant l'année 2017 indique que :

### **2.1.1. Personnes vivant avec le VIH**

- En 2017, il y avait 36.9 millions [31,1 millions - 43,9 millions] de personnes vivant avec le VIH.
- 35.1 millions [29,6 millions - 41,7 millions] d'adultes.
- 1,8 million [1,3 million - 2,4 millions] d'enfants (< 15 ans).

### **2.1.2. Personnes vivant avec le VIH ayant accès à un traitement antirétroviral**

- En 2017 : 21,7 millions [19,1 millions - 22,6 millions] de personnes vivant avec le VIH accédaient à un traitement antirétroviral, soit une augmentation de 2,3 millions depuis 2016 et de 8 millions [7,1 millions - 8,3 millions] en 2010.
- En 2017, environ 59 % [44 - 73 %] de toutes les personnes vivant avec le VIH avaient accès au traitement. 59 % [44 - 73 %] des adultes âgés de 15 ans et plus vivant avec le VIH avaient accès au traitement, mais seulement 52 % [37 - 70 %] des enfants âgés de 0 à 14 ans en avaient accès.
- En 2017, environ 80 % [61 - 95 %] des femmes enceintes vivant avec le VIH avaient accès à des médicaments antirétroviraux pour prévenir la transmission du VIH à leurs bébés.

### **2.1.3. Nouvelles infections par le VIH**

- Dans le monde entier, 1.8 million [1,4 million - 2,4 millions] de personnes ont été infectées par le VIH en 2017.
- Depuis 2010, les nouvelles infections par le VIH chez les adultes ont diminué d'environ 16 %, passant de 1.9 million [1,5 million - 2,5 millions] à 1,6 million [1,3 million - 2,1 millions] en 2017.
- Les nouvelles infections par le VIH chez les enfants ont diminué de 35 % depuis 2010, contre 270 000 [170 000 - 400 000] en 2010 à 180 000 [110 000 - 260 000] en 2017.

### **2.1.4. Décès liés au sida**

- Les décès liés au sida ont été réduits de plus de 51 % depuis le pic de 2004.

- En 2017, 940 000 [670 000 - 1,3 million] de personnes sont décédées de maladies liées au sida dans le monde, contre 1,9 million [1,4 million - 2,7 millions] en 2004 et 1,4 million [1 million - 2 millions] en 2010.

	2000	2005	2010	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Personnes vivant avec le VIH</b>	27,4 millions [23,1 millions - 32,8 millions]	30,1 millions [25,4 millions - 35,8 millions]	32,4 millions [27,4 millions - 38,5 millions]	33,7 millions [28,4 millions - 40,0 millions]	34,3 millions [29,0 millions - 40,8 millions]	35,0 millions [29,5 millions - 41,6 millions]	35,6 millions [30,1 millions - 42,4 millions]	36,3 millions [30,6 millions - 43,1 millions]	36,9 millions [31,1 millions - 43,9 millions]
<b>Nouvelles infections à VIH (total)</b>	2,8 millions [2,2 millions - 3,7 millions]	2,5 millions [1,9 million - 3,2 millions]	2,2 millions [1,7 million - 2,9 millions]	2,1 millions [1,6 million - 2,7 millions]	2,0 millions [1,6 million - 2,7 millions]	2,0 millions [1,5 million - 2,6 millions]	1,9 million [1,5 million - 2,5 millions]	1,9 million [1,4 million - 2,4 millions]	1,8 millions [1,4 million - 2,4 millions]
<b>Nouvelles infections à VIH (15 ans et plus)</b>	2,4 millions [1,9 million - 3,2 millions]	2,1 millions [1,6 million - 2,7 millions]	1,9 million [1,5 million - 2,5 millions]	1,8 million [1,4 million - 2,4 millions]	1,8 million [1,4 million - 2,4 millions]	1,8 million [1,4 million - 2,3 millions]	1,7 million [1,3 million - 2,3 millions]	1,7 million [1,3 million - 2,2 millions]	1,6 million [1,3 million - 2,1 millions]
<b>Nouvelles infections à VIH (0 - 14 ans)</b>	420 000 [260 000 - 620 000]	380 000 [240 000 - 560 000]	270 000 [170 000 - 400 000]	230 000 [150 000 - 340 000]	220 000 [140 000 - 320 000]	200 000 [120 000 - 290 000]	190 000 [120 000 - 280 000]	180 000 [110 000 - 270 000]	180 000 [110 000 - 260 000]
<b>Décès liés au sida</b>	1,5 million [1,1 million - 2,2 millions]	1,9 million [1,4 million - 2,7 millions]	1,4 million [1,0 million - 2,0 millions]	1,2 million [880 000 - 1,7 million]	1,2 million [820 000 - 1,6 million]	1,1 million [770 000 - 1,5 million]	1,0 million [730 000 - 1,5 million]	990 000 [700 000 - 1,4 million]	940 000 [670 000 - 1,3 million]
<b>Personnes ayant accès au traitement antirétroviral</b>	611 000 [538 000 - 636 000]	2,1 million [1,8 million - 2,1 millions]	8,0 million [7,1 million - 8,3 millions]	11,4 millions [10,1 million - 11,9 millions]	13,2 million [11,6 million - 13,8 millions]	15,1 million [13,3 million - 15,7 millions]	17,2 million [15,2 million - 17,9 millions]	19,4 millions [17,1 millions - 20,2 millions]	21,7 million [19,1 million - 22,6 millions]

Tableau 2-1: statistiques mondiales sur le SIDA

### 2.1.5. VIH/tuberculose

- La tuberculose reste la principale cause de décès chez les personnes vivant avec le VIH, soit environ un décès sur trois liés au sida.
- En 2016, 10,4 millions de personnes ont contracté la tuberculose, dont 1,2 million vivaient avec le VIH.
- Les décès liés à la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH ont diminué de 33 % entre 2005 et 2015.
- Cependant, près de 60 % [57 %] des cas de tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH n'ont pas été diagnostiqués ou traités, ce qui a entraîné 390 000 décès liés à la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH en 2015.

## 2.2. SIDA en Algérie

L'Algérie en s'inscrivant dans tous les engagements notamment la déclaration d'Alger sur l'accélération du dépistage du VIH au moyen orient et en Afrique du nord et la stratégie de

l'ONUSIDA vise à mettre fin au SIDA d'ici 2030 à travers l'objectif des 3 cibles 90-90-90 à savoir :

- Cible 1 : 90% de toutes les personnes vivant avec le VIH connaissent leur statut sérologique.
- Cible 2 : 90% des personnes infectées par le HIV diagnostiquées reçoivent un traitement antirétroviral durable.
- Cible 3 : 90% des personnes recevant un traitement antirétroviral ont une charge virale indétectable.

En effet, l'Algérie réaffirme chaque année son engagement et confirme le maintien des priorités établies dans le programme national de lutte contre les IST/VIH/SIDA et les objectifs du développement durable qui sont liés d'une façon ou d'une autre à la santé, de sorte qu'atteindre ces objectifs, dont fait partie l'élimination de l'épidémie du HIV/SIDA en tant que menace de la santé publique, dépendra largement de l'application du droit à la santé.

Les objectifs prioritaires de l'Algérie englobent l'accélération de la riposte au SIDA en particulier au sein des groupes les plus vulnérables au risque du VIH, par l'élimination de la transmission du virus de la mère à l'enfant, le renforcement des activités de prévention, de dépistage, de traitement, de soins et d'accompagnement.

En Algérie, le rapport du laboratoire national de référence du VIH/SIDA de l'institut Pasteur d'Algérie fait état :

- D'un total cumulé de 1985 au 30 septembre 2018 de 12083 cas dont 1880 cas au stade de SIDA et les autres sont séropositifs.
- D'un nombre de 700 à 800 nouveaux cas d'infection à VIH diagnostiqué par an, au cours de ces 5 dernières années.

Même si la situation épidémiologique du VIH en Algérie se caractérise par une épidémie type peu active, avec une prévalence faible inférieure à 0.1% dans la population générale mais concentré au niveau des populations vulnérables, le maintien de la vigilance s'impose et interdit tout relâchement du dispositif de prévention et lutte contre le HIV.

### 3. Le système immunitaire

L'*immunité* est définie comme la résistance aux maladies, et plus spécifiquement aux maladies infectieuses (Abbas et al., 2008). C'est la capacité qu'a le corps de se défendre contre des substances menaçantes pour son bon fonctionnement ou sa survie. Ces « menaces » peuvent être de 3 ordres : des microbes (virus, bactéries, champignons, parasites), des cellules devenues cancéreuses ou un corps étranger (une écharde, aussi bien qu'un organe greffé).

Le système immunitaire est fait d'un système d'interactions complexes mettant en œuvre de nombreux organes, tissus, cellules et substances différentes. La majorité des cellules ne se trouvent pas dans le sang, mais plutôt dans un ensemble d'organes appelés organes lymphoïdes.

- La moelle osseuse et le thymus. Ces organes produisent les cellules immunitaires (les lymphocytes).
- La rate, les ganglions lymphatiques, les amygdales et les amas de cellules lymphoïdes situés sur les muqueuses des voies digestives, respiratoires, génitales et urinaires. C'est habituellement dans ces organes périphériques que les cellules sont appelées à réagir.

Une réponse immunitaire signifie la réaction coordonnée des cellules et molécules du système immunitaire contre les germes pathogènes (Abbas et al., 2008). Elle qui s'exprime principalement par les actions des cellules lymphocytes T CD4 et CD8 (des catégories de globules blancs) qui sont les plus étudiées.

Le bon fonctionnement du système immunitaire est un facteur indispensable pour la santé et les personnes présentant un déficit des réponses immunitaires, sont sensibles à des infections graves menaçant souvent le pronostic vital. L'apparition du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) au cours des années 1980 a tragiquement mis en évidence l'importance du système immunitaire pour la défense des individus contre les infections. Cependant, la réponse immunitaire constitue un principal obstacle au succès des transplantations d'organes, un mode de traitement utilisé de plus en plus souvent en cas de dysfonctionnements d'organes (Abbas et al., 2008).

### 4. Immunité naturelle et acquise

On peut diviser les types de la réponse immunitaire en deux : spécifique (née ou naturelle) et non spécifique (acquise ou adaptative).

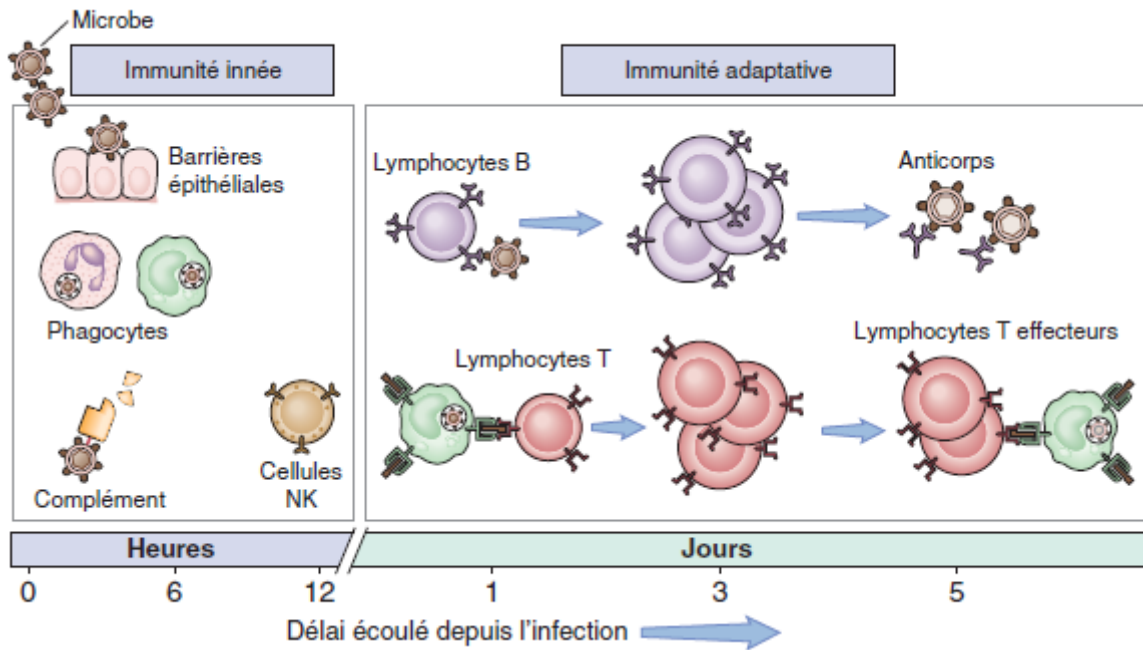


Figure 2.1: types de réponses immunitaires (Abbas et al., 2008).

#### 4.1. la réponse non spécifique

Constitue « l'immunité innée » parce qu'elle est présente dès la naissance, agit en ne tenant pas compte de la nature du micro-organisme qu'elle combat. Elle représente la première ligne de défense de l'immunité naturelle et constituée par les barrières épithéliales et par des cellules spécialisées ainsi que par des antibiotiques naturellement présents dans les épithéliums. ce type de défense sert à bloquer l'entrée des microbes dans les tissus de l'hôte et si les microbes réussissent à passer les épithéliums et à pénétrer, ils sont attaqués par les phagocytes, par des lymphocytes spécialisés appelés cellules tueuses ou NK (natural killer), et par plusieurs protéines plasmatiques, notamment les protéines du système du complément. La réponse innée est exprimée par différents mécanismes :

##### 4.1.1. Les barrières physiques

La peau et les muqueuses sont les premières barrières naturelles auxquelles se buttent les assaillants. La peau est le plus grand organe du corps et offre une protection incroyable contre les infections. En plus de constituer une interface physique entre l'environnement et nos systèmes vitaux, elle offre un milieu hostile aux microbes : sa surface est légèrement acide et plutôt sèche, et elle est couverte de « bonnes » bactéries. La bouche, les yeux, les oreilles, le nez, les voies urinaires et génitales offrent tout de même des voies de passage pour les microbes.

Ces voies ont aussi leur système de protection. Par exemple, les réflexes de la toux et de l'éternuement expulsent les micro-organismes des voies respiratoires.

#### **4.1.2. L'inflammation**

L'inflammation est la première barrière que rencontrent les micro-organismes pathogènes qui franchissent notre enveloppe corporelle. Tout comme la peau et les muqueuses, ce type de réponse immunitaire agit sans connaître la nature de l'agent qu'il combat. Le but de l'inflammation est d'inactiver les agresseurs et de mettre en œuvre la réparation des tissus et ce par la vasodilatation et la plus grande perméabilité des capillaires dans la zone atteinte pour permettre l'arrivée des acteurs de l'inflammation, la destruction des pathogènes par les phagocytes : un type de globule blanc qui est capable d'englober des microorganismes pathogènes ou d'autres cellules malades et de les détruire. Il en existe plusieurs types : les monocytes, les neutrophiles, les macrophages et les cellules tueuses naturelles (cellules NK), le système du complément, qui comprend une vingtaine de protéines qui agissent en cascade et permettent de détruire directement les microbes.

#### **4.1.3. Les interférons**

En cas d'infection virale, les interférons sont des glycoprotéines qui inhibent la multiplication des virus à l'intérieur des cellules. Une fois sécrétés, ils diffusent dans les tissus et stimulent les cellules immunitaires voisines. La présence de toxines microbiennes peut aussi déclencher la production d'interférons.

#### **4.1.4. La fièvre**

est un autre mécanisme de défense parfois présent dans les premiers stades d'une infection. Son rôle est d'accélérer les réactions immunitaires. À une température un peu plus élevée que la normale, les cellules agissent plus rapidement. De plus, les germes se reproduisent moins rapidement.

### **4.2. la réponse spécifique**

Bien que l'immunité naturelle soit en mesure de combattre de manière efficace un grand nombre d'infections, les microbes pathogènes pour l'homme (c'est-à-dire capables de provoquer des maladies) ont évolué de façon à résister à l'immunité naturelle. La défense contre ces agents infectieux (suite à leurs reconnaissance) incombe alors à la réponse immunitaire

adaptative, et c'est la raison pour laquelle des déficits du système immunitaire adaptatif augmentent la sensibilité aux infections (Abbas et al., 2008).

La réponse immunitaire spécifique crée l'immunité acquise, celle qui se développe au fil des ans en conséquence des rencontres que notre organisme fait avec des molécules étrangères spécifiques. Ainsi, notre système immunitaire *garde en mémoire* les bactéries et virus particuliers qu'il a déjà rencontrés afin de rendre la seconde rencontre beaucoup plus efficace et rapide. On estime qu'un adulte a en mémoire de  $10^9$  à  $10^{11}$  protéines étrangères différentes. Ce qui explique que l'on n'attrape pas la varicelle et la mononucléose deux fois, par exemple. Il est intéressant de remarquer que l'effet de la vaccination est de provoquer cette mémoire d'une première rencontre avec un pathogène.

Le système immunitaire adaptatif se compose des lymphocytes (un type de globules blancs dont on distingue deux classes : les lymphocytes B et les lymphocytes T) et de leurs produits, notamment les anticorps ce qui donne deux types d'immunité adaptative, appelés immunité humorale et immunité cellulaire:

#### **4.2.1. L'immunité humorale**

s'exerce par l'intermédiaire de protéines appelées anticorps, qui sont produites par des cellules portant le nom de lymphocytes B. Les lymphocytes B comptent pour environ 10 % des lymphocytes qui circulent dans le sang. Lorsque le système immunitaire rencontre un agent étranger, les lymphocytes B sont stimulés, se multiplient et se mettent à produire des anticorps. Les anticorps sont des protéines sécrétés dans la circulation et les fluides produits par les muqueuses qui se fixent sur les protéines étrangères et neutralisent et éliminent ensuite les microbes et les toxines microbiennes présents dans le sang et dans la lumière des muqueuses, comme celle du tractus gastro-intestinal ou respiratoire.

#### **4.2.2. L'immunité cellulaire**

Les anticorps ne peuvent pas atteindre les microbes qui vivent et se divisent à l'intérieur de cellules infectées. La défense mise en œuvre contre ces microbes intracellulaires porte le nom d'immunité cellulaire, car elle s'exerce par l'intermédiaire de cellules appelées lymphocytes T. Les lymphocytes T représentent plus de 80 % des lymphocytes en circulation. Il existe deux types de lymphocytes T : les cellules T cytotoxiques qui, lorsqu'elles sont activées, détruisent directement les cellules infectées par des virus et les cellules tumorales, et les cellules

T facilitatrices, qui contrôlent d'autres aspects de la réponse immunitaire (activer et stimuler les macrophages qui détruisent les microbes phagocytés).

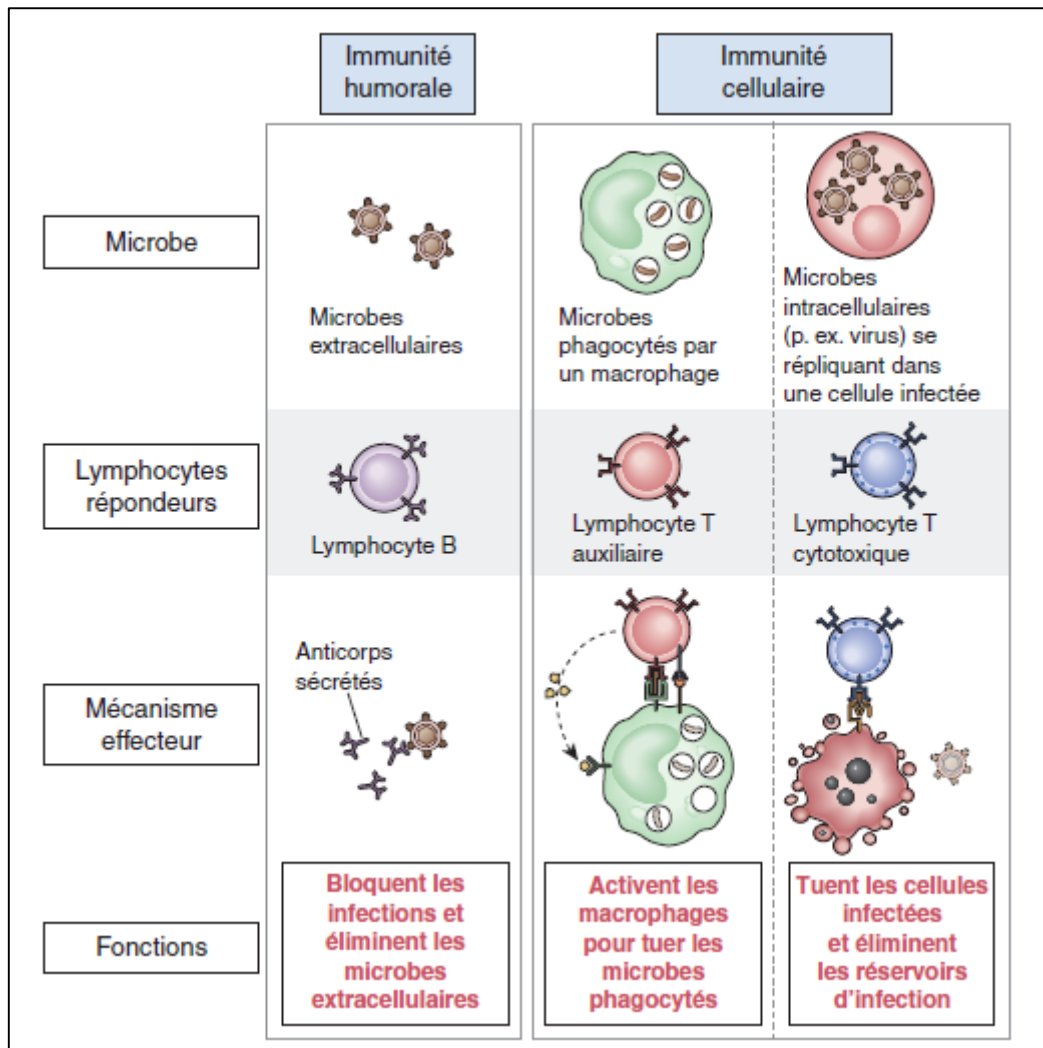


Figure 2.2: immunité humorale et immunité cellulaire (Abbas et al., 2008).

## 5. Types de lymphocytes :

Bien que tous les lymphocytes soient morphologiquement similaires et d'aspect relativement quelconque, leurs lignées, leurs fonctions et leurs phénotypes sont extrêmement hétérogènes et ils sont capables de réponses et d'actions biologiques complexes (médiation humorale, médiation cellulaire, cellules auxiliaires, cellules effectrices...).

À l'heure actuelle, ces cellules sont souvent distinguées par leurs protéines de surface qui peuvent être identifiées par différents anticorps monoclonaux. La nomenclature standard pour ces protéines est la désignation numérique « CD » (cluster of differentiation), qui est utilisée

pour définir les protéines de surface correspondant à un type cellulaire ou à un stade de différenciation cellulaire particulier, Les plus importantes sont les CD4 et les CD8.

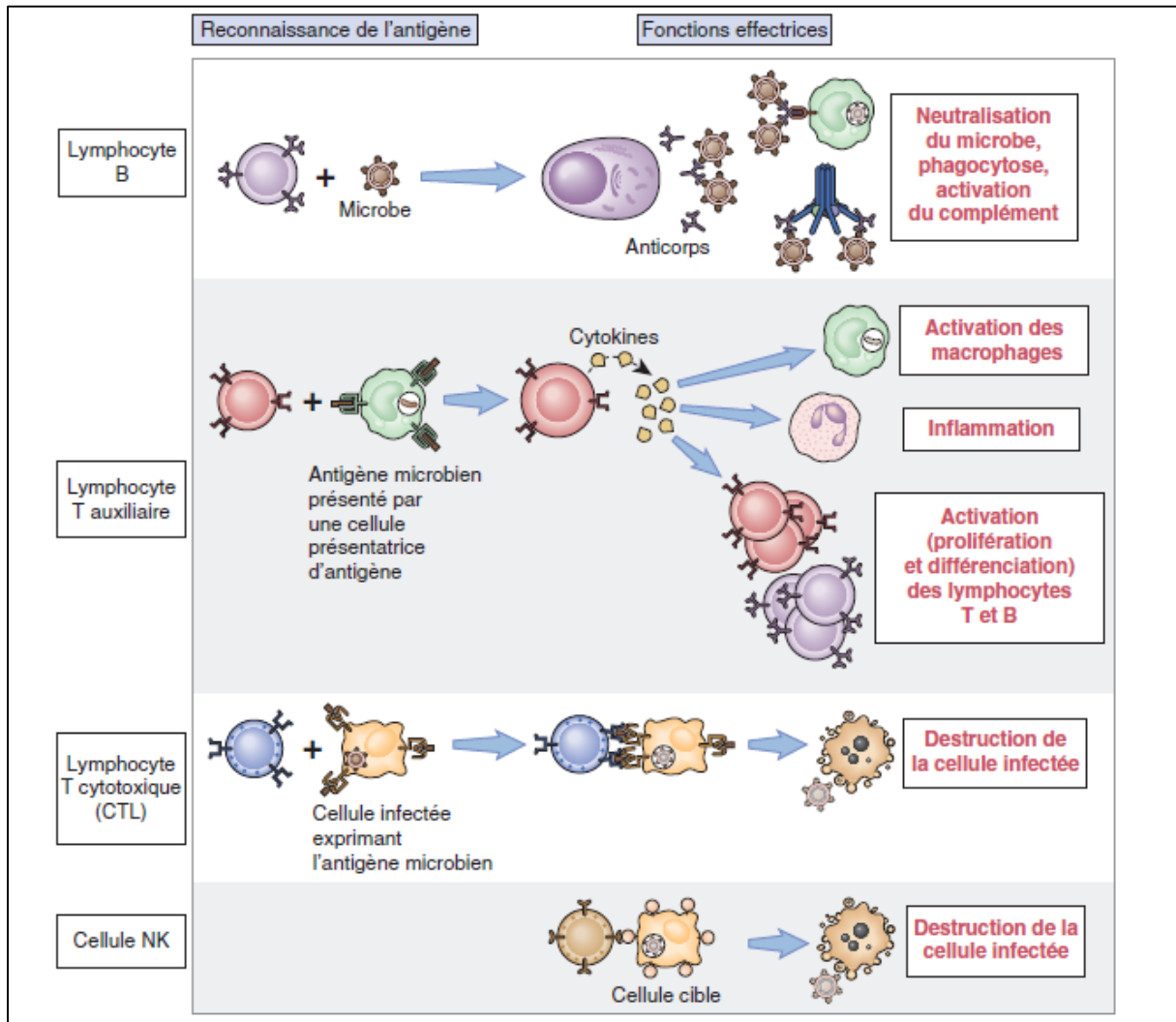


Figure 2.3: types de cellules lymphocytes (Abbas et al., 2008).

### 5.1. Lymphocytes T CD4+

Les lymphocyte CD4 (T<sub>H</sub>) ou T<sub>H</sub> (helper) (le T pour Thymus) jouent un rôle important dans la réaction immunitaire, car elles sont responsables de la coordination et l'activation des autres agents T<sub>H</sub>, des macrophages, ou la production des cytokines par exemple. Elles sont produites par le thymus, et comme leur nom l'indique (helper) elles aident à activer la réaction immunologique suite au contact avec le VIH.

Une fois le VIH est perçu par les CD4, ces dernières entrent en prolifération et selon l'environnement dans lequel elles se trouvent elles déclenchent une immunité à *médiation humorale* (par la production des anticorps) ou une immunité à *médiation cellulaire* (par stimulation des CD8 ayant pour rôle la destruction des cellules infectées).

Les cellules T<sub>H</sub> qui sont considérées comme la clé de la réaction immunitaire sont cible de l'infection par le virus VIH qui les considère comme un environnement adéquat pour accomplir son cycle de prolifération, donc leur destruction par le VIH paralyse la défense immunitaire dans sa source (Ouattara, 2006).

## 5.2. Lymphocytes T CD8+

C'est la deuxième catégorie des cellules lymphocytes T, elles présentent la protéine CD8 sur leurs membranes, appelé également CTL pour Cytotoxique T Lymphocyte pour leur pouvoir toxique.

Une fois une cellule CD4 est infectée par le VIH, elle présente sur sa membrane un antigène particulier, ce dernier sera considéré comme un signal d'activation des cellules CD8 dites naïves qui deviennent actives.

Après activation des CD8 elles reconnaissent des modifications morphologiques et entrent en prolifération en donnant :

- des cellules CD8 effectrices celles qui sont capables d'intervenir directement en exprimant leur pouvoir toxique pour détruire les cellules infectées.
- des cellules mémoires qui se charge de mémoriser l'antigène rencontré pour assurer une intervention plus rapide en cas d'infection par le même virus dans le futur, c'est pour cette raison elle se caractérisent par une durée de vie un peu plus longue (Ouattara, 2006).

Les CD8 sont très efficaces devant les infections virales, mais elles sont activées par les CD4 qui représentent la cible du virus VIH (compatibilité des récepteurs), et justement c'est le point fort de ce virus et la source de son danger.

## 6. Le virus de l'immunodéficience humaine VIH

Un virus est un parasite intracellulaire ne pouvant se multiplier qu'à l'intérieur d'une cellule hôte et utilisant sa machinerie cellulaire. Il existe de nombreux types différents de virus, parmi lesquels on retrouve en particulier les rétrovirus.

Les rétrovirus sont des virus d'un diamètre de 110 à 125 nanomètres, très répandus dans le monde animal. Ils sont la cause de différentes formes de cancers, d'immunodéficiences, dont le Sida, et de dégénérescences du système nerveux central. Leur génome s'intègre sous forme d'ADN dans celui de la cellule hôte, pour ensuite s'exprimer pendant toute la vie active de la cellule. Les lentivirus font partie de cette famille : ces virus sont responsables de pathologies à évolution lente. L'exemple le plus connu de tels virus est le virus du Sida : le HIV.

Le HIV détruit le système immunitaire et conduit lentement et après une longue période d'incubation au Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) qui est la complication la plus dangereuse de l'infection par le VIH.

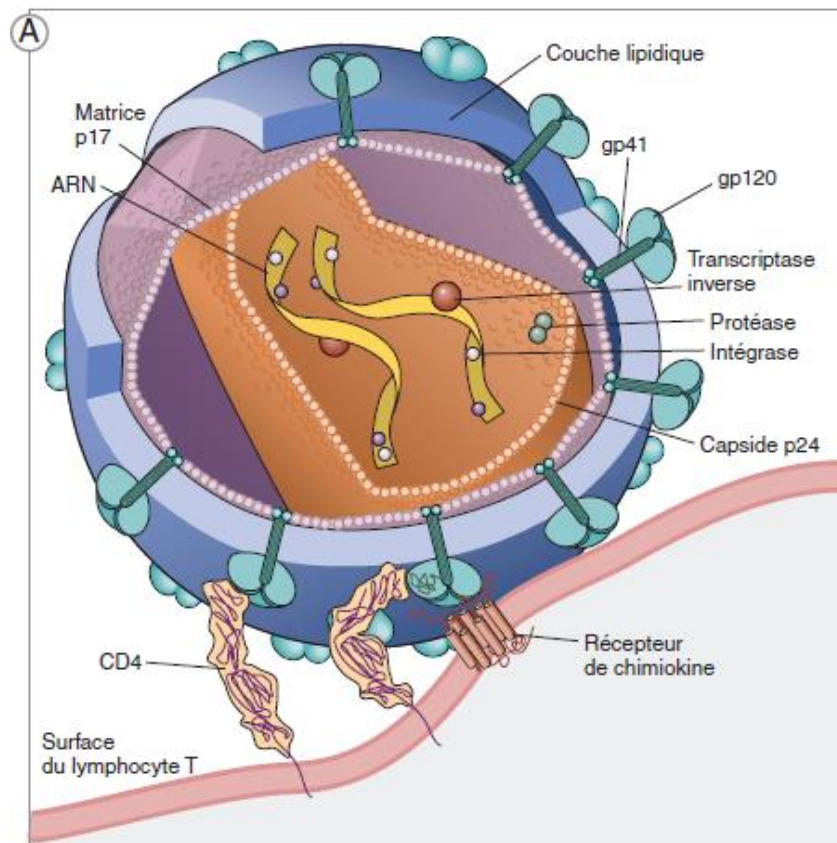


Figure 2.4: Structure et gènes du VIH (Abbas et al., 2008).

Il existe deux types de lentivirus humain : VIH-1 et VIH-2 (Silvestri et al., 2016). VIH-1 a été dérivé d'un virus du chimpanzé (SIVcpz), tandis que le VIH-2 a été acquis par infection avec un virus mangabey fuligineux (SIVsmm). Ces deux virus sont très proches mais le plus répandu est VIH-1 car il est responsable de la majorité des cas de SIDA et toutes les recherches portent sur lui.

Le HIV est un rétrovirus, il est constitué d'un simple brin d'ARN en double exemplaires, plus des protéines nécessaires à la réplication. Pour pouvoir se répliquer il doit utiliser la matière génétique d'une autre cellule hôte. La cible principale du VIH sont les cellules lymphocytes CD4, qui sont la clé de l'activation et la régulation de la réponse immunitaire. La destruction progressive de ces cellules met le système immunitaire dans un état affaibli (l'immunodépression) et devient alors cible des différentes maladies opportunistes (Kirchhoff, 2014).

## 7. Modes de transmission du VIH

Le virus du SIDA est très faible et très sensible dans l'environnement extérieur mais il devient très rebelle une fois pénétré dans le corps humain. Le VIH peut être transmis de 3 manières principales (Silvestri et al., 2016) :

- 1- Par voie sexuelle : ça représente la cause de plus de 90% des cas d'infection dans le monde. Le virus est présent dans les sécrétions génitales, et peut donc être transmis lors d'un rapport sexuel.
- 2- L'injection du sang (ou des produits sanguins) : Le virus étant présent dans le sang, il peut être transmis lors de tout « don » de sang d'un individu à un autre : lors de pratiques toxicomanes (échanges de seringues), de manière accidentelle, ou lors de transfusions.
- 3- Transmission verticale de la mère à l'enfant : Le cas le plus fréquent semble être toutefois lors de l'accouchement en plus, le virus se retrouve dans le lait maternel, d'où une contamination lors de l'allaitement (cas fréquent surtout en Afrique).

## 8. Cycle de réplication du VIH

Le cycle de vie du VIH-1 est complexe et peut être divisé en plusieurs étapes (Kirchhoff, 2014). Ce processus commence par la fixation du virion à la surface de la cellule jusqu'à la libération des nouveaux virions infectieux et la destruction des cellules CD4 qui sont cruciales pour le maintien d'un système immunitaire fonctionnel.

### 8.1. reconnaissance et attachement

le VIH et grâce à une protéine particulière GP<sub>120</sub> située sur sa membrane peut détecter les lymphocytes T<sub>H</sub> en reconnaissant la protéine CD4 présentée sur leurs membranes, le virus ensuite se fixe sur la lymphocyte CD4.

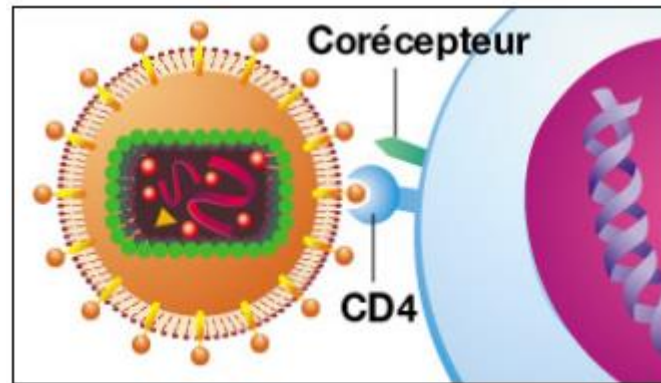


Figure 2.5: Attachement virus VIH/CD4.

### 8.2. Liaison et Fusion :

après fixation du VIH sur la membrane de la cellule CD4, les deux particules seront fusionnées en transperçant la membrane de cette dernière par le VIH qui va donc injecter la matière génétique virale dans le cytoplasme de la cellule dites maintenant infectée.

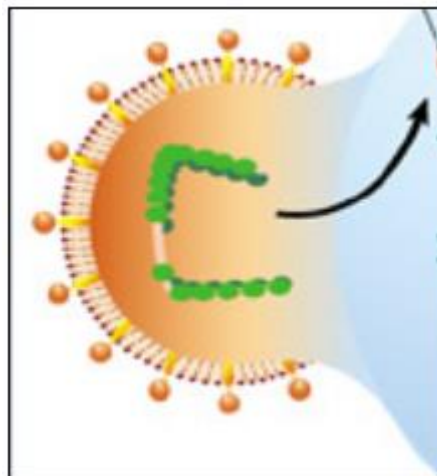


Figure 2.6: Pénétration du virus VIH dans la CD4.

### 8.3. La transcription inverse et intégration de l'ADN virale

Une fois l'information génétique du virions est pénétré dans la cellule CD4, un processus appelé la transcription inverse de l'ARN viral donne un ADN viral grâce à une enzyme dite transcriptase inverse. Quand l'ADN viral est formé, l'infection proprement dite commence en intégrant l'ADN viral dans celui de la cellule CD4 à l'aide d'une protéine virale appelée intégrase. Grâce au processus de la réplication cellulaire plusieurs autres ARN viraux seront construits.

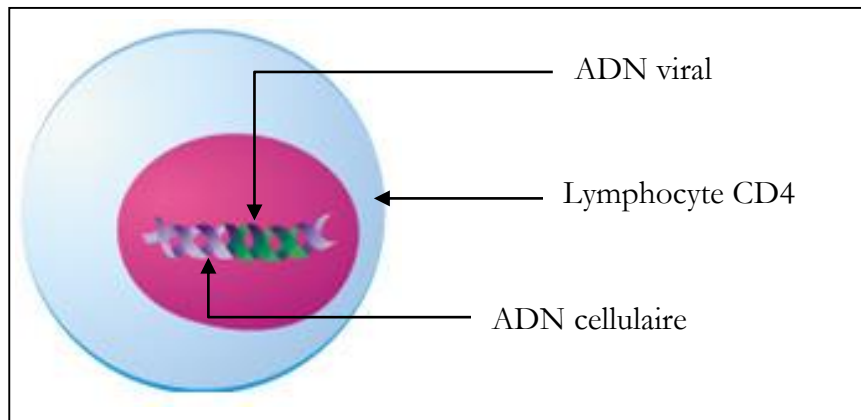


Figure 2.7: intégration de l'ADN virale.

### 8.4. Libération des nouveaux virions :

les ARN viraux seront lus et transcrits en précurseurs protéines qui vont par la suite être assemblés en protéines virales, ces dernières et grâce à une protéine appelée protéase seront maturées et assemblées en construisant plusieurs nouveaux virions. Ces derniers vont transpercer la membrane de la cellule CD4 qui sera généralement détruite, et donc propager dans l'organisme pour recommencer un nouveau cycle de vie.

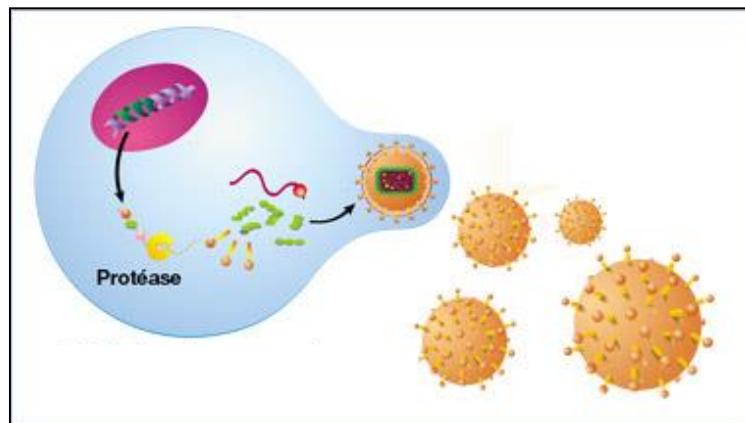


Figure 2.8: Libération des nouveaux virus par une CD4 infectée.

La Figure 2.9: cycle de vie du virus VIH (Silvestri et al., 2016). résume toutes les phases précédemment décrites :

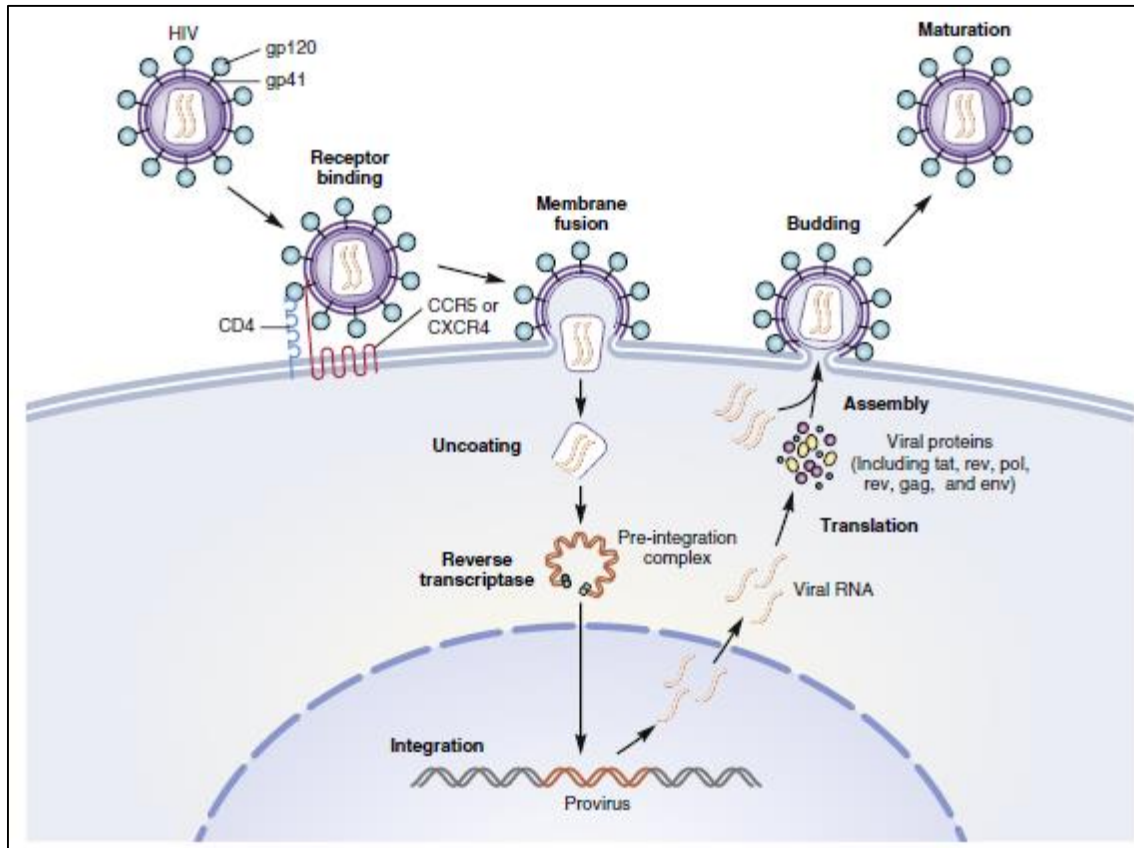


Figure 2.9: cycle de vie du virus VIH (Silvestri et al., 2016).

## 9. Histoire naturelle de l'infection VIH

On désigne par «histoire naturelle» le déroulement (naturel) de l'infection par le VIH dans l'absence de tout traitement.

L'infection à VIH est une infection chronique qui débute par la contamination et passe par différentes phases jusqu'au stade d'affections sévères du fait de l'immunodépression avancée. Ces différents stades cliniques sont corrélés au niveau de CD4 et à la charge virale, ainsi que d'autres facteurs (l'âge avancé, les infections intercurrentes...).

Deux examens de laboratoire permettent d'évaluer le degré d'immunodépression et l'importance de la multiplication du VIH chez une personne vivant avec le VIH : Il s'agit du taux de CD4 (qui représente l'état de l'immunité du malade), et charge virale qui correspond à la quantité de virus.

Au plan biologique, les différentes phases cliniques peuvent être corrélées à l'évolution des lymphocytes T-CD4 et de la charge virale. Pour comprendre l'intérêt de ces deux paramètres, on peut faire l'analogie avec une locomotive qui se dirige vers un précipice.

Le taux de déclin des CD4 représente la distance qui sépare la locomotive du précipice. Ainsi, plus le nombre de CD4 est élevé plus on est loin de la phase terminale de la maladie et de la mort. La charge virale représente la vitesse de la locomotive. Plus la charge virale est élevée plus la maladie évolue rapidement vers la mort. Ainsi, pour une personne infectée par le VIH, plus le nombre de CD4 est élevé et la charge virale faible, meilleur sera le pronostic. C'est pour ça, lorsqu'une personne est traitée par des antirétroviraux (médicaments anti-VIH), la charge virale doit baisser et les CD4 remonter pour affirmer que le traitement est efficace.

La charge virale est corrélée à la probabilité d'évolution de la maladie (survenue d'évènements classant au stade sida et décès). Pour se défendre, l'organisme utilise plusieurs moyens constituant le système immunitaire. Tout déficit au niveau d'un des mécanismes de défense se traduira par une immunodépression. Dans l'infection à VIH, le lymphocyte T-CD4 est la cible principale du virus. Comme nous l'avons vu, la cellule va devenir une véritable usine à virus mais elle finira par mourir plus rapidement qu'une cellule saine. Or, ce lymphocyte joue un rôle clef dans l'immunité cellulaire.

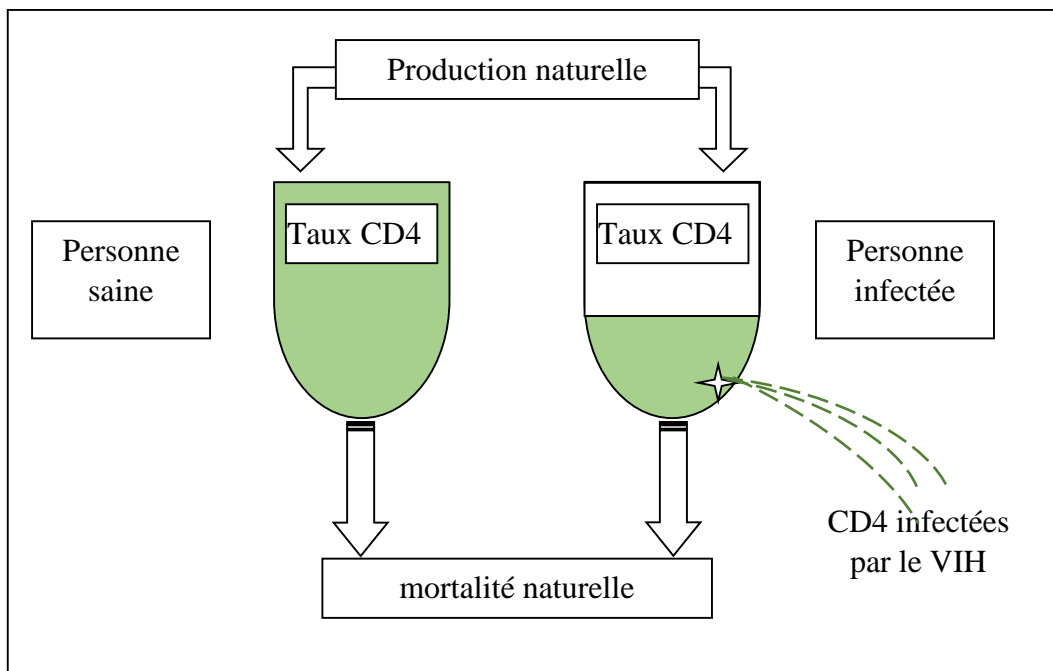


Figure 2.10: évolution du taux des CD4.

Chez une personne saine, la destruction physiologique des cellules est compensée par la production de nouvelles cellules et donc le niveau de remplissage du réservoir reste constant. Cela revient à dire que le système immunitaire reste tout à fait efficace.

Par contre en cas d'infection à VIH, il y a, en plus de la destruction physiologique, les cellules qui sont détruites par le VIH. La quantité de lymphocytes T-CD4 chute donc de façon importante et l'organisme n'arrive pas à compenser cette perte. L'immunodépression va s'installer et s'aggraver progressivement.

Conséquences de l'immunodépression. Une personne saine est protégée par son système immunitaire contre les différents germes - bactéries, virus, parasites ou champignons. Lorsque cette personne perd ses moyens de défense, elle risque de développer des infections graves. Ces infections peuvent même concerner des germes qui ne sont pas pathogènes pour un individu immunocompétent (ayant un système immunitaire intact) ; on parle alors d'infections opportunistes.

### 9.1. La phase de primo-infection (*the acute phase*)

elle commence au moment de la contamination et va durer de 3 à 8 semaines. Entre 30 et 50% des patients vont avoir des signes cliniques de primo-infection dans les 2 à 4 semaines qui s'expriment par des symptômes cliniques qui ne sont pas du tout spécifiques de l'infection à VIH. Les patients peuvent présenter une maladie légère se traduisant par un malaise, pseudo-grippal avec fièvre, céphalées, myalgies, arthralgies, des signes neurologiques ainsi que des adénopathies localisées ou généralisées en corrélation avec la virémie initiale (Hoen, 2006)(Kahn et al., 1998). Il y a donc un risque pour que ces symptômes ne soient pas reconnus en tant que signes évocateurs d'une infection à VIH.

Symptômes	Fréquence
Fièvre	80-90
Fatigue	70-90
Téméraire	40-80
Mal de tête	32-70
Lymphadénopathie	40-70
Pharyngite	50-70
Myalgie ou arthralgie	50-70

Nausées, vomissement ou diarrhée	30-60
Sueurs nocturnes	50
Méningite aseptique	24
Ulcères buccaux	10-20
Ulcères génitaux	5-15
Thrombocytopénie	45
Leucopénie	40
Niveaux élevés des enzymes hématiques	21

Tableau 2-1: symptômes de la primo-infection (Kahn et al., 1998).

Durant la primo-infection, la charge virale augmente rapidement et atteint son maximum. Cette invasion virale (des milliards de virions) cause une décroissance brusque des lymphocytes CD4 conduisant ainsi à l'apparition des signes de la contamination. Le nombre faible des cellules CD4 cause la mort de virus avant d'infecter de nouvelles cellules ce qui va diminuer la charge virale. Ainsi, la réaction immunitaire (exprimée par l'action des cellules CD8) conduit partiellement à contrôler l'infection avec l'augmentation du nombre des CD4. Après quelques semaines, le processus de l'infection entre dans une période de latence clinique (Abbas et al., 2008).

## 9.2. La phase asymptomatique (*The asymptomatic phase*)

Cette phase peut durer de nombreuses années (une dizaine d'années) marquées par une latence clinique. Au cours de cette phase de l'infection chronique silencieuse, il se produit généralement une perte progressive des lymphocytes T CD4+ dans les tissus lymphoïdes et une destruction de l'architecture des tissus lymphoïdes (Abbas et al., 2008) toutefois, le système immunitaire maintient un niveau satisfaisant de ces dernières (mais le VIH prend l'avantage et une diminution faible et progressive des CD4 est remarquée). Après quelques années, le patient commence à présenter des infections mineures de plus en plus fréquentes et longues. On dit, durant cette phase, que le patient vie avec le SIDA mais l'a pas encore atteint (un VIH séropositif).

Après la phase asymptomatique, certains symptômes constitutionnels peuvent être des circonstances de découverte de l'infection à VIH, Il peut s'agir d'une asthénie persistante

inexpliquée, d'une fièvre prolongée ou récidivante, de sueurs nocturnes ou d'un amaigrissement.

### 9.3. La phase du SIDA (*Full-blown AIDS*)

Le nombre de lymphocytes T CD4+ sanguins continue à décliner au cours des années et finalement, lorsque celui-ci chute au-dessous de 200 cellules par mm<sup>3</sup> (le nombre normal étant d'environ 1500 cellules par mm<sup>3</sup>), les patients souffrent alors du sida et deviennent sensibles aux infections opportunistes, certains cancers, une perte de poids, la tuberculose, et parfois, la démence.

Le stade SIDA correspond à un état d'immunodépression avancé caractérisé par des manifestations cliniques sévères. L'évolution, en l'absence de traitement, se fera vers l'aggravation et le décès.

La plupart des travaux de modélisation qui existent concernent uniquement la première et la deuxième phase de l'infection, alors que la troisième est évitée à cause de la complexité des phénomènes intervenus qui sont liés aux maladies opportunistes.

La Figure 2.11: histoire naturelle VIH (Abbas et al., 2008). décrit l'évolution de la charge du VIH et des lymphocytes CD4 pendant les différentes phases de la maladie.

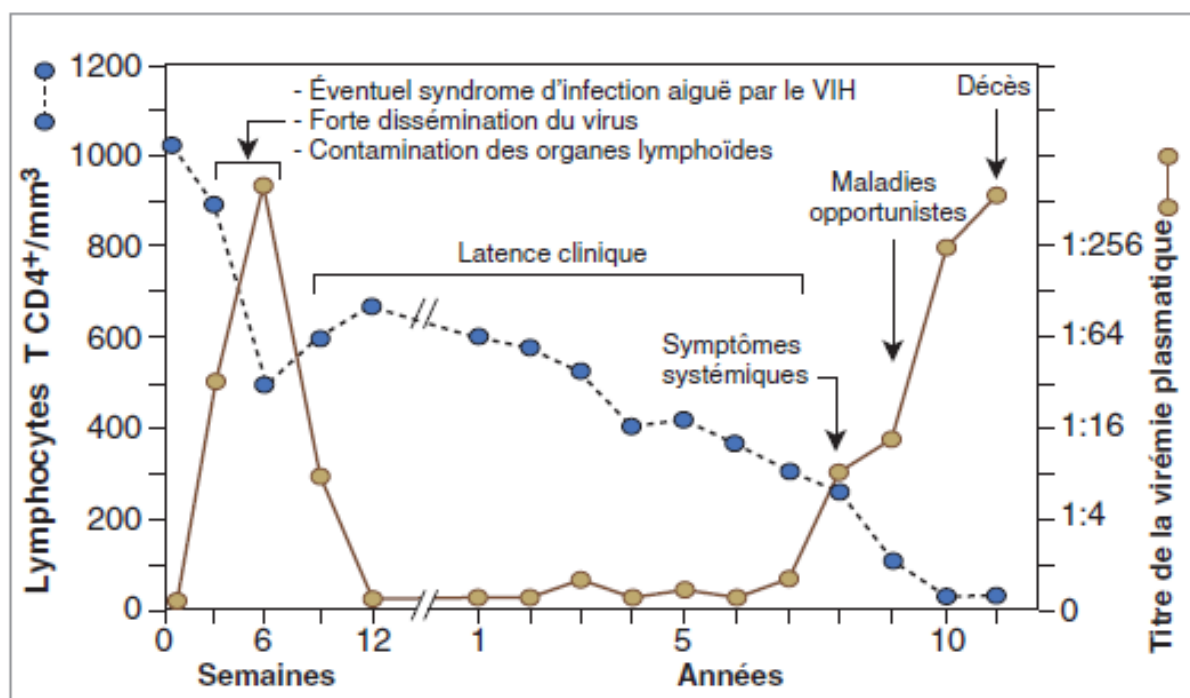


Figure 2.11: histoire naturelle VIH (Abbas et al., 2008).

## 10. Traitement du SIDA

C'est vrai que le traitement du SIDA a connu une grande évolution ces dernières années et que les spécialistes le considère aujourd'hui comme une maladie chronique que le patient peut vivre avec toute sa vie. Mais malheureusement, il n'existe aucun médicament capable d'éradiquer complètement le VIH du corps du patient.

Les différents traitements disponibles actuellement sont des médicaments permettant de prolonger au maximum la vie du patient. Mais ce dernier reste toujours infecté et on dit qu'il vit avec le SIDA. Ces médicaments s'appellent les antirétroviraux, et consistent à empêcher l'invasion du VIH en intervenant aux différentes phases de son cycle de vie afin de perturber le processus de construction des nouveaux virions par bloquer l'activité de plusieurs enzymes virales, transcriptase inverse, protéase et intégrase.

Cette thérapie appelée « traitement antirétroviral hautement actif » ou « thérapie antirétrovirale combinée » est coûteuse, et l'on ignore son efficacité à long terme (Abbas et al., 2008). Plusieurs antirétroviraux existent actuellement. Ceux considérés comme étant les plus efficaces sont (Ouattara, 2006):

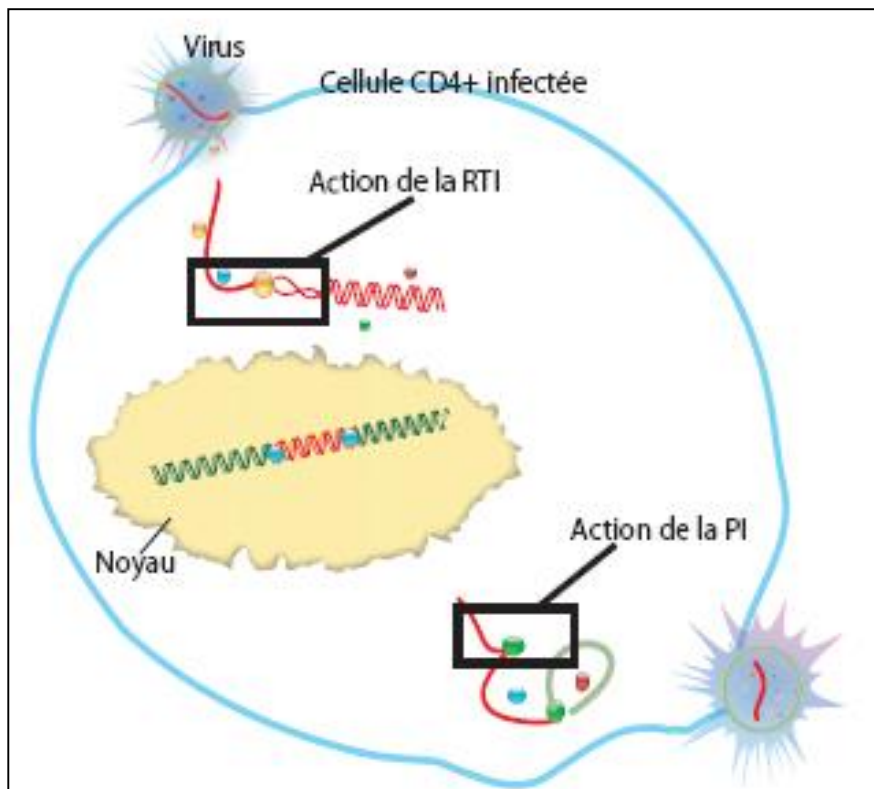


Figure 2.12: Actions des inhibiteurs RTI et PI.

- les inhibiteurs de transcriptase inverse (RTI Reverse Transcriptase Inhibitor): leur rôle consiste à empêcher la transcription inverse de l'ARN virale.
- les inhibiteurs de la protéase (PI Protéase Inhibitor): empêchent la maturation des nouveaux virions qui seront incapables d'infecter d'autres cellules CD4.

Le contrôle du VIH à l'échelle mondiale nécessitera le développement de vaccins efficaces qui peuvent vraisemblablement induire une réponse immune innée, des titres élevés d'anticorps neutralisants, une forte réponse par les lymphocytes T, ainsi qu'une immunité liée aux muqueuses. Des tentatives récentes se concentrent sur l'utilisation d'ADN et des poxvirus recombinants codant plusieurs protéines différentes du VIH dont l'efficacité sera jugée dans les futures années.

## 11. Conclusion

Nous avons passé en revue dans ce chapitre l'infection par le virus du VIH, en commençant par les statistiques relatives à cette épidémie, son état en Algérie. Afin de comprendre la propagation du virus au sein de l'organisme humain, et aussi la prévalence de la maladie au sein de différentes populations ethniques, il est nécessaire de comprendre les mécanismes de l'infection, et de l'évolution de la maladie, et ce en détaillant le virus lui-même, et les différentes cellules du système immunitaire, notamment les lymphocytes CD4 et CD8. En effet, c'est en se basant sur les interactions entre le virus, et les CD4 d'une part, et les CD4 et les CD8 d'autre part, que nous avons mis en œuvre un modèle multi-agent pour la modélisation de la dynamique des différentes populations impliquées dans l'infection, et que nous présentons et testons dans les chapitres 4, et 5 de ce manuscrit

# 3. Les systèmes Multi-Agents

## 1. Introduction

Plusieurs disciplines et techniques de l'informatique ont été inspirées de la nature (particulièrement de la biologie) dans le but de reproduire une version artificielle de l'intelligence naturelle comme les réseaux de neurones, les algorithmes génétiques et les systèmes multi-agents.

Ce dernier paradigme permet de concevoir une nouvelle forme de l'intelligence qui est l'intelligence collective, celle des êtres multicellulaires simples, les colonies d'insectes sociaux, les troupeaux d'animaux et les êtres humains. Cette intelligence *émergente* provient à partir de l'assemblage, la coopération et la coordination des actions élémentaires des différents individus constituant le système étudié.

L'approche multi-agent, comme une technique de modélisation individu-centrée, regroupe les différents concepts et techniques permettant de résoudre un problème donnée de manière distribuée en faisant interagir différentes entités logicielles appelées *Agents*.

## 2. Origines et motivations

L'approche Multi-Agents est un nouveau paradigme pour comprendre et créer des systèmes distribués. L'idée principale suppose que les composants computationnels sont autonomes et capables de contrôler leur propre comportement afin d'atteindre leurs objectifs (Wooldridge, 2009).

Le domaine des systèmes Multi-agents s'il n'est pas récent, est actuellement un champ de recherche très actif. Cette discipline est à la connexion de plusieurs domaines en particulier de l'intelligence artificielle, des systèmes informatiques distribués et du génie logiciel (Chaib-Draa et al., 2001). Il est apparu pendant les années 80 suite à l'évolution considérable des applications informatiques qui sont devenues de plus en plus distribuées et diffusées dans multiples objets et fonctionnalités. La taille, la complexité et l'évolutivité croissante de ces applications font que la vision centralisée de l'intelligence artificielle classique pour la structuration des connaissances et la résolution des problèmes a atteint ses limites et il est devenu nécessaire de décomposer les systèmes en modules "faiblement couplés", en unités indépendantes dont les interactions sont limitées et parfaitement contrôlées (Ferber, 1997).

En effet, les concepteurs des systèmes ont abouti à la conclusion qu'il faut distribuer l'expertise (le savoir-faire, les compétences, les connaissances) sur plusieurs individus possédant chacun des capacités de résolution limitées du problème, ces individus collaborent ensemble pour atteindre un objectif commun. Dans ce cas la connaissance du groupe n'est pas égale à la somme des connaissances des individus qui ont un savoir-faire partiel, des points de vue particuliers parfois contradictoires où la réalisation d'un but commun nécessite une coordination, des discussions et parfois négociation (Ferber, 1995).

Un second point qui a motivé l'apparition de l'approche Multi-Agents est le besoin de trouver une nouvelle approche pour modéliser et simuler les processus biologiques (et les systèmes vivants en générale). En effet modéliser la dynamique d'une population d'individus par un ensemble d'équations mathématiques semble un peu difficile par rapport à modéliser directement chaque individu par une entité logicielle appelée Agent où le comportement global du système sera le résultat des comportements élémentaires des agents ainsi que les interactions entre eux (Ferber, 1997).

Un troisième point vient de la robotique. Au lieu de construire un robot avec plusieurs fonctionnalités et compétences qui sera nécessairement plus lourd et plus compliqué à créer et à gérer, il sera plus intéressant de créer plusieurs petits robots autonomes avec des capacités et des compétences élémentaires coopérants tous pour réaliser un objectif commun (Ferber, 1997).

Un dernier point vient avec le développement des systèmes informatiques particulièrement les systèmes distribués et les applications réseaux. On s'intéresse plus à des programmes informatiques qui s'exécutent seuls et réalisent certaines fonctionnalités mais la tendance est orientée vers la réalisation des systèmes qui coopèrent avec d'autres entités logicielles pour atteindre un but commun.

Toutes ces motivations ont donné naissance à l'approche Multi-Agents qui représente le fruit des recherches en intelligence artificielle distribuée. Cette dernière peut être définie comme la branche de l'IA qui s'intéresse à la modélisation du comportement intelligent par la coopération entre un ensemble d'agents en quelque sorte, l'IAAD a ajouté une dimension sociale à l'IA classique (Labidi et al., 1993).

### 3. Définition

Etymologiquement, le mot **agent** est inspiré du verbe agir, donc littéralement, un agent est une entité qui agit (Drogoul, 1993).

Il existe différentes définition du concept agent selon le courant de recherche et le contexte de l'étude. De point de vue informatique, un agent est défini comme un objet informatique dont le comportement est défini par un script (c'est un processus informatique qui dispose ses propre ressources de calcul). Cet agent peut se déplacer (agent mobile qui se déplace d'un site informatique à un autre), interagir et communiquer directement avec les autres agents (Ferber, 1997).

La définition la plus générale et la plus fréquemment utilisée est celle de Jacques Ferber qui définit l'agent comme "une entité autonome physique ou abstraite qui est 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".

A partie de cette définition, nous pouvons conclure que l'agent est une entité qui se situe dans un environnement qui est un système ouvert et hétérogène comprenant d'autres agents et objets que l'agent peut interagir et communiquer avec. L'agent dispose d'un ensemble d'objectifs et buts qu'il cherche à atteindre en exploitant ses propres ressources et compétences, ainsi que la représentation partielle dont il construit sur son environnement (Ferber, 1995).

Durant son cycle de vie, l'agent répète trois phases :

1. une phase de perception :

à partir de ses entrées sensorielle, l'agent essaye de construire une idée (généralement partielle) sur l'état courante de son environnement qui est généralement dynamique et change en continu (à cause de la nature de l'environnement ou suite aux actions des autres agents).

2. une phase de délibération :

C'est la phase la plus importante car elle représente le comportement proprement dit de l'agent. Elle consiste à décider quelle action à exécuter, et ce, selon les objectifs de l'agent, son état et celui de l'environnement ainsi que ses compétences et le répertoire d'actions qu'il dispose.

### 3. une phase d'action :

une fois l'action à entreprendre est déterminée, cette phase consiste l'exécution proprement dite. L'exécution de l'action entraîne des modifications sur l'état interne de l'agent ainsi que sur l'état de l'environnement.

Exemple : dans l'exemple ci-dessous (Figure 3.1: Principe de fonctionnement d'un agent.), l'agent ,qui est la fourmi, perçoit son environnement c'est-à-dire la présence de la nourriture ainsi que l'obstacle (l'étang d'eau). La phase de délibération consiste à décider l'action à exécuter pour atteindre l'objectif qui est la nourriture tout en prenant en considération la survie qui est en priorité. Puisque l'agent ne sait pas nager (selon son répertoire d'action) il décide alors de faire le grand tour au lieu de prendre le plus court chemin.

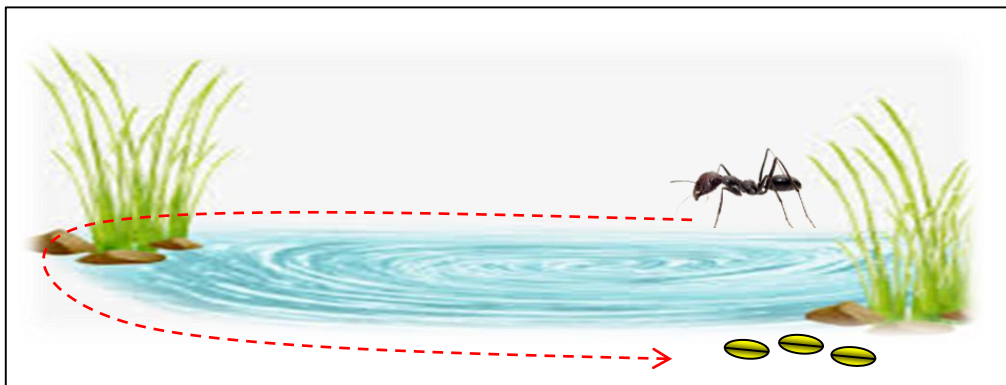


Figure 3.1: Principe de fonctionnement d'un agent.

## 4. Caractéristiques

Le concept agent possède un ensemble de caractéristiques qui peuvent être regroupées dans la définition suivante : « un agent est un système informatique situé dans un environnement, et qui agit de façon autonome et flexible pour atteindre les objectifs pour lesquels il a été conçu » (Chaib-Draa et al., 2001).

### 4.1. l'autonomie

l'autonomie est la caractéristique principale d'un agent. Elle signifie que l'agent est indépendant dans la prise de décision de toute intervention ou contrôle externe de son comportement (par le concepteur ou par les autres agents). L'agent décide lui-même quelle action à entreprendre parmi celles qui sont possibles.

L'autonomie de l'agent rend son comportement indéterministe, c'est-à-dire aucun autre agent ne peut observer ou modifier sa partie décisionnelle et donc prédire ses comportements. L'agent choisi son comportement en fonction de ses perceptions, il se comportera différemment en fonction de ces dernières. L'agent peut être vu comme une boîte noire, on ne peut observer que les comportements externes.

## **4.2. La situation**

Les agents sont situés dans un environnement contenant également des entités passives, manipulées par les agents (par exemple : des ressources, des données, des objets physiques...) et communément appelées objets. L'agent est capable de percevoir son environnement et construire une idée partielle et parfois très limitée sur lui c'est-à-dire qu'il n'a pas de vision globale de tout ce qui se passe. L'agent doit s'adapter sans cesse aux changements de son entourage qui pourraient modifier de façon pertinente son comportement à tous les niveaux (objectif, plan, action...etc.) (Chaib-Draa et al., 2001).

## **4.3. la sociabilité**

puisque l'agent se trouve généralement dans un environnement qui comprend d'autres agents, il doit exhiber un comportement social, c'est-à-dire il doit interagir avec les autres agents (logiciels et humains) quand la situation l'exige afin de compléter ses tâches ou aider ces agents à accomplir les leurs.

## **4.4. la flexibilité**

un agent doit être flexible. Cela signifie :

- la réactivité : c'est-à-dire l'agent est capable de percevoir les changements dans son environnements, et doit élaborer une réponse dans les temps requis (changer son état interne, exécuter une tâche particulière...etc.).

- la pro-activité : l'agent doit avoir un comportement proactif, opportuniste et orienté objectifs, c'est-à-dire il n'agit pas uniquement en réponse à son environnement mais, il est également capable de prendre l'initiative au "bon" moment.

## **5. Classification des agents**

Les agents autonomes sont tous considérés comme des systèmes en interaction continue avec leur environnement dans lequel ils sont situés. Ces caractéristiques sont communes à tous

les agents. Cependant, selon l'architecture interne et leur mode de fonctionnement on distingue différents types d'agents : réactifs, cognitifs (mental Agents) et hybrides.

### 5.1. Les agents cognitifs (mental agents)

Ils sont parfois dits "intentionnels ou rationnel" et qualifiés d'intelligents. Leur caractéristique fondamentale est la volonté de communiquer et de coopérer ainsi que la mémorisation du passé. Ces agents raisonnent en fonction leurs croyances qui sont une représentation explicite de l'environnement dans lequel ils évoluent. Ces croyance sont mises à jours en continue à travers les données sensorielles de l'agents (Chaib-Draa et al., 2001).

Les sociétés d'agents cognitifs contiennent communément un petit groupe d'individus, et nombre de chercheurs dans ce domaine s'appuient sur les travaux de sociologie et en particulier sur la sociologie des organisations et des petits groupes (Ferber, 1995). Dans une communauté d'agent cognitifs, chaque agent dispose d'un but à atteindre à l'aide d'un plan explicite en choisissant selon la situation courante l'action à exécuter à partir d'une base de connaissances comprenant l'ensemble des informations et des savoir-faire nécessaires à la réalisation de sa tâche et à la gestion des interactions avec son environnement et les autres agents (lors de situations conflictuelles les agents seront amenés à négocier).

Un agent cognitif raisonne sur ses croyances qui représentent sa compréhension du monde dans lequel il évolue. Il raisonne aussi sur ses désirs et intentions d'où vient l'architecture la plus connu de ce modèle qui est l'architecture BDI (belief, desire and intention) de Rao and George (Rao et al., 1995).

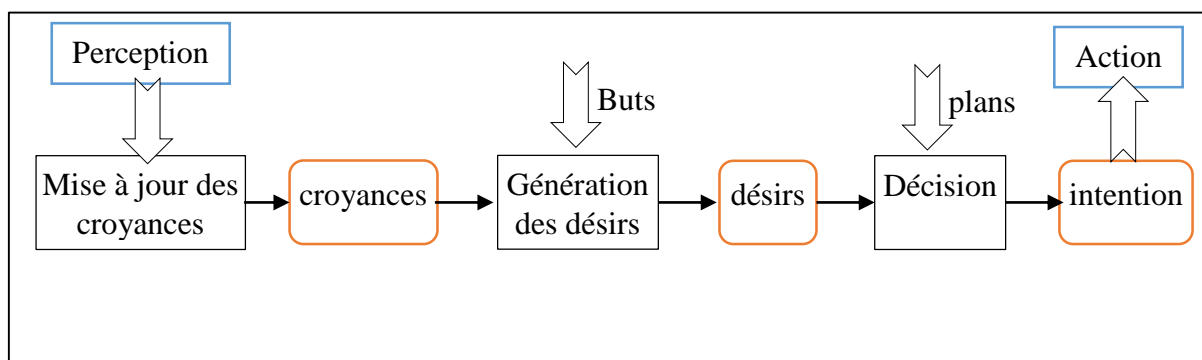


Figure 3.2: architecture BDI (Dubois, 2008).

## 5.2. Les agents réactifs

Les agents réactifs sont des agents simples qualifiés de non intelligents, ils répondent d'une façon opportune aux modifications de leurs environnements résultants des stimuli externes par des actions simple et directes. Ces agents ne font aucun appel à leurs historique pour délibérer leurs actions et leur comportement ne dépend que de la situation actuelle car il n y a aucune mémorisation du passée (Wooldridge, 2009).

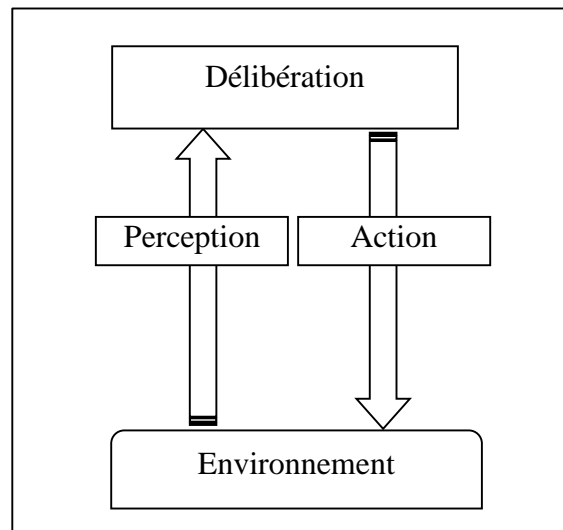


Figure 3.3: fonctionnement d'un agent réactif.

La source de l'intelligence d'un système Multi-Agents ne vient pas forcément de l'intelligence des agents pris séparément (Ferber, 1995). Les sociétés d'agents réactifs sont caractérisées par le nombre important des agents qui sont capables ensemble de produire des actions évoluées qu'on appelle l'émergence de l'intelligence, mais dont les individus pris séparément ne possèdent qu'une représentation faible de leur environnement et des buts globaux.

C'est ce qui se passe en réalité dans la nature avec les comportements collectifs comme les vols d'oiseaux migrateurs, les bancs de poissons, les meutes de loups ou les hordes de gazelles... etc. ces animaux évoluent en groupe et synchronisent leurs actions et accomplissent parfois des figures fort complexes (Ferber, 1995).



Figure 3.4: phénomène d'émergence chez les oiseaux.

### 5.3. Remarque

Certains travaux (Ferber, 1995), (Müller, 1996) tentent de combiner les deux approches (réactives et cognitive) afin de bénéficier des avantages des deux. Dans ce cas l'agent sera composé de plusieurs couches généralement trois couches suffisent largement. La couche la plus haute se charge de l'aspect social et la communication avec les autres agents. La couche la plus basse est purement réactive qui réagit aux données brutes provenant des capteurs. En fin la couche intermédiaire fait l'abstraction des données brutes et les connaissance de l'environnement (Chaib-Draa et al., 2001).

En réalité il est difficile de dire qu'un agent est réactif ou cognitif. Il serait plus juste de dire qu'un agent est plus réactif ou bien plus cognitif qu'un autre, c'est une caractéristique relative qui dépend du comportement de l'agent.

Considérons une fourmilière comme un système Multi-agents. Une fourmi par exemple est un agent plutôt réactif, elle a très peu d'intelligence, et son comportement consiste à réagir à des stimuli. Elle peut néanmoins communiquer avec les autres agents par des messages très simples (les phénomènes laissés dans l'environnement).

Par contre si on prend un système Multi-agents de ce qui se passe dans les réalisations humaines d'envergure (la fabrication d'un avion par exemple). Les employés sont qualifié de

cognitifs car ils ne se contentent pas de réagir à des stimuli mais ils possèdent des grandes capacités cognitives spécialisées nécessitant une communication continue entre les agents qui cherchent à atteindre leurs buts à l'aide d'un plan explicite en appliquant des stratégies complexes qui dépendent fortement de leurs éducations et de leurs expériences précédentes. On parlera donc d'agents cognitifs.

## 6. Relation avec l'approche objet

De point de vue génie logiciel, les systèmes Multi-agents représentent une évolution de l'approche orientée objet qui, à son tour, était un changement radicale de la façon de concevoir les solutions aux problèmes informatiques. L'approche Multi-agents met l'accent sur l'autonomie et la satisfaction personnelle pour réaliser les but, en évitant la centralisation et la gestion globale du système (tout est distribué : la connaissances, les compétences, le contrôle) (Ferber, 1997).

Nous pouvons considérer un agent comme un objet distribué car les concept objet et agent ont tous les deux des points commun (avoir un état interne, un ensemble de méthodes modifiant cet état avec une certaine capacité de communication) mais l'agent est différent de l'objet en tant qu'entité intentionnelle.

La principale différence entre objet et agent revient à l'autonomie de ce dernier. En effet, un objet est défini par un ensemble de services (ses méthodes) qu'il ne peut refuser aucune demande d'exécution si un autre objet le lui demande. On dit que l'objet n'a pas de contrôle sur son comportement, c'est plutôt un agent « dégénéré » devenu un simple exécutant, tout message étant considéré comme une requête.

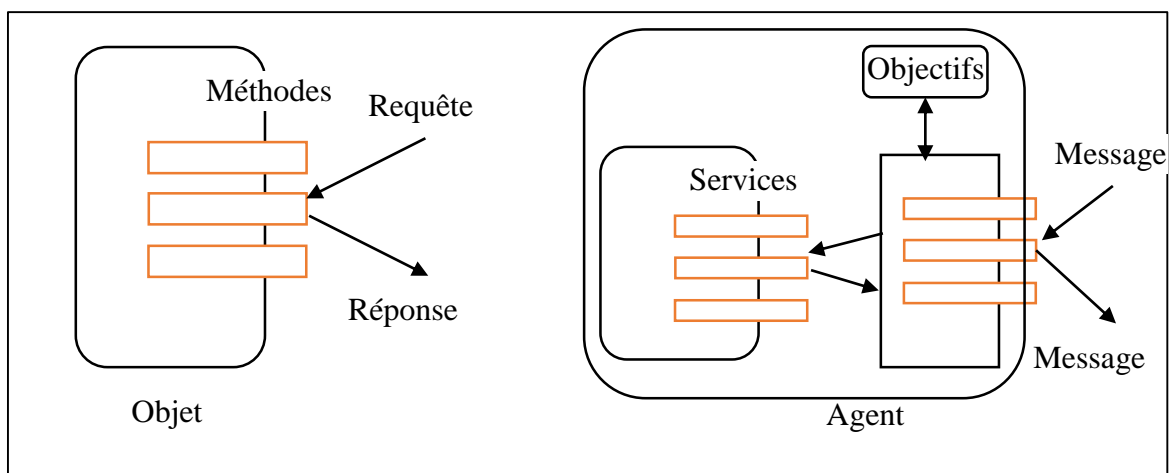


Figure 3.5: Agent et objet (Ferber, 1995).

Par contre, les agents ont des objectifs qu'ils cherchent à atteindre ce qui nécessite plus d'autonomie pendant l'interaction avec les autres. En effet, un agent peut accepter d'effectuer un travail demandé par un autre, comme il peut le refuser s'il est occupé ou ne sait pas le faire par exemple ou bien négocier son exécution s'il n'est pas dans son meilleur intérêt.

Les objets n'ont ni but ni recherche de satisfaction et le mécanisme de communication se résume à un simple appel de méthodes connu dans l'approche orientée objet, c'est-à-dire il n'y a pas un langage de communication explicite. Contrairement aux objets, les agents peuvent recevoir des messages qui ne sont pas uniquement des demandes d'exécutions mais des informations, des plans....etc.

En fin, comme les objets sont considérées comme des entités passives, le comportement flexible (réactivité, pro-activité et sociabilité) de l'agent est complètement absent pour l'objet.

L'approche à utiliser dépend étroitement de la nature du problème à traiter. Effectivement, si on souhaite modéliser une bibliothèque on va utiliser une conception orientée objet en considérant chaque livre comme un objet qui contient une structure contenant certaines variables (le titre, l'auteur par exemple) et un ensemble de méthodes permettant leur manipulation, il est très clair qu'un livre n'est pas une entité autonome ni réactive ni sociale : l'utilisation des systèmes Multi-agents dans ce cas est complètement inutile.

Cependant, si on veut simuler la dynamique d'un système biologique (animale ou cellulaire), l'approche Multi-Agent semble plus intéressante, où chaque élément est représentée par un agent qui possède un comportement à exécuter pour atteindre ses objectifs durant son cycle de vie (déplacement, prolifération, interaction,...) et possède un ensemble d'attributs (âge, position, sexe, fécondité...etc.) qui influe son comportement, ses interactions et ses déplacements dans l'environnement qui dépend également de l'état de l'environnement et les actions des autres agents.

## **7. Système Multi-agents**

Si un système est défini comme un regroupement d'éléments qui s'exécutent pour accomplir une tâche donnée (commune ou privée), Un système Multi-agents est un système distribué (un macro-système) composé d'un ensemble d'agents (microsystèmes) interagissant le plus souvent selon des modes de coopération, de coordination et de négociation et de coexistence (Chaib-Draa et al., 2001).

Un système Multi-Agent se situe dans un environnement qui est l'espace dans lequel les agents évoluent. En plus des agents, cet environnement comprend également des objets passifs possédant des attributs (par exemple la position dans l'environnement). Ces objets peuvent être manipulés par les agents : création, déplacement, transformation, consommation... (Ferber, 1995).

Dans un système Multi-Agents (Chaib-Draa et al., 2001)(Schumacher, 2000):

- Chaque agent ne possède que des informations incomplètes sur son environnement c'est-à-dire une représentation partielle construite à partir de ses entrées sensorielles.
- Chaque agent possède des capacités de résolution limitées des problèmes.
- Il n'y a pas de contrôle global dans le système. Chaque agent possède son propre état interne modifiable uniquement par les actions de l'agent.
- Les données sont complètement décentralisées.
- Le calcul est asynchrone. De point de vue informatique, chaque agent dans le système représente un processus indépendant qui s'exécute en parallèle avec les autres agents c'est-à-dire suit son propre chemin pour atteindre ses objectifs.

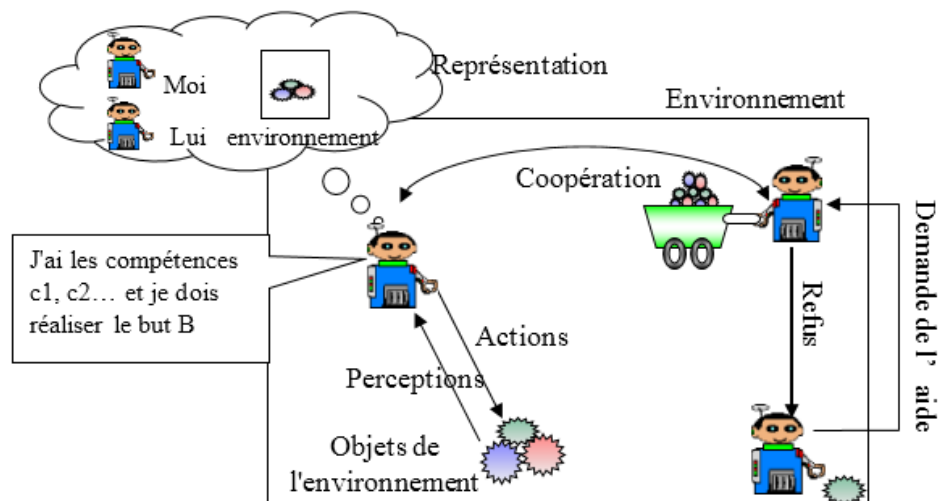


Figure 3.6: Système Multi-agents.

## 8. Interaction dans les systèmes Multi-agents

Puisque chaque agent ne possède que des capacités de résolution limitées des problèmes, ils est amené à interagir avec les autres agent du système. Différentes formes d'interaction peuvent apparaitre entre les agents ce qui représente à la fois la source de la puissance permettant d'atteindre les buts, et de coordonner les tâches et résoudre les conflits (par exemple un système de pilotage automatique d'avions lors de l'évitement de collision).



Figure 3.7: évitement de collision d'avions.

L'interaction est définie par Jacques Ferber (Ferber 1995) comme une mise en relation dynamique entre deux ou plusieurs agents par le biais d'un ensemble de relations réciproques.

### 8.1. La communication

On ne peut pas imaginer une interaction entre les agents sans communication. En effet, pour pouvoir interagir les agents doivent être capables de communiquer, et ce, afin de transmettre des informations, mais surtout d'induire chez l'autre un comportement spécifique c'est-à-dire modifier l'état mental d'un autre agent en demandant d'exécuter une tâche particulière (Ferber, 1997).

L'absence de communication dans un système Multi-Agent doit être compensée par des mécanismes de raisonnement plus complexes pour que les agents puissent inférer les plans des autres sans avoir à communiquer avec eux (Chaib-Draa et al., 2001).

Il existe deux types de communication :

- La communication intentionnelle (directe) : utilisée par les agents cognitifs et se fait explicitement par envoi de messages à un agent ou à un ensemble d'agents en utilisant différents protocoles de communication et actes de langages.
- La communication indirecte : s'appelle également communication réactive car utilisée généralement par les agents réactifs. Elle consiste à laisser des traces et des signaux dans l'environnement. On trouve ce mode de communication chez les robots réactifs et les société animales.

## **8.2. la coopération**

C'est le mode d'interaction le plus fréquent et le plus étudié dans les systèmes Multi-Agents. La coopération est définie comme la participation et la collaboration de plusieurs agents pour satisfaire un but individuel ou commun parce que dans un système Multi-agents chaque agent ne dispose que des compétences limités qui lui permettent de résoudre certains problèmes ou effectuer certaines tâches d'où la nécessité de la participation des autres agents.

## **8.3. La coordination**

Dans un systèmes Multi-Agents chaque gent est caractérisé par trois paramètres : ces buts, son répertoire d'actions (sa capacité de résoudre de certains tâche et problèmes) ainsi que l'ensemble des ressources dont ils dispose. L'ensemble des agents du système sont souvent interdépendants par rapports à ces trois paramètres : c'est-à-dire leurs buts peuvent être complémentaires, leurs ressource peuvent être communes et partagées où un agent demande une ressource détenue par un autre agent ... etc. Le problème de la coopération peut se ramener à déterminer qui fait quoi, quand, où, avec quels moyens, de quelle manière et avec qui, c'est-à-dire ça sert à rien d'aider à la réalisation d'une tâche dans les mauvais endroits et aux mauvais moments (Ferber, 1997).

Les agents sont amenés alors à coordonner leurs plans et tâches soit pour une meilleure exploitation des ressources et éviter les conflits d'accès, soit pour une meilleure collaboration c'est-à-dire les agents doivent synchroniser leurs actions, et échanger les résultats qui sont nécessaires au fonctionnement des autres.

## **8.4. La négociation**

Dans un système Multi-agents les ressources sont généralement partagées et les but sont parfois contradictoires. A tout moment durant l'exécution des situations conflictuelles peuvent

apparaître qui nécessitent trouver des solutions pour éviter le blocage et pouvoir poursuivre l'exécution dans ce cas les agents doivent négocier la solution.

La négociation représente un des domaines de recherche importants dans l'intelligence artificielle distribuée. Elle est définie comme un processus de communication entre un groupe d'agents afin d'atteindre un arrangement mutuelle sur un sujet donné (Schumacher, 2000).

Généralement déclenchée par des demandes contradictoires (négocier l'achat dans une application E-commerce, les trajectoires dans une application de gestion du trafic aérien), la négociation cherche à améliorer les accords en réduisant les inconsistances et l'incertitude sur des points de vue communs ou des plans d'action grâce à l'échange structuré d'informations pertinentes entre les agents (Chaib-Draa et al., 2001).

## 9. Applications des systèmes Multi-agents

L'utilisation étendue et les applications riches et diverses des systèmes Multi-agents n'exprime pas la relative jeunesse du domaine. En effet cette approche a trouvé sa place dans les systèmes manufacturiers, les systèmes financiers, les loisirs, les télécommunications, le contrôle-commande, les systèmes embarqués, les applications web et pas mal d'autres applications. Nombreux exemples d'applications sont cités dans (Schumacher, 2000).

On trouve dans (Abar et al., 2017) et (Allan, 2010) un survol sur l'utilisation de cette approche dans les différents domaines de recherche et de développement actuels :

- Organisation et affaires (North et al., 2007): marché des consommateurs, réseaux d'approvisionnement, fabrication, ...etc.
- Economie : marché financiers artificiel, réseaux de commerce.
- Infrastructure et domaine urbain : Les mouvements humains, modélisation et planification de l'évacuation.
- Militaire : commande et contrôle, logistique.
- Biologie et systèmes écologiques : comportement animal, comportement des cellules, comportement moléculaire subcellulaire (Bekkal Brikci, 2005).

Ces différentes applications varient d'un domaine à un autre. On peut considérer qu'il existe trois catégories d'applications des systèmes Multi-Agents : la robotique distribuée, la résolution de problèmes et la simulation.

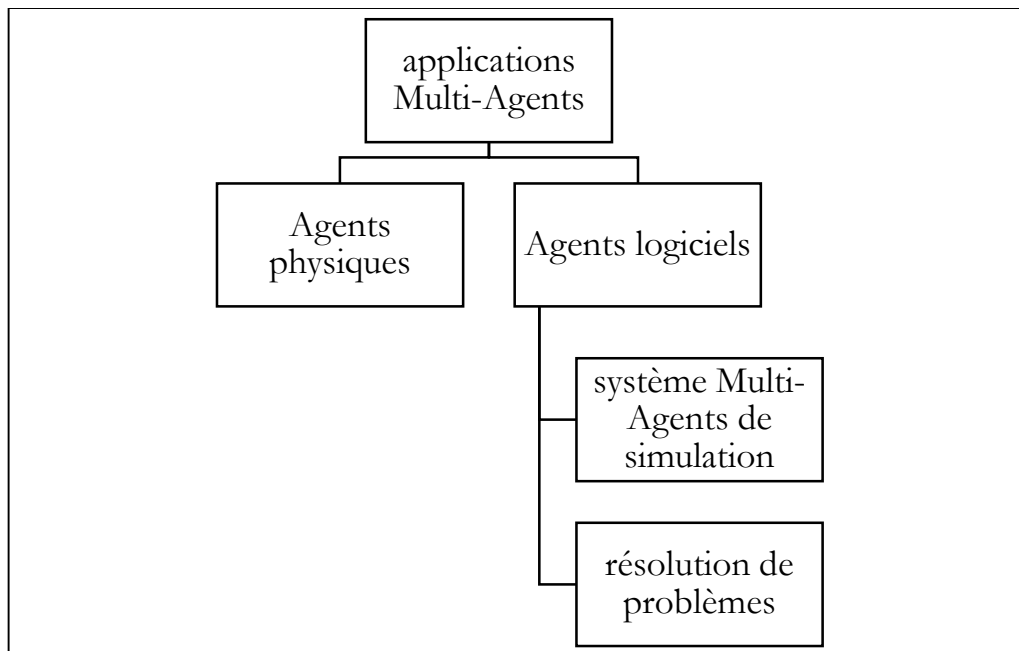


Figure 3.8: Une classification des types d'applications des systèmes Multi-Agents (Schumacher, 2000).

### 9.1. Résolution de problèmes (software agents)

Ce type de systèmes Multi-Agents représente une alternative de la résolution centralisée des problèmes. Dans ce cas le systèmes Multi-Agents sera sous forme de systèmes multi-experts, c'est-à-dire un systèmes constitué d'agents dédié soit pour une résolution distribuée d'un problème donné ou pour résoudre un problème de nature distribuée (Ferber 1995).

- Résolution distribuée de problèmes : cela vient en partant de l'idée qu'il est plus efficace de réaliser une tâche donnée par la collaboration d'un groupe de spécialistes possédants des compétences complémentaires. Dans ce cas la résolution du problème sera distribuée mais le problème lui-même ne l'est pas, par exemple la fabrication et le contrôle d'une voiture de course nécessite la collaboration de plusieurs spécialistes dans plusieurs domaines (mécanique, électricité, pneumatique, conception du châssis...etc.) .

- Résolution distribuée de problèmes distribués : si le problème à résoudre est lui-même de nature distribuée, il est évident qu'il sera plus efficace de penser à une solution distribuée. C'est le cas des applications le contrôle des systèmes physiquement répartis pour lesquels il est difficile de concevoir une solution centralisée. Par exemple : contrôle d'un réseau de communication ou système d'énergie composé de plusieurs nœud répartis sur un réseau.

## 9.2. Système Multi-Agents physique (la robotique)

La robotique distribuée comprend deux domaines. Le premier est la robotique cellulaire pour laquelle le système Multi-agent est composé d'un seul robot où les différents composants représentent les agents du système.



Figure 3.9: "Curiosity", le robot explorateur de mars de la NASA.

Le deuxième domaine est la robotique mobile (Ferber, 1995), il s'agit dans ce cas d'un systèmes composés de plusieurs robot physiques se trouvant dans un environnement donné. Ces robots coopèrent pour accomplir collectivement une mission donnée. Quand chacun de ces robots accomplit sa petite tâche, le but global du système sera réalisé. Par exemple : les robot footballeurs ou les robots explorateurs travaillant ensemble pour la Surveillance de l'environnement, le rassemblement de données synoptiques 3D, sondage de profondeurs ... etc.



Figure 3.10: Les robots marins explorateurs SwarmDiver.

### **9.3. un système Multi-agents pour la simulation**

La simulation est l'un des domaines d'application les plus actifs des systèmes Multi-Agents. un système Multi-Agents de simulation est constitué des entités autonomes en interaction (agents logiciels) dont l'objectif est de mieux comprendre voir prévoir des phénomènes en biologie, sociologie épidémiologie ou en écologie, car elle permet de construire des univers virtuels (des laboratoires virtuels) pour tester des phénomènes en partant de l'idée qu'il est possible de les représenter sous forme informatique comme le fruit des interactions d'un ensemble d'agents disposant de leur propre autonomie opératoire (Ferber, 1995).

En effet, l'approche Multi-agents a montré son efficacité pour simuler les systèmes complexes, et elle est devenu l'un des outils puissants de modélisation grâce à ses différentes caractéristiques qui lui permettent de maîtriser la complexité et la difficulté des systèmes à simuler.

## **10. La simulation Multi-agents**

La simulation Multi-Agent en tant qu'une technique individu-centrée représente une méthode complètement différente pour simuler les systèmes complexes composés d'un ensemble ou d'une population d'individus car cette approche, bottom-up, permet de représenter directement les individus, leurs comportements et leurs interactions (Ferber, 1995).

Dans la simulation Multi-agents chaque entité du système étudié est représentée par un agent en définissant le comportement de chacun et les interactions existantes entre eux. Le comportement de l'agent dépend de l'ensemble des paramètres définissant l'état de l'agent. Ces

paramètres peuvent être quantitatives (numériques) mais aussi qualitatifs contrairement à d'autres approches de simulation.

Au cours de la simulation, chaque agent va interagir avec les autres agents et avec son environnement. Le comportement de l'agent dépend de son évaluation individuelle de sa situation et de l'ensemble de compétences qu'il dispose. L'évolution des différents agents avec leurs actions élémentaires et les interactions qui les relient va faire émerger et apparaître le comportement global du système ou du phénomène étudié avec l'apparition des comportements et des phénomènes non anticipés permettant une analyse et une étude du système concerné (Bouzid, 2001).

Un système ou phénomène à modéliser par l'approche Multi-Agents est composé généralement de plusieurs populations hétérogènes, un système proie-prédateur par exemple nécessite créer deux classes d'agents représentant chacune un type de population chacune sera instanciée pour créer une population d'agents homogènes. La force et l'efficacité de l'approche Multi-Agents réside dans le fait que même les agents homogènes, c'est-à-dire de la même populations, n'ont pas des comportements identiques car ils n'ont pas les mêmes entrées sensorielles, pas les mêmes valeurs des paramètres définissant état de l'agent et par conséquent pas les mêmes actions (Kantamneni et al., 2015).

C'est cette diversité qui donne un aspect stochastique et non déterministe à l'approche Multi-Agents dans laquelle chaque agent va réagir différemment des autres, et son comportement sera l'expression de sa perception et, son état et ses compétences et par conséquent l'évolution de l'un des agents sera différente des celles des autres et le comportement global du système sera plus proche de la réalité. Avec ces caractéristiques, le simulateur Multi-Agent devient un "micro-monde artificiel", permettant de reproduire des séries d'expérimentations (qui ne donnent pas forcément les mêmes résultats) comme s'il s'agissait de situations de laboratoire in-vivo ou in-vitro. Cette démarche est analogue aux modèles physiques qui sont des maquettes à taille réduite utilisée dans la fabrication des constructions industrielles ou architecturale avec la différence que le modèle Multi-Agents est sous la forme d'une entité informatique et non d'une structure physique (Ferber, 1995).

En fin, la simulation Multi-Agents est largement utilisée dans tous les domaines et particulièrement dans le domaine de la biologie (Gorochowski, 2016). Une bonne présentation

de beaucoup d'exemple se trouve dans (Michel et al., 2009) et (Treuil et al., 2008) et (Allan, 2010).

## 11. Outils de la modélisation Multi-Agents

La simulation Multi-Agents est un processus qui comprend une suite d'étapes qui peuvent être résumées en quatre (Ricordel et al., 2000):

1. Analyse : consiste à expliquer le domaine d'application et la problématique et les objectif de la simulation, puis spécifier et définir le rôle et le comportement des agents.
2. Conception : consiste à mettre en place une architecture de la solution du problème définie dans la première étape et ce en utilisant une méthode de conception.
3. Développement : c'est l'implémentation proprement dite du système Multi-agent, éventuellement en utilisant l'une des plateformes de développement Multi-agents.
4. Déploiement : lancer l'exécution de la simulation et faire une série d'expérimentations et analyser les résultats.

Une méthode de conception Multi-Agents est un processus permettant de générer un modèle qui décrit les divers aspects d'un logiciel (une application Multi-Agents) en cours de développement en utilisant une certaine notation bien définie. Ces méthode de conception aident le développeur à définir les règles qui régiront les interactions entre les différents agents en fonction de leurs modèles d'acointances, de leurs compétences et de leurs perceptions (Bernon et al., 2009).

Il existe une dizaines de modèles et méthodes de conception des systèmes Multi-agents chacune rendant compte de la vision de ses concepteurs, sur les concepts agents ou multi-agents, on peut citer par exemple : les méthodes ADELFE (atelier de développement de logiciels à fonctionnalité émergente), GAIA, AUML, MASE, ALAADIN..., on trouve dans (Bernon et al., 2009) et (Henderson-Sellers, 2005) une description et comparaison détaillée des différentes méthodes existantes.

Les modèles élaborés dans la phase d'analyse et conception seront ensuite implémentés le plus souvent sur l'une des plates formes de développement Multi-agents qui sont nombreuses actuellement. Nous pouvons citer : NetLogo, JADE, Cormas, Mad-Kit, Swarm, ZEUS, Voltron....etc. Une description détaillée des différentes plateformes Multi-Agents se trouve

dans (Allan, 2010), (Kravari et al., 2015) et (Kantamneni et al., 2015). Certaines plateformes sont bien appropriée à la simulation en biologie comme : Netlogo.

## 12. Modélisation Mathématique Vs Modélisation Multi-agents

En général, la principale différence entre l'approche Multi-Agents et l'approche mathématique réside dans la manière avec laquelle on modélise les relations entre les entités, et le niveau sur lequel l'approche concentre le traitement (évolution des paramètres caractérisant le système, ou bien représentation directe des individus et des interactions entre eux (Parunak et al., 1998), (Michel et al., 2009).

Les approche de modélisation mathématique est une approche descendantes (Top-Down) représente le système à modéliser avec des relations mathématiques entre des variables représentant le changement des grandeurs physiques mesurables dans la réalité qui sont le plus souvent les quantité d'une population ou la concentration d'une entité donnée. Les modèle les plus souvent utilisée sont les équations différentiels, on parle alors de l'approche EBM pour *Equation Based Modeling*.

Les modèles mathématiques sont conçus pour définir un modèle qui correspond aux observations du monde réel, ce dernier est ensuite utilisés pour faire prédictions ou hypothèses du système dans des conditions différentes, de telles prédictions peuvent être vérifiées par l'observation ou l'expérimentation.

Malgré les avantages de la simulation macroscopique et les avancées sur le plan technique et pratique (Pavé, 1994), l'EBM présentent néanmoins certains problèmes, dont on peut donner ici les principaux (Ferber, 1995):

- La critique majeure de cette approche est qu'elle n'offre que peu d'informations sur le comportement au niveau micro représentant les interactions des individus au sein du système. Lorsque des observations globales sont faites, elles représentent des valeurs moyennes et supposent une homogénéité et un mélange parfait des composants du système (ce qui n'est pas vrai dans la réalité). En conséquence, des détails importants de bas niveau du système peuvent être ignorés (Allan, 2010), il s'avère difficile d'expliquer les phénomènes émergents dus à l'interaction de ces comportements

individuels, en particulier tous ceux portant sur la coopération intra et interspécifique (Ferber, 1995).

- l'approche mathématique modélise un phénomène par un système composé de nombreuses équations différentielles et des dizaines de paramètres difficiles à estimer, ce qui est loin d'être naturel et n'est plus évident à réaliser. Par exemple, dans le modèle Proie-Prédateur de Lotka-Volterra, le coefficient qui indique l'efficacité avec laquelle les prédateurs transforment la nourriture en descendance semble être très simplifié si on prend en compte l'ensemble des comportements complexes (hiérarchies et dominances, stratégies sexuelles, utilisation du territoire et construction d'abris) qui peuvent avoir un impact direct sur leur fécondité (Ferber, 1995).
- Pauvreté de l'aspect qualitatif : l'approche mathématique ne peut considérer que des paramètres quantitatifs et apparaît incapable devant la multitude d'informations qualitatives recueillies par les chercheurs de terrain, les naturalistes notamment (par exemple la relation entre les habitudes comportementales des espèces et leurs mécanismes de reproduction et d'occupation de l'espace).

Avec le respect à l'approche mathématique (EBM), l'utilisation de l'approche ABM (pour Agent based modeling) offre une perspective complètement différente qui représente une alternative intéressante permettant de surmonter les problèmes cités précédemment car contrairement à la modélisation mathématique, où la dynamique globale du système est définie a priori en utilisant des relations mathématiques entre les propriétés globales du système, (par exemple le nombre total de proies), l'approche Multi-Agents repose sur la modélisation explicite des entités (au niveau individus) ainsi que les interactions entre les entités et l'environnement, etc.) (Michel et al., 2009).

Le comportement global observé du système étant ainsi considéré comme le résultat de ces dynamiques et interactions au niveau individus (phénomène de l'émergence). Par exemple, en considérant un système prédateur-proie, chaque individu, avec toutes ses interactions, doit être modélisé :

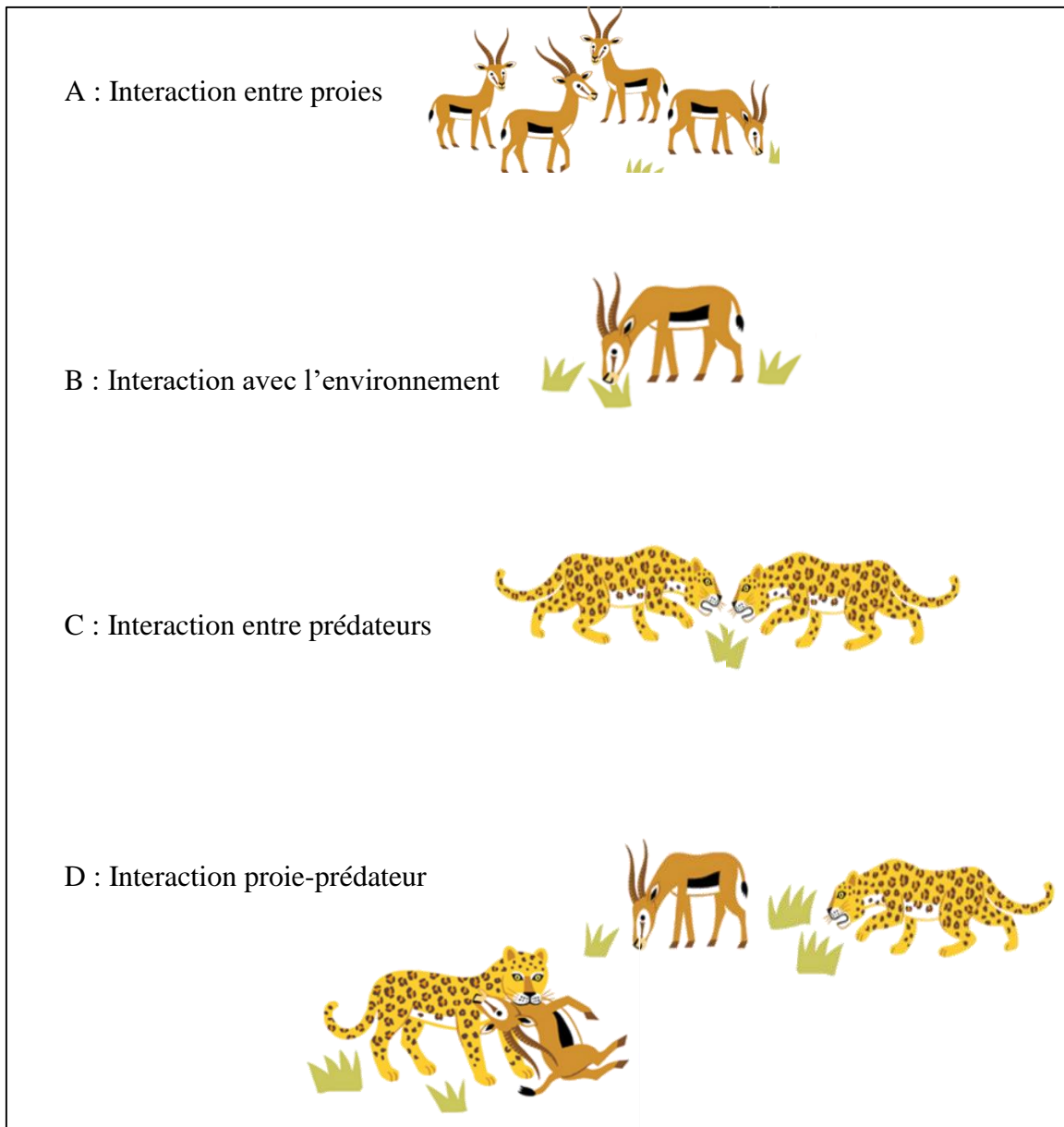


Figure 3.11: approche Multi-agent: interactions au niveau individuel.

L'approche de modélisation par les systèmes Multi-agents semble pour nombreux chercheurs l'outil le plus adéquat pour modéliser les systèmes complexes (qui sont constitués de nombreuses entités en interaction) car le modèle est plus simple à concevoir contrairement à l'utilisation des équations mathématiques notamment dans le cas où le comportement des entité est bien compris est facile à modéliser.

L'approche Multi-agents avec son faible degré d'abstraction permet d'approcher le modèle à la réalité, ainsi, elle permet d'effectuer une simulation comme s'il s'agissait d'une éprouvette

ou d'un laboratoire virtuel où chaque agent se déplace, se reproduit, interagit et agit suivant les changements de son environnement. Et le plus important est que chaque agent est marqué comme pourrait l'être un être naturel car il peut être suivi à tout moment pendant son évolution le degré de finesse désiré (Ferber, 1995).

Ainsi, même si les agents (qui appartiennent à la même population) sont distingués les uns des autres, la spécification des règles individuelles rend également l'ABM intrinsèquement capable de représenter l'hétérogénéité. En effet, chaque agent peut posséder ses propres attributs et comportements (âge, fécondité, agressivité, degré de stress, vitesse de déplacement...etc.) une telle diversité du système est importante comme dans de nombreux systèmes. Il est évident que les agents ne peuvent pas être exprimés comme de simples entités uniformes et la population ne peut être résumée à un comportement moyen de ces individus comme c'est le cas avec l'approche mathématique (Allan, 2010).

Une autre caractéristique importante de la modélisation Multi-agents réside dans son incrémentalité. En effet chaque agent est décrit par son propre algorithme que l'on peut facilement affiner et améliorer sans toucher le modèle global. Donc le modèle est plus précis et mieux détaillé que la description plus globale par rapport à l'approche mathématique (Ballet, 2000).

Remarque :

La nature du système influe généralement sur le choix de l'approche utilisée, par exemple nombreux ceux qui pensent que l'approche Multi-agent est déconseillée lorsqu'il s'agit d'une population d'individu où le comportement de chacun est inconnu ou très difficile à modéliser. D'un autre côté, l'approche Multi-Agent est considérée comme un outil puissant pour modéliser les systèmes complexes (notamment en biologie) puisque elle décrit le problème au niveau individus, néanmoins, tous les détails doivent être pris en compte ce qui complique la conception et l'implémentation du modèle. Cette complexité vient de la complexité intrinsèque du système étudié, compétences cognitives des agents, mais aussi des choix de modélisation décidés lors de la conception du modèle distribué et du moteur de simulation sous-jacent (modèles de comportements, d'environnement, de temps), chacun étant en outre susceptible d'être implémenté de multiples façons (Kubera et al., 2007) ainsi que l'aspect stochastique de cette approche ce qui influe les résultats obtenus qui doivent être validés par des spécialistes (Amigoni et al., 2007).

### **13. Conclusion**

En remarquant que le phénomène de l'infection VIH, et les populations de cellules qui y sont impliquées, est bien assimilé en le considérant comme un phénomène émergent d'interactions dans des ensembles d'organismes à grands effectifs, nous avons opté pour le système multi-agents pour sa modélisation et sa simulation. De ce fait, nous avons consacré ce chapitre aux notions et concepts relatifs au paradigme des systèmes multi-agents, et dont nous allons reprendre plusieurs de ces concepts pour proposer un modèle multi-agent pour la modélisation de l'infection par le virus du VIH, permettant à son tour la représentation des dynamiques des différentes populations de micro-organismes en relation avec cette infection.

## 4. Une Approche basée SMA pour la modélisation de l'infection VIH

### 1. Introduction

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes attaqués à la problématique de la modélisation et de la simulation de l'infection VIH. De ce fait, nous nous sommes retrouvés au carrefour de deux disciplines distinctes. D'une part le phénomène biologique complexe de l'infection par le VIH, et d'autre part le paradigme de la modélisation des systèmes complexes selon l'approches multi-agents. Dans ce chapitre du manuscrit, nous présentons la conception du système multi-agent, où nous nous focalisons sur la dynamique des cellules CD8, que nous introduisons pour la première fois, selon l'approche « individu-centrée ». Nous démarrons du système multicellulaire biologique présenté dans les chapitres précédents, et ce dans le but de pouvoir modéliser le phénomène en utilisant une approche Multi-agent. Dans notre système, chaque cellule est représentée par un agent qui possède un ensemble de propriétés (une durée de vie limitée, position dans l'environnement...), et un ou plusieurs comportements simples ou complexes (déplacement, interactions, prolifération...). Le suivi des événements et des interactions permet de faire évoluer les populations des différentes cellules dans le temps, ce qui nous permet de visualiser la dynamique de l'infection.

En effet, le long de ce chapitre, nous détaillerons le modèle multi-agent du système étudié en décrivant les différentes classes d'agents en faisant recours au méta-modèle NetBioDyn, facilitant l'expression de la conception du système à mettre en œuvre.

### 2. Modélisation de la dynamique du VIH

Depuis l'apparition du premier cas du SIDA en 1981, et l'isolation du VIH comme cause de cette maladie en 1984, beaucoup d'études et travaux, reposant sur différentes approches, ont été réalisés pour comprendre les interactions complexes entre ce virus et le système immunitaire. On trouve dans (Zhao et al., 2007) une comparaison des différentes méthodes utilisées. Nous exposons dans la suite de la section les familles d'approches selon lesquelles les dynamiques de populations sont modélisées.

## 2.1. Modélisation mathématique

La modélisation mathématique en biologie et en médecine est en plein essor depuis plusieurs années. De plus en plus d'équipes de mathématiciens et de biologistes et de médecins ressentent le besoin d'une telle approche et font appel à des techniques mathématiques et informatiques pour chercher des solutions aux problèmes complexes de modélisation et de simulations auxquels ils sont confrontés.

Les premiers modèles mathématiques de la dynamique de l'infection VIH sont apparus dans les années 90 et ils ont révolutionné notre compréhension de l'infection. Ils ont permis par exemple de mettre en évidence le caractère rapide de la dynamique in vivo du virus, la progression lente et silencieuse avec plusieurs phases, la durée de vie des virus... etc.

Un modèle mathématique est construit en utilisant des axiomes et des équations qui relient l'ensemble des entités (populations) composant le système étudié. Il s'agit le plus souvent des systèmes d'équations différentielles ordinaires (EDO) qui sont utilisés pour étudier la dynamique des maladies infectieuses et particulièrement la dynamique du VIH et ce au niveau cellulaire, c'est à dire l'évolution de l'infection dans le corps du patient, ou au niveau individus c'est-à-dire la transmission horizontale ou verticale du virus (B. E. Ainseba et al., 2016).

Différentes études ont été faites en utilisant l'approche mathématique pour comprendre la dynamique du VIH. Les premiers modèles remontent aux années qui suivaient l'apparition de la maladie (R. M. Anderson et al., 1986), (May et al., 1987), (R. M. Anderson, 1988).

Au cours des années 90, ce domaine de recherche a été largement investi par de nombreux chercheurs tout en affinant les paramètres qui entrent en jeu dans le phénomène de l'inoculation du virus, ses modes de propagation et de transmission, l'évolution vers le stade SIDA...etc., pour développer des modèles mathématiques qui offrent un ensemble d'outils formels pour suivre toutes ces étapes. Le plus simple parmi eux était le modèle 3D de Perelson et Nelson (Perelson & Nelson, 1999) qui décrit l'évolution de trois types de cellules : les CD4 saines, les CD4 infectées et les virus VIH.

Récemment, (Jones et al., 2014) proposent un modèle mathématique en utilisant les équations différentielles ordinaires pour analyser et simuler la dynamique du VIH pendant les phases initiales de l'infection. La modélisation de la cinétique permet de comprendre l'évolution de l'infection. Ainsi, c'est une bonne aide pour prédire le comportement et pour concevoir et optimiser le traitement antiviral et les médicaments. Un grand nombre de modèles mathématiques de la dynamique du VIH ont été proposés (F. Dubois et al., 2010), (Moog et al., 2006), (Snedecor, 2003), (Onana et al., 2013), (Rahmoun et al., 2016), un Survey des modèles mathématiques de l'infection VIH est donné dans (Smith et al., 2003).

Les équations mathématiques considèrent les éléments du système comme étant homogènes et ignorent la structure spatiale du système biologique à l'échelle cellulaire. Cela réduit le coût de calcul de la simulation. Cependant, les modèles mathématiques peuvent devenir complexes et avec leur niveau de non linéarité la recherche de la solution peut être impossible. Dans ce cas, la solution peut être approximative en utilisant la simulation numérique avec des paramètres fixes (Rahman, 2016). En plus, les modèles mathématiques ne tiennent souvent pas compte de l'émergence à grande échelle des interactions locales et de la diversité individuelle.

## **2.2. Les automates cellulaires**

Une autre alternative pour la modélisation de ce phénomène est le recours aux automates cellulaires. Cette approche est utilisée dans différents domaines notamment en biologie et en médecine pour explorer le comportement émergent des systèmes complexes comme le système immunitaire en général (dos Santos et al., 1998), (Dos Santos, 1999) et la dynamique de l'infection VIH comme (González et al., 2017) ou (Mo et al., 2014) qui modélisent le système par les automates cellulaires 3D. L'avantage des automates cellulaires est qu'ils permettent de représenter la structure spatiale de l'environnement ainsi que de mettre l'accent sur les comportements émergents qui apparaissent à partir des interactions entre les individus. Cependant les automates cellulaires utilisent généralement des règles basiques qui ne permettent pas de représenter des situations complexes, sans oublier le temps nécessaires pour faire exécuter toutes les entités, et qui est généralement très long (Zhang et al., 2004).

### 2.3. Les systèmes Multi-Agents

L'approche multi-agent a été utilisée pour modéliser les systèmes biologiques comme la dynamique VIH (Thomas, 2010). Certains travaux ont étudié le phénomène au niveau population c'est-à-dire la propagation du virus entre les individus d'une zone géographique (Teweldemedhin et al., 2004). Les autres travaux portent sur l'évolution de l'infection au niveau cellulaire. Il s'agit en fait de deux problématiques distinctes dont les données et les objectifs sont totalement différents.

Dans (Stamatopoulou et al., 2004) et (Kefalas et al., 2010) les auteurs présentent un formalisme SMA (système Multi-Agent) complet appelé OPERAS et son application dans plusieurs domaines tels que la biologie. Il semble que l'application de ce système dans la modélisation VIH est bien appropriée. D'autres travaux utilisant des modèles SMA de la dynamique du VIH ont été proposés (Ballet, 2000), (Parker et al., 2011), (Laroum & Tighiouart, 2011), (Laroum & Tighiouart, 2012), (Laroum et al., 2016).

Il s'agit de l'approche pour laquelle nous avons opté dans ce travail de thèse. En addition de l'expérience acquise suite à la lecture des travaux précédents, publiés dans la littérature, nous avons proposé de passer à des niveaux élevés de considération de types de cellules et de leurs interactions, et nous montrons que ceci permet de bien atteindre les grandeurs réelles documentés en biologie de l'infection.

### 3. Modélisation mathématique 4D

La réponse immunitaire s'exprime principalement par les actions des cellules lymphocytes appelées CD4 et CD8. Les lymphocytes CD4 produites par le Thymus sont responsables de la coordination et l'activation des lymphocytes cytotoxiques CD8. Ces cellules CD4 sont objet de l'infection par le virus VIH qui les considère comme un environnement adéquat pour accomplir son cycle de prolifération. La destruction donc des CD4 par le VIH paralyse la réponse immunitaire à sa source.

Le phénomène de l'infection par le virus du SIDA se déroule en trois étapes (voir la section 2.9 du 2<sup>ème</sup> chapitre). Dans cette étude on s'intéresse aux deux premières phases de ce processus (dont les données biologiques sont relativement connues).

Au début de nos travaux (Laroum & Tighiouart, 2011) notre attention a porté sur la modélisation du système 3D qui concerne principalement la dynamique des cellules CD4.

Le modèle 4D qui fait l'objet de la contribution (Laroum & Tighiouart, 2012) prend en compte la dynamique de 4 types de cellules , voir Équation 1: modèle mathématique 4D (Ouattara, 2006).

1. Les lymphocytes CD4 notées :  $T$ .
2. Les lymphocytes CD4 infectées notées :  $T^*$
3. Les virus HIV notés :  $V$ .
4. Les lymphocytes cytotoxiques CD8 notées  $T_{ctl}$ .

Le taux des CD8 est facilement mesurable cliniquement et peut être simultanément fait avec celui des CD4 lors du suivi du malade. Ceci rend possible l'étude clinique de leur effet cytotoxique.

Plusieurs modèles mathématiques traitant la dynamique des CD8 ont été élaborés, mais le plus simple est donné dans Équation 1: modèle mathématique 4D (Ouattara, 2006).

Ce modèle mathématique est modélisé par le système d'équations suivant où les variables :  $T', T^*, V'$  et  $T'_{ctl}$  représentent les taux de variations dans les populations des 4 types de cellules étudiées.

$$\begin{cases} T' = s - \delta T - \beta TV \\ T^{*'} = \beta TV - \mu T^* - q T_{ctl} T^* \\ T'_{ctl} = \lambda + a T T^* T_{ctl} - \alpha T_{ctl} \\ V' = k T^* - c V \end{cases}$$

Équation 1: modèle mathématique 4D (Ouattara, 2006).

Paramètres	Définition
$s$	Taux de production des CD4 saines

$\delta$	Taux de mortalité des CD4 saines
$\beta$	infectivité des Virus
$\mu$	Taux de mortalité des CD4 infectées
$q$	Cytotoxicité des cd8 contre les cd4 infectées
$\lambda$	Taux de production des CD8
$a$	Taux de prolifération des CD8
$\alpha$	Taux de mortalité des CD8
$k$	Taux de production des virus par les CD4 infectées
$c$	Taux de mortalité des virus

Tableau 4 1: liste des paramètres du modèles 4D.

Cette équation peut être décrit dans le schéma suivant :

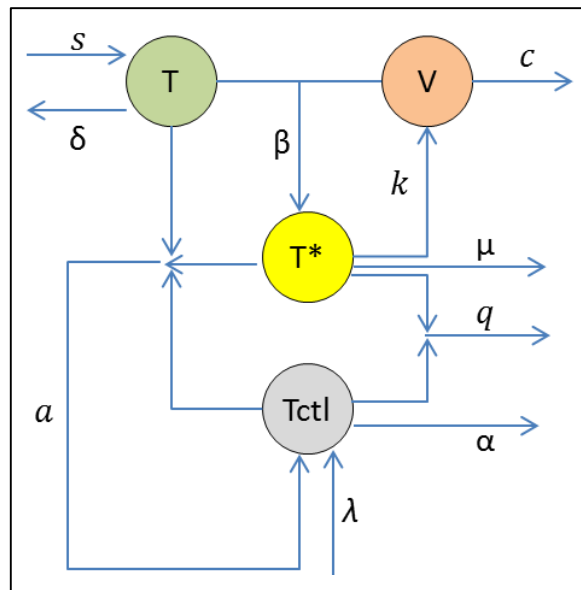


Figure 4.1: schéma du modèle 4D.

Le fonctionnement de ce système est décrit par les règles suivantes :

1. Les cellules lymphocytes CD4 saines sont produites par le thymus avec un taux constant égale à  $s$  cellules CD4 par jour dans  $1 \text{ mm}^3$  du sang, et meurent avec un taux de mortalité naturelle égale à  $\delta$  cellules par jour.

2. Une population de cellules CD4 se transforme en cellules infectées (à cause de l'infection par le virus) avec un rythme :  $\beta TV$  dont  $\beta$  représente l'infectivité des virus VIH c'est-à-dire la probabilité qu'une rencontre entre CD4 et VIH soit infectieuse.
3. Le taux de production (apparition) des cellules infectées ( $T^*$ ) est égale au taux de l'infection des cellules CD4 saines par le virus ( $\beta TV$ ). Ces cellules infectées disparaissent avec un taux de mortalité naturelle égale à  $\mu$  cellules par jour.
4. Chaque cellule CD4 infectée produit quotidiennement un taux de  $k$  virus VIH. Ces derniers meurent avec un taux de mortalité naturelle égale à  $c$  virus par jour.
5. **La dynamique des CD8 :** définie comme suit :
  - a) Les lymphocytes CD8 sont des cellules du système immunitaire qui ont un pouvoir toxique leur permettant de jouer un rôle défensif pour détruire les cellules CD4 infectées et tout objet étranger en général.
  - b) Les cellules lymphocytes  $T_{ctl}$  sont produites par le thymus avec un taux de  $\lambda$  cellule par jour, et disparaissent avec un taux de mortalité naturelle de  $\alpha$  cellules par jour.
  - c) Les cellules CD4 infectées sont détruites par les CD8 ( $T_{ctl}$ ) avec un rythme de  $qT_{ctl}T^*$  Où  $q$  représente la cytotoxicité des cellules CD8, en d'autres termes la probabilité qu'un contact entre une cellule CD8 et une cellule infectée conduit à l'élimination de cette dernière (une désinfection).
  - d) Durant l'opération de désinfection (destruction des cellules infectées), les cellules  $T_{ctl}$  se multiplient avec un taux de prolifération égale à  $aTT^*T_{ctl}$  proportionnel au nombre des cellules CD4 saines, cellules CD4 infectées et le nombre courant de cellules CD8.

#### 4. Dynamique des CD8 dans l'absence de l'infection

Pour une personne saine, le nombre des CD8 reste constant et cela dépend du taux de production par le thymus et la durée de vie de ces cellules.

Si on suppose que le taux de production des CD8 est 7 cellules par jour est que le taux de mortalité est 0.005 (la durée de vie =200 jours) le nombre des cellules stabilise à 1000 cellules.

Pour plusieurs populations aléatoirement initialisées (0 cellules, 500 et 1500 cellules), les deux modèles (mathématique et Multi-agents) sont conformes avec les constats biologiques et montre que la population des CD8 se stabilise au bout de quelques jours car la taille de la population ne dépend que des taux de natalité et mortalité naturelle des cellules sans aucun autre facteur extérieur.

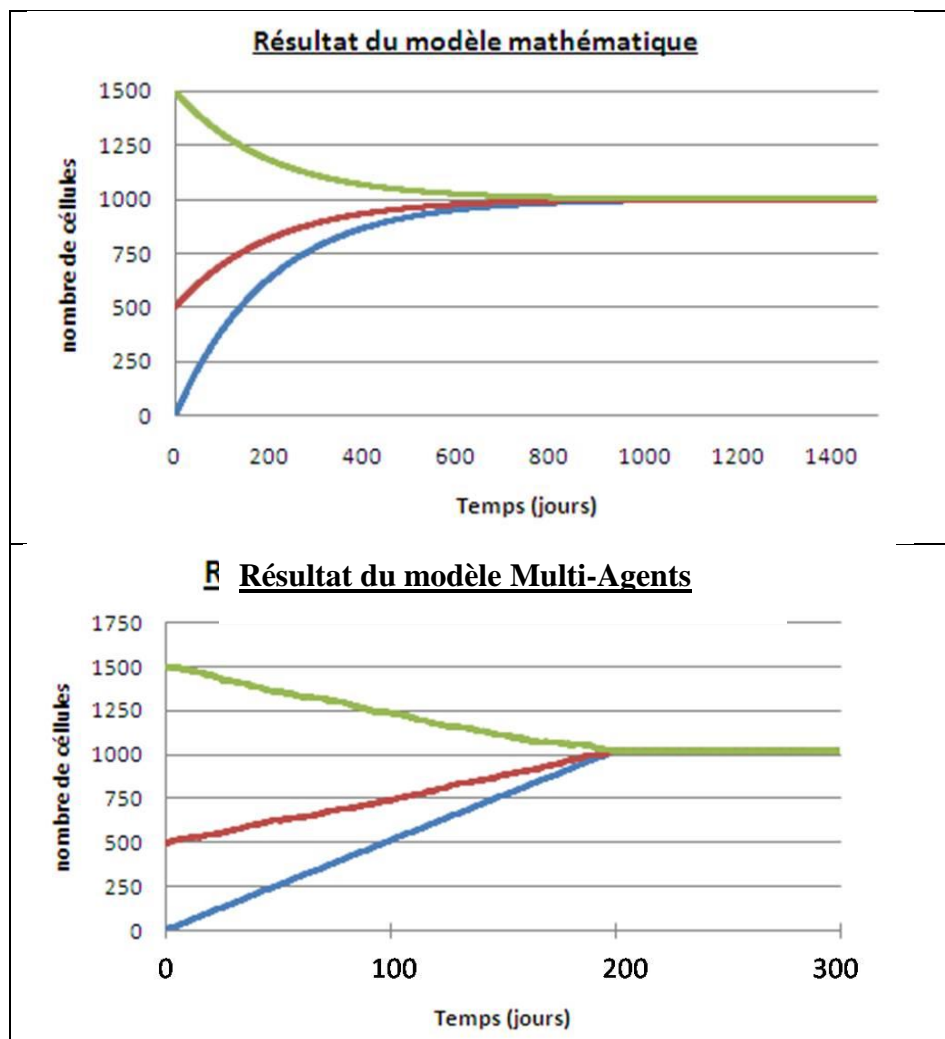


Figure 4.2: dynamique des CD8 sans infection (Laroum & Tighiouart, 2012).

Avec le modèle multi-agents, la population des cellules CD8 stabilise après 200 jours (qui est la durée de vie de cellules) et ce indépendamment de l'effectif initial de la population, c'est-à-dire c'est la durée nécessaire pour renouveler la population (disparition d'une génération et apparition d'une autre), contrairement au modèle

mathématique, où le temps nécessaire pour la stabilisation est important et dépend de la population initiale.

## 5. Dynamique des CD8 à la présence de l'infection

### 5.1. Action des CD8 (la désinfection)

A la présence de l'infection, les cellules CD8 jouent un rôle défensif. Elles exploitent leur pouvoir cytotoxique pour éliminer les cellules CD4 infectées et donc arrêter la production des nouveaux virus. L'intervention des cellules CD8 est accompagnée par une prolifération de ces dernières où des nouvelles cellules CD8 sont produites en fonction des nombres des autres cellules (selon le modèle mathématique).

Dans le modèle mathématique 4D, le nombre de cellules CD4 infectées éliminées par les CD8 est quantifié par la multiplication  $qT_{ctl}T^*$  où  $q$  représente la cytotoxicité des CD8. Ce modèle mathématique ne modélise pas fidèlement le phénomène de la rencontre (au sens biologique) entre une cellule CD4 infectées et une CD8.

Le modèle Multi-Agents reflète mieux la réalité terrain car l'élimination (la désinfection) des CD4 infectées est effectuée au niveau des individus (agents) et non pas au niveau des populations..

On explique à l'aide d'un simple exemple. Avec ce modèle mathématique 4D si on suppose que  $q=1$ , le nombre des CD4 infectées =10 et que le nombre des CD8=10, le nombre des CD4 infectées éliminées par les CD8 =10\*10 =100 cellules alors que il y avait uniquement 10 au total.

### 5.2. La prolifération

Le nombre des CD8 est multiplié pendant la destruction des CD4 infectées et ce pour renforcer la réponse immunitaire. Le nombre des cellules produites par prolifération dépend du nombre des CD4 saines, des CD4 infectées et des CD8.

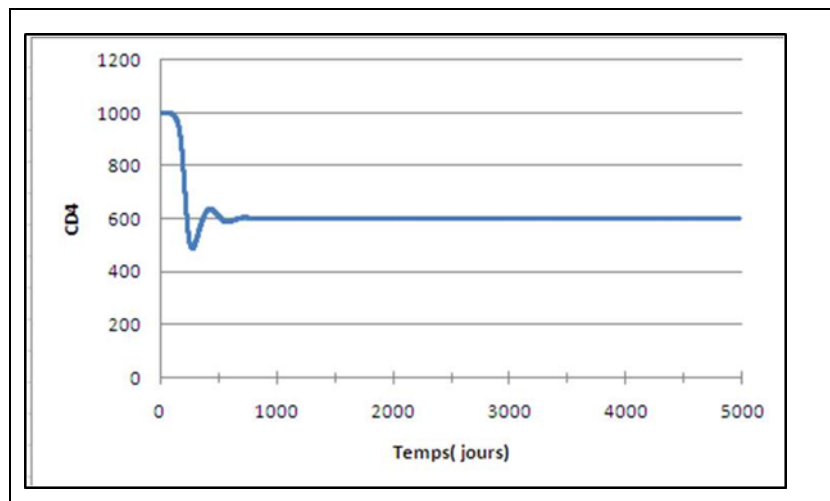
Le modèle mathématique estime cette valeur par le produit  $aTT^*T_{ctl}$ . Il est évident que plus le nombre des CD4 infectées est élevé plus le nombre de CD8 produites par prolifération est important.

Dans la réalité, la prolifération concerne uniquement les cellules impliquées dans l'élimination des CD4 infectées. Autrement dit ça se passe pendant la rencontre CD4

infectée et CD8 (estimé par le produit  $T^*T_{ctl}$ ). Mais la formule de prolifération du modèle mathématique valable avec l'hypothèse que toutes les cellules soient identiques c'est-à-dire toutes les cellules se prolifèrent !

Ça revient du fait que ce modèle mathématique ne distingue pas entre les cellules CD8 contrairement au modèle Multi-agents où pour chaque rencontre CD8/CD4-infectées les deux cellules (agents) impliqués dans cette action sont bien connus car les agents sont distingués les uns des autres ! Ce modèle mathématique donne les résultats montrés dans la Figure 4.3: résultats du modèle mathématique 4D (Ouattara, 2006). qui représente la primo-infection et la phase asymptomatique dans le processus de l'infection.

Nous remarquons que le nombre des cellules CD8 augmente rapidement jusqu'à atteindre son maximum durant la primo-infection (suite à la prolifération qui dépend du nombre élevée des cellules CD4 infectées). Dans la phase asymptomatique ce nombre commence à diminuer puis se stabiliser autour d'une certaine valeur car l'infection est contrôlée et le nombre des cellules infectées est considérablement réduit et une forme d'équilibre est établie entre les taux des différents types de cellules.



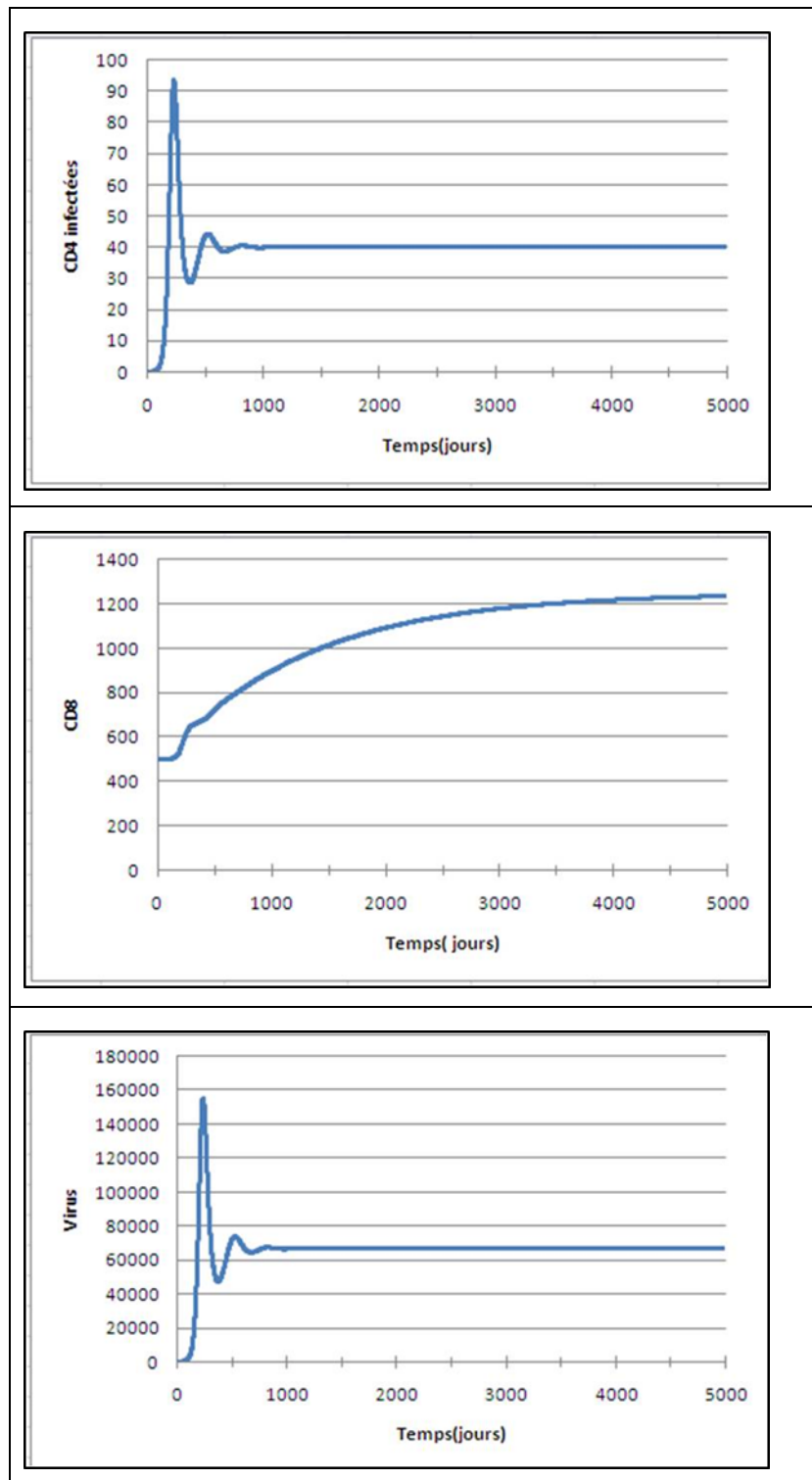


Figure 4.3: résultats du modèle mathématique 4D (Ouattara, 2006).

La prolifération des CD8 atteint son maximum quand le nombre des CD4 infectées est maximal c'est-à-dire pendant la phase de primo-infection.

Dans le système multi-Agents, ceci est traduit par le grand nombre des rencontres entre les CD4 infectées et les CD8 ce qui va conduire à la prolifération de ces dernières mais ce phénomène n'est pas bien exprimé par le modèle mathématique qui traite toute la population de cellules comme une seule entité.

A chaque rencontre d'une CD4 infectées avec une CD8 (le nombre est estimé par le produit  $T^*T_{ctl}$  dans le modèle mathématique) cette dernière donne  $aT$  nouvelle cellule CD8.

## 6. Méta-Model NetBioDyn

Pour concevoir et décrire un modèle multi-agents on utilise généralement l'une des méthodes Multi-Agents qui sont bien adaptées à décrire ce genre de systèmes. Pour notre système, nous allons utiliser NetBioDyn, un outil de modélisation Multi-Agents développé par P. BALLEET (Université de Bretagne Occidentale) permettant de concevoir des logiciels de simulation multi-agent (individu-centrée) pour la biologie cellulaire.

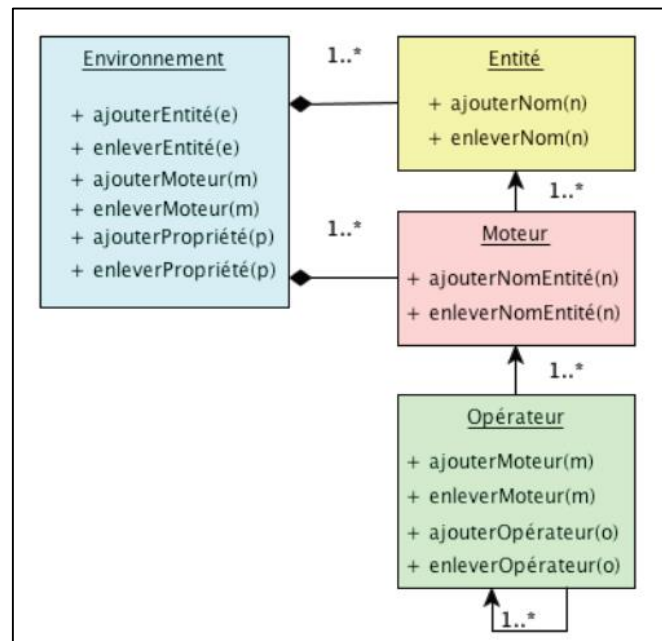


Figure 4.4: Méta Modèle NetBioDyn (Ballet et al., 2013).

Le méta modèle proposé implique 4 classes d'objets : la classe Entité, la classe Comportements, la classe Environnement et la classe Opérateur (Ballet et al., 2013). Avec ce MétaModèle, les concepteurs de NetBioDyn voient qu'il est capable de créer

un modèle d'un système Multi-Agents concret comportant des entités (avec des différentes formes géométriques), qui ont des comportement à exécuter et des interactions entre elles, des opérateurs de type exécution parallèles ou séquentielles et enfin des environnements.

### **6.1. Environnement**

C'est une grille (2D ou 3D) où évoluent les entités (agents) et exécutent leurs actions (comportements). Chaque entités possède une place dans cet environnement et éventuellement des entités voisines. Les positions des entités dans l'environnement permettent à tout moment de calculer la distance entre elles ce qui est nécessaire pour l'exécution des comportements.

### **6.2. Entité (Agent)**

C'est l'élément de base dans le modèle Multi-Agents. Une entité est un objet appartenant à une classe donnée, ayant différents attributs:

- Une forme donnée (cube, sphère, point).
- Une position dans l'environnement.
- Une durée de vie.
- ...etc.

### **6.3. Comportement (moteur)**

Dans le méta-modèle NetBiodyn, le comportement permet de représenter les actions effectuées par les entités et les interactions entre elles. Le comportement change en général l'état de l'entité. Par exemple une entité peut se déplacer dans l'environnement, se proliférer, mourir ...etc. En outre de son nom et sa description, un comportement est défini par 4 éléments, 3 conditions (entités réactives) et une action (résultats ou produits):

1. Conditions :

- a. une liste d'entités de type réactifs : représente toutes les entités (Agents) qui sont impliqués à l'action ou le comportement c'est-à-

dire toutes les entités qui doivent être présentes pour que le comportement se réalise.

- b. Leurs position les unes par rapport aux autres : parmi les entités réactives, seules les entités qui sont dans une position et configuration donnée les unes par rapport aux autres peuvent déclencher l'action.
- c. La probabilité du déclenchement de l'action : Si toutes les conditions sont réunies, c'est à dire réactifs présents et bien placés, le comportement ou l'action peut s'exécuter avec une certaine probabilité  $P$  donnée. Un nombre aléatoire entre 0.0 et 1.0 est tiré, si la valeur est inférieure à  $P$  l'action s'exécute.

2. Produits : c'est les entités qui vont remplacer les réactifs si le comportement se produit.

Noter qu'il est possible à chaque cycle de simulation que plusieurs comportements peuvent s'appliquer sur les mêmes entités et ce en même temps. Un tirage aléatoire équiprobable permettra alors de sélectionner un comportement parmi tous les éligibles.

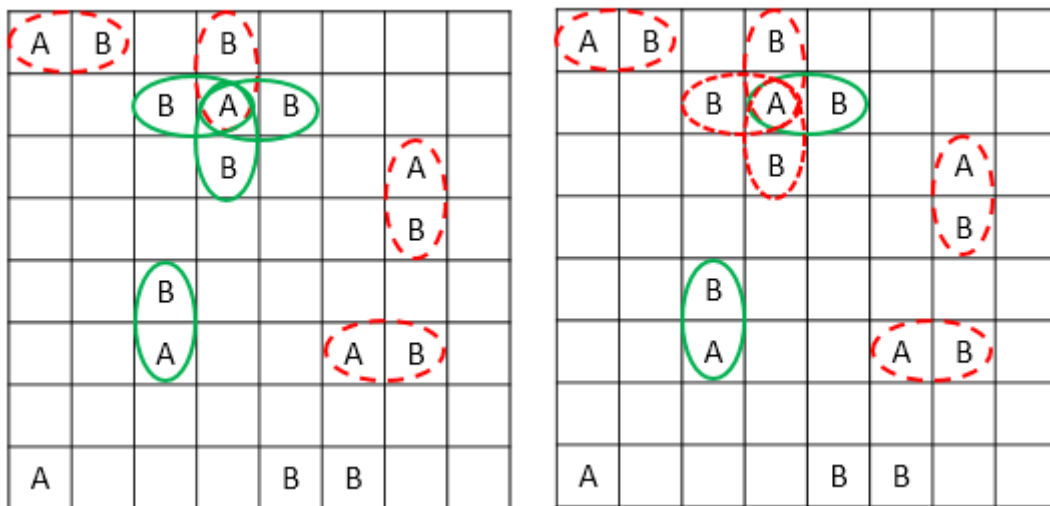


Figure 4.5: Exécution des comportements (Ballet et al., 2017).

Dans l'exemple ci-dessous, le système détecte que les entités A et B sont en contact. La probabilité d'exécuter le comportement est de 0.5, c'est-à-dire parmi les 8 cas

possibles de contact entre A et B, seuls 4 vont s'exécuter (ceux en vert) les autres non (ceux en rouge).

En plus dans le même exemple, il y a des zones de conflits à traiter. Ces cas conflictuels ne peuvent pas évidemment tous s'exécuter simultanément. Donc à la fin parmi 8 cas possibles de contact, seuls 2 vont s'exécuter.

Afin de mieux décrire le comportement, les auteurs ont créé une représentation graphique composée de deux parties.

La première partie : comprend 3 lignes indiquant le nom du comportement, sa description textuelle et sa probabilité de survenue.

La seconde partie : divisée en 3 colonnes : la première contient la liste des entités réactives nécessaires pour l'exécution du comportement, la deuxième colonne indique la configuration spatiale des entités (la position des entités les unes par rapport aux autres), et finalement la 3<sup>ème</sup> colonne indique comment chaque entité réactive va changer après l'exécution du comportement (c'est-à-dire l'ensemble des résultats).

Le comportement représenté ci-dessous représente une réaction (interaction) entre 3 entités A, B et C, est lu comme suit :

Nom	Réaction	
Description	Transformation des entités	
Probabilité	Nombre décimal dans [0..1]	
réactives	position	produits
A	+	A'
B	↑ ← A → ↓	B'
C	↑ ← A ↓	C'

Figure 4.6: représentation d'un comportement avec NetBioDyn.

L'entité A, qui est au centre du comportement (+), doit être en contact avec une entité B et une entité C. L'entité B peut être placée n'importe comment (haut, bas,

droite, gauche) par rapport à l'entité A. l'entité C peut être à gauche, à droite ou en haut de A. De plus, si la probabilité est valide le comportement sera exécuté, l'entité A devient A', B devient B' et C devient C'.

Exemple : la consommation de glucose par la bactérie suivie de la division bactérienne:

Une bactérie est une entité située dans une case de l'environnement qui contient des entités glucose. Lorsqu'une bactérie se trouve en contact avec une entité glucose, cette dernière sera consommée par la bactérie (avec une probabilité=1) qui va se diviser et donner une deuxième entité bactérie à la place où se trouvait l'entité glucose, et ce afin de simuler la croissance de la colonie dans la direction de la nourriture. Ce comportement est représenté dans le tableau suivant :

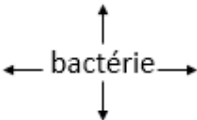
Nom	Division bactérienne	
Description	La bactérie consomme le glucose et se divise et crée à sa place une nouvelle bactérie.	
Probabilité	1	
réactives	position	produits
bactérie	+	bactérie
glucose		bactérie

Figure 4.7: consommation du glucose et croissance bactérienne (Ballet et al., 2013).

## 7. Modèle Multi-agents de l'infection VIH

La simulation Multi-Agents du phénomène de l'infection VIH est effectuée dans un environnement virtuel correspondant à 1 mm<sup>3</sup> de sang. Ce choix a été pris d'un côté pour limiter le nombre d'agents qui interviennent dans la simulation sachant qu'un litre de sang contient environ 2 milliards de cellules CD4 alors qu'un mm<sup>3</sup> contient de 500 à 1500 cellules, et d'autre part parce que toutes les mesure et les valeurs des paramètres sont données par rapport à 1 mm<sup>3</sup> de sang.

L'environnement virtuel défini à 3 dimensions de taille 1mm x 1mm x 1mm qui est égale à 1000 $\mu$ m x 1000 $\mu$ m x 1000 $\mu$ m. Dans cet environnement évoluent quatre classes d'agents simulant les cellules CD4, cellules CD4 infectées, CD8 et les virus VIH. A chaque cycle de simulation tout agent dispose d'une position sur les trois axes : x, y et z. Cette position sera utilisée pour calculer les distances entre les différents agents.

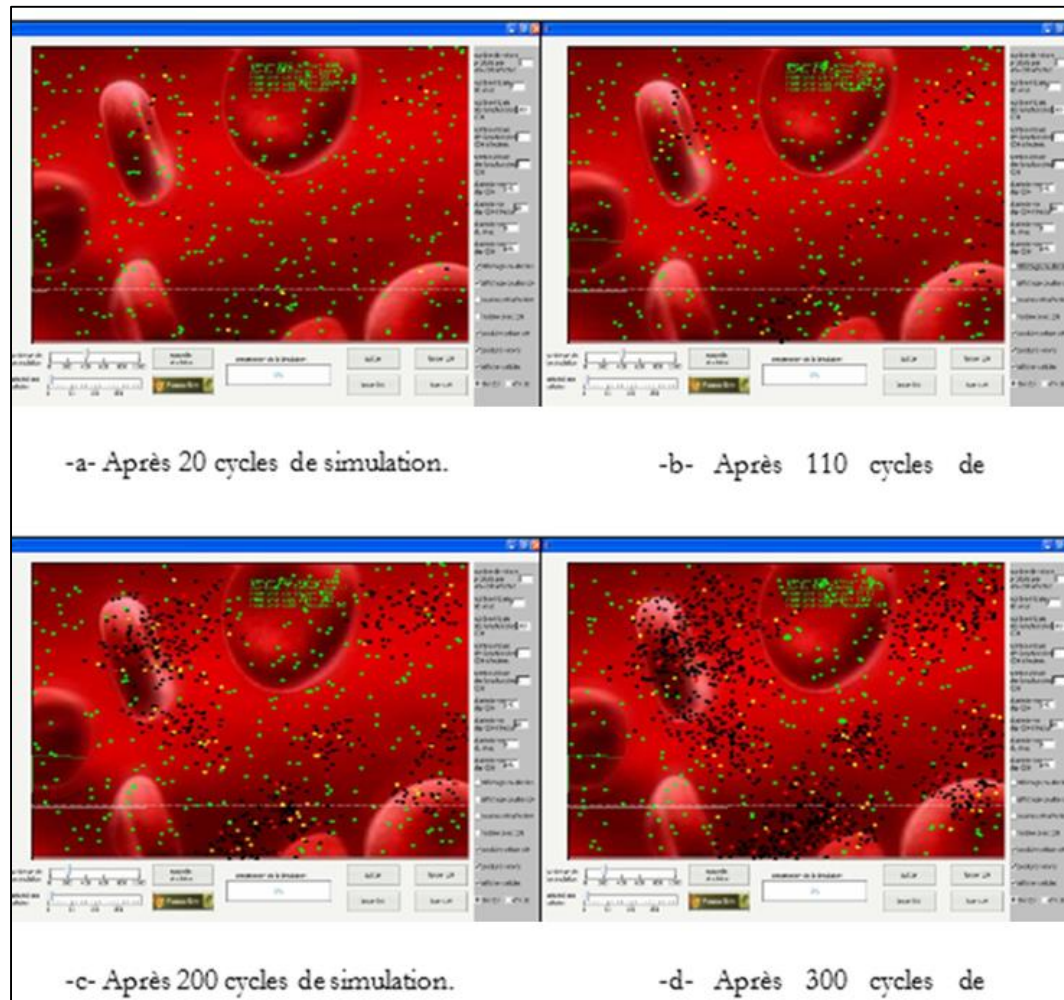


Figure 4.8: Interface du simulateur multi-agents, et l'évolution de la population du VIH suite à une simulation de l'infection.

Chaque agent reproduit (émule) le comportement d'une cellule dans le système étudié avec les différentes actions biologiques (naissances, déplacement dans l'environnement, infection, production des virions, désinfection ...etc.). le regroupement des actions élémentaires des différents agents va faire **émerger** le comportement global du système et simuler le phénomène de l'infection. La Figure 4.8: Interface du simulateur multi-agents, et l'évolution de la population du VIH suite à une

simulation de l'infection. montre l'interface du simulateur Multi-agent, où elle est visualisée l'évolution de l'infection au cours du temps.

Le comportement de chaque type d'agents peut être résumé comme suit :

1. Les agents HIV :

- Se déplacer aléatoirement dans l'environnement.
- Calculer la distance euclidienne par rapport aux agents CD4 pour déterminer la cellule la plus proche.
- Si la distance par rapport à la plus proche cellule est supérieure à un certaine valeur (aucune cellule CD4 n'est suffisamment proche) il n'y aura pas d'infection.
- Sinon, une éventuelle infection peut se passer (dont la probabilité est  $\beta$  dans le modèle mathématique).

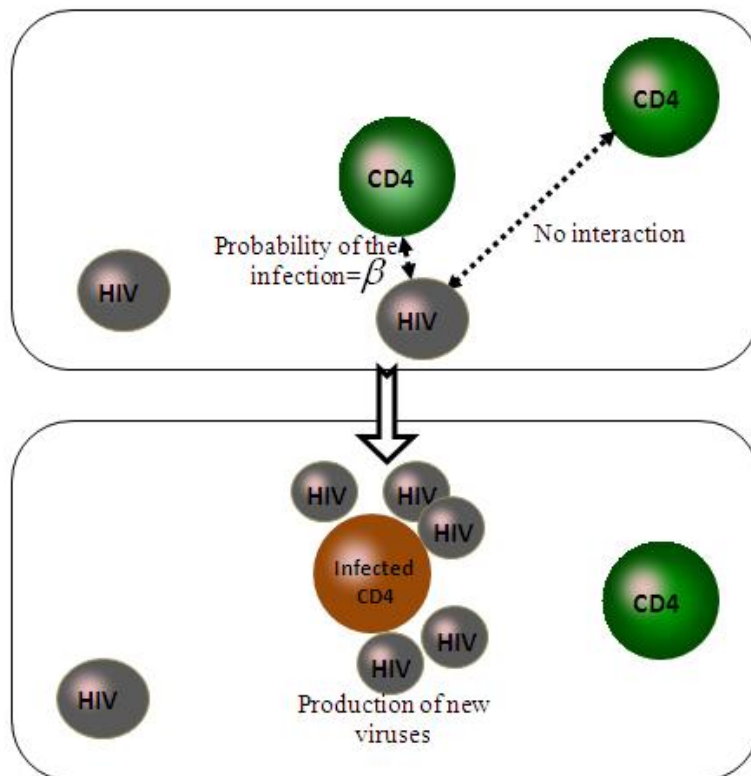


Figure 4.9: infection des CD4 par les virus.

Ces différentes actions peuvent être représentées par le méta-Modèle NetBiodyn comme suit :

- Le déplacement des virus : les virus, comme toutes les autres cellules du systèmes Multi-Agents, se déplacent dans l'environnement de la même manière.

Le réactif (la cellule) est au centre de la réaction (+) et donnera comme produit une case vide  $\emptyset$  (son ancienne position). Une autre case vide  $\emptyset$  est nécessaire comme une entité réactive pour que la cellule puisse se déplacer. Cette place vide peut se trouver dans les quatre côtés de la cellules. Autrement dit, ce comportement pourra s'exécuter si la cellule est entourée par au moins d'une cases vide et ce avec une probabilité =1. A l'exécution du comportement, l'ancienne position de la cellule devient vide, et la case vide comprendra la cellule déplacée.

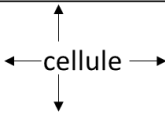
Nom	Déplacement de cellule	
Description	déplacement aléatoire dans l'environnement	
Probabilité	1	
réactives	position	produits
Cellule	+	$\emptyset$
$\emptyset$		Cellule

Figure 4.10: déplacement d'une cellule dans l'environnement.

- Infection des CD4 saines :

Le comportement « infection » nécessite la présence de deux entités réactives : le virus et les CD4 saines qui doivent être en contact direct (peu importe la position des deux cellules), plus une probabilité  $\beta$  qui représente l'infectivité du virus. Après l'exécution du comportement, la cellule CD4 saine devient une cellules CD4 infectée avec la disparition du virus.

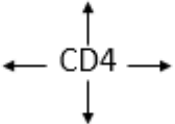
Nom	infection	
Description	L'infection des CD4 saines par les virus	
Probabilité	$\beta$	
réactives	position	produits
CD4 saine	+	CD4 infectée
Virus		$\emptyset$

Figure 4.11: représentation du comportement "infection".

2. Les agents CD4-saines :

- Créé par le thymus à un taux constant.
- Se déplacer aléatoirement dans l'environnement.
- En cas d'infection par un virus, se transformer en une cellule infectée (disparition de l'agent CD4 et création de l'agent CD4 infecté).

Nom	Production des CD4 et CD8	
Description	Production naturelle des CD4 saines et CD8 par le thymus.	
Probabilité	1	
réactives	position	produits
$\emptyset$	+	Cellule (CD4 saine, CD8)

Figure 4.12: production naturelle des CD4 et CD8.

3. Les agents CD4 infectés :

- Se déplacer aléatoirement dans l'environnement.
- Créer (produire) quotidiennement des nouveaux agents virus avec un taux constant.

Nom	Production des virus	
Description	Production des virus par les CD4 infectées	
Probabilité	1	
réactives	position	produits
CD4 infectée	+	CD4 infectée
$\emptyset$	$\leftarrow$ CD4 infectée $\rightarrow$ $\updownarrow$	Virus

Figure 4.13: production des virus par les CD4 infectées .

4. Les agents CD8 :

- Créé par le thymus à un taux constant.
- Se déplacer aléatoirement dans l'environnement.

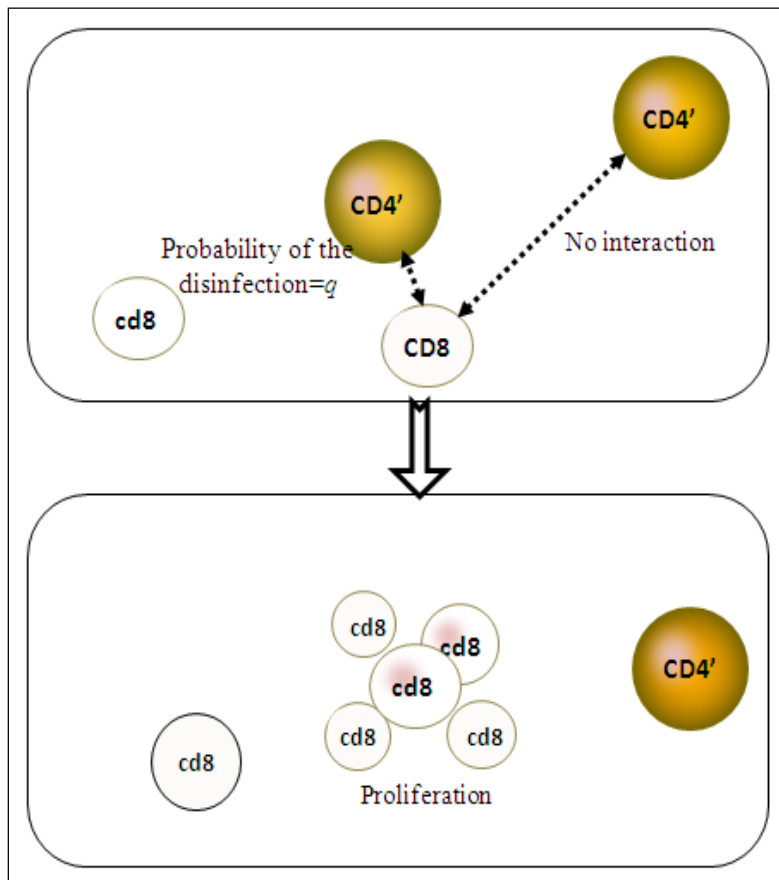


Figure 4.14: action des agents CD8.

- Calculer la distance euclidienne par rapport aux agents CD4 infectés pour déterminer la cellule plus proche.
- Si la distance par rapport à la plus proche cellule est supérieure à un certaine valeur (aucune cellule CD4 infectée n'est suffisamment proche) il n'y aura pas de désinfection.
- Sinon, une éventuelle désinfection (élimination de la cellule infectée) peut se passer (dont la probabilité est  $q$  dans le modèle mathématique).
- Se proliférer pour augmenter le nombre des agents CD8.

Le comportement « destruction des CD4 infectées par les cellules CD8 peut être représenté comme suit :

Nom	Destruction des CD4 infectées	
Description	Destruction des CD4 infectées par les CD8	
Probabilité	$q$	
réactives	position	produits
CD4 infectée	+	$\emptyset$
CD8	$\leftarrow$ CD4 infectée $\rightarrow$ $\updownarrow$	CD8

Figure 4.15: destruction des CD4 infectées par les CD8.

La prolifération des CD8 se produit suite à la destruction des CD4 infectées. Ce comportement peut être représenté comme suit :

Nom	Prolifération des agents CD8	
Description	Prolifération des agents CD8 suite à la destruction des CD4 infectées.	
Probabilité	$\alpha$	
réactives	position	produits
CD4 infectée	+	$\emptyset$
CD8	$\leftarrow$ CD4 infectée $\rightarrow$ $\updownarrow$	CD8
$\emptyset$	$\leftarrow$ CD8 $\rightarrow$ $\updownarrow$	CD8

Figure 4.16: prolifération des Agents CD8.

L'ensemble des agents du systèmes ainsi que les interactions entre eux sont représentée dans le diagramme de classes ci-dessous (voir Figure 4.17: diagramme de classes du modèle 4D.).

L'agent observateur (watcher) représente l'environnement où évoluent les agents. Il est nécessaire pour l'exécution du système car en outre de l'affichage graphique de la simulation, il fournit les différentes informations sur tous les autres agents. Par exemple, pour trouver le plus proche agent CD4, l'agent VIH doit calculer la distance par rapport à tous les agents CD4. Il doit donc avoir les coordonnées de tous ces agents, c'est l'agent observateur qui donne cette information. La même chose pour les agents CD8 qui doivent avoir des informations sur tous les agents CD4 infectés pour calculer la distance et trouver le plus proche agent, c'est l'agent observateur qui donne aussi ces informations.

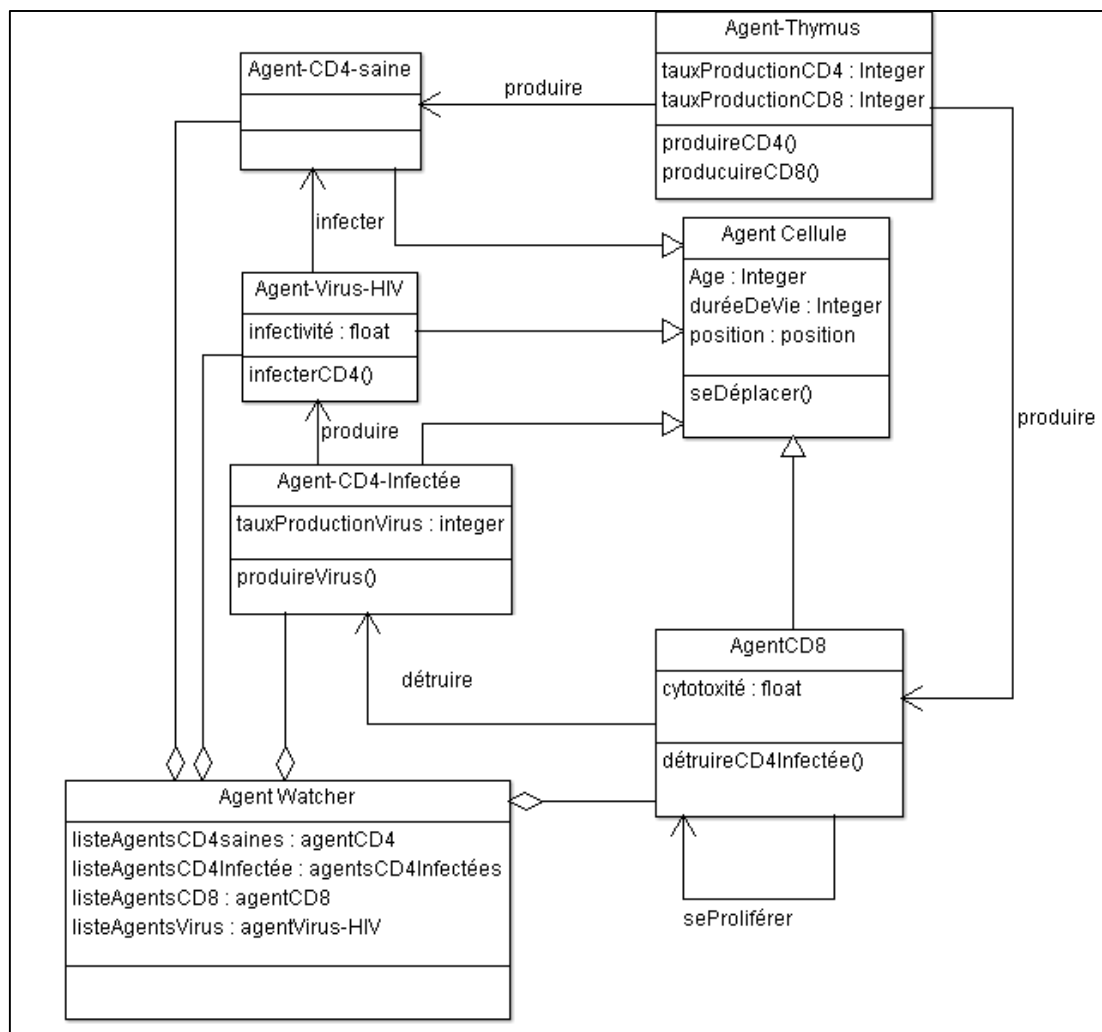


Figure 4.17: diagramme de classes du modèle 4D.

## 8. Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre un modèle multi-agent pour la modélisation des dynamiques de population appliquée à l'infection par le VIH. Après avoir présenté les principales familles d'approches de modélisation de ce genre de phénomènes, et après avoir montré l'intérêt de l'approche Multi-agents, nous nous sommes penchés à présenter la conception de notre modèle pour la modélisation et la simulation de l'infection VIH. Nous avons passé dans ce travail à des dimensionnalités supérieures, après avoir commencé nos travaux par des dimensionnalités moins élevées. En effet, nous avons considéré, en addition au virus lui-même et à la cellule CD4, les cellules CD8, dont nous supposons que l'interaction de cette dernière avec le virus et les CD4 infectées permet d'avoir une modélisation plus fiable des différentes populations des cellules au sein de l'organisme ou l'échantillon infecté.

Pour montrer l'impact des éléments introduits dans ce travail, nous consacrons le chapitre suivant à la mise en œuvre de notre système, à la présentation des résultats obtenus, et enfin à leur analyse et discussion.

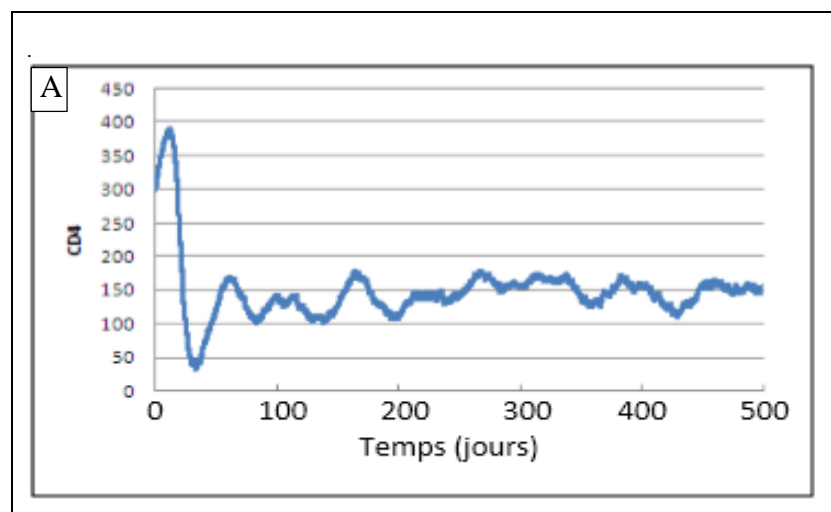
# 5. Expérimentation

## 1. Introduction

Le chapitre précédent de ce manuscrit a porté sur la conception du système multi-agent pour la modélisation et la simulation de la dynamique de l'infection VIH, et plus précisément le modèle 4D de l'infection, impliquant les cellules CD8. Dans ce présent chapitre, nous commençons d'abord par la présentation de quelques résultats illustratifs du modèle 4D de l'infection avant d'explicitier le modèle 5D, que nous introduisons dans le cadre de cette thèse. Pour ce modèle, nous présentons ses détails d'implémentation, et nous discutons la complexité algorithmique de la simulation Multi-agents qui en découle, ainsi que les aspects spécifiques à prendre en compte dans ce genre d'applications, tels que l'organisation de l'environnement, le moteur de simulation, et la gestion du temps.

## 2. Résultats du modèle 4D

L'enrichissement du modèle 3D que nous avons développé dans (Laroum & Tighiouart, 2011) par l'ajout des agents CD8 a permis de faire évoluer le modèle multi-agent, en adéquation avec le système biologique étudié. Les agents CD8 jouent un rôle défensif. Ils détruisent les CD4 infectées pour arrêter la production massive (l'explosion) des virus. L'intervention des agents CD8 (la désinfection) est accompagnée par une action de prolifération permettant d'augmenter (en fonction de la structure courante de la population) le nombre des CD8 et renforcer ainsi la protection contre la dissémination du virus.



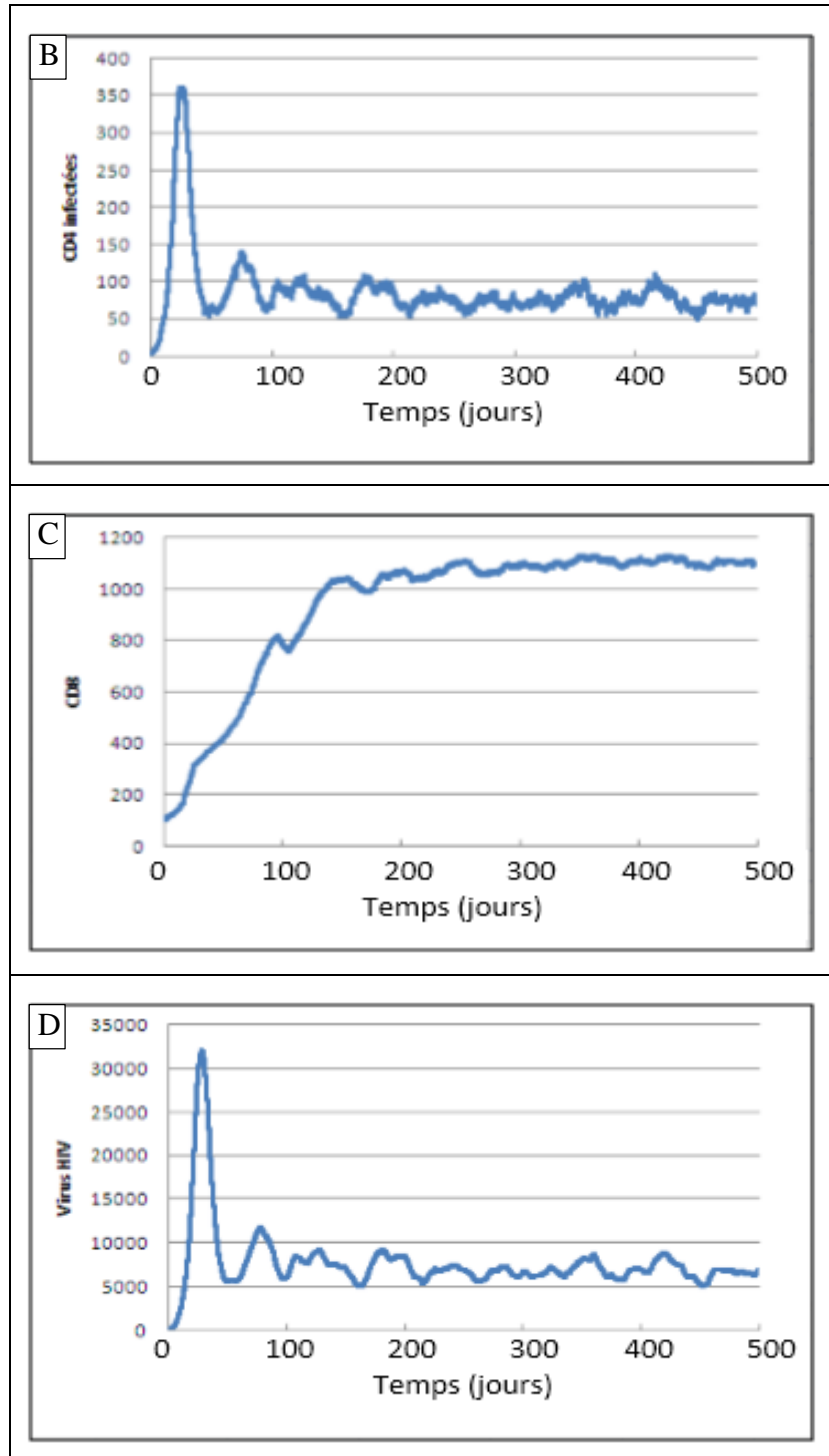


Figure 5.1: résultats du modèle Multi-agents 4D (Laroum & Tighiouart, 2012).

Les graphiques de la Figure 5.1: résultats du modèle Multi-agents 4D (Laroum & Tighiouart, 2012). montrent l'évolution des 4 types de cellules simulées par le système Multi-agent, où les deux premières phases du processus sont clairement identifiées et les courbes sont proches de ceux du modèle mathématique 4D et en adéquation avec l'évolution naturelle de l'infection VIH.

### A. La primo-infection :

Se repère dans la partie gauche des graphiques (< 100 jours). Elle est caractérisée par une explosion de la charge virale qui envahissent la population des cellules CD4 saines et conduit à une décroissance brusque de cette dernière (les deux populations sont à une proportion inverse) (Fig. 5.1-D).

L'infection des cellules CD4 va produire des agents CD4 infectés qui produisent des agents virus qui vont à leur tour infecter les autres cellules saines et ainsi de suite. La forte croissance (explosion) des agents virus persiste jusqu'à atteindre un taux maximum, et la population des CD4 atteint un taux minimum (Fig 5.1-D), et (Fig 5.1-A). A ce moment-là, la cellule CD4 devient une ressource rare et par conséquent nombreux virus disparaissent avant de pouvoir infecter des cellules saines.

D'un autre côté, les agents CD8 éliminent les agents CD4 infectés par l'action de désinfection pour contrôler l'infection (réponse immunitaire) (Fig. 5.1-C). Nous remarquons à ce moment-là une décroissance importante dans le nombre des agents CD4 infectés et par conséquent dans le nombre des agents virus ce qui va permettre une augmentation de la population des CD4 saines.

### B. La phase symptomatique :

Dans cette phase, un certain état d'équilibre s'installe entre les différents types de cellules et l'infection est ainsi contrôlée.

## 2.1. Impact des CD8 sur l'évolution de l'infection

Nous pouvons remarquer la différence entre le modèle 3D (Laroum & Tighiouart, 2011) et le modèle 4D (Laroum & Tighiouart, 2012) dans la Figure 5.2. En effet, dans le modèle 3D (qui ne prend pas en compte la dynamique des CD8), le nombre des cellules infectées, et par conséquent le nombre de virus, est plus important que celui du modèle 4D où l'infection est moins intense grâce à la résistance exprimée par le rôle des cellules CD8.

Durant la primo-infection, et en considérant le modèle 3D, le nombre des cellules CD4 infectées atteint un maximum de 338 cellules/mm<sup>3</sup>, par contre, il s'arrête à 248 cellules dans le modèle 4D. Ce nombre important conduit à produire une population de virus avec un maximum égale à 33.000 virus ce qui est beaucoup plus important que celui du modèle 4D qui ne dépasse pas 23.000. La forte infection dans le modèle 3D conduit à une chute du nombre

des CD4 saines jusqu'à 50 cellules/mm<sup>3</sup> tandis qu'il est maintenu autour d'une moyenne de 100 cellules/mm<sup>3</sup> dans le modèle 4D.

Par ailleurs, pendant la phase asymptomatique, le nombre des CD4 saines est maintenu à 175 cellules/mm<sup>3</sup> dans le modèle 3D mais il augmente jusqu'à une moyenne de 248 cellules dans le modèle 4D.

A noter que dans le modèle 3D, les fluctuations des populations des différentes cellules, sont exclusivement expliquées par les taux de naissance et de mortalité de ces cellules, et ce en omission de l'action des agents CD8. En plus des résultats qui ont été améliorés par la considération des agents CD8, il s'agit du phénomène naturel expliquant l'équilibre des différentes populations lors de la phase asymptomatique de l'infection, et qu'on devrait prendre en compte.

Type de cellules	Primo-infection		asymptomatique	
	Modèle 3D	Modèle 4D	Modèle 3D	Modèle 4D
CD4 saines	50	100	175	248
CD4 infectées	338	248	70	45
HIV	33.000	23.000	67.00	44.00

Tableau 5-1: impact des agents CD8 sur l'évolution de l'infection.

Ceci revient au fait que l'infection se montre moins virulente dans le modèle 4D grâce au rôle des agents CD8 qui freinent l'invasion des virus. En effet, le nombre des CD4 infectées dépasse une moyenne de 70 cellules/mm<sup>3</sup> dans le modèle 3D ce qui engendre une population virale de 6700 virus/mm<sup>3</sup>. Par contre dans le modèle 4D, le nombre des CD4 infectées durant la phase asymptomatique ne dépasse pas 45 cellules/mm<sup>3</sup> ce qui engendre une population virale de 4400 qui est beaucoup plus moins élevée que celle du modèle 3D.

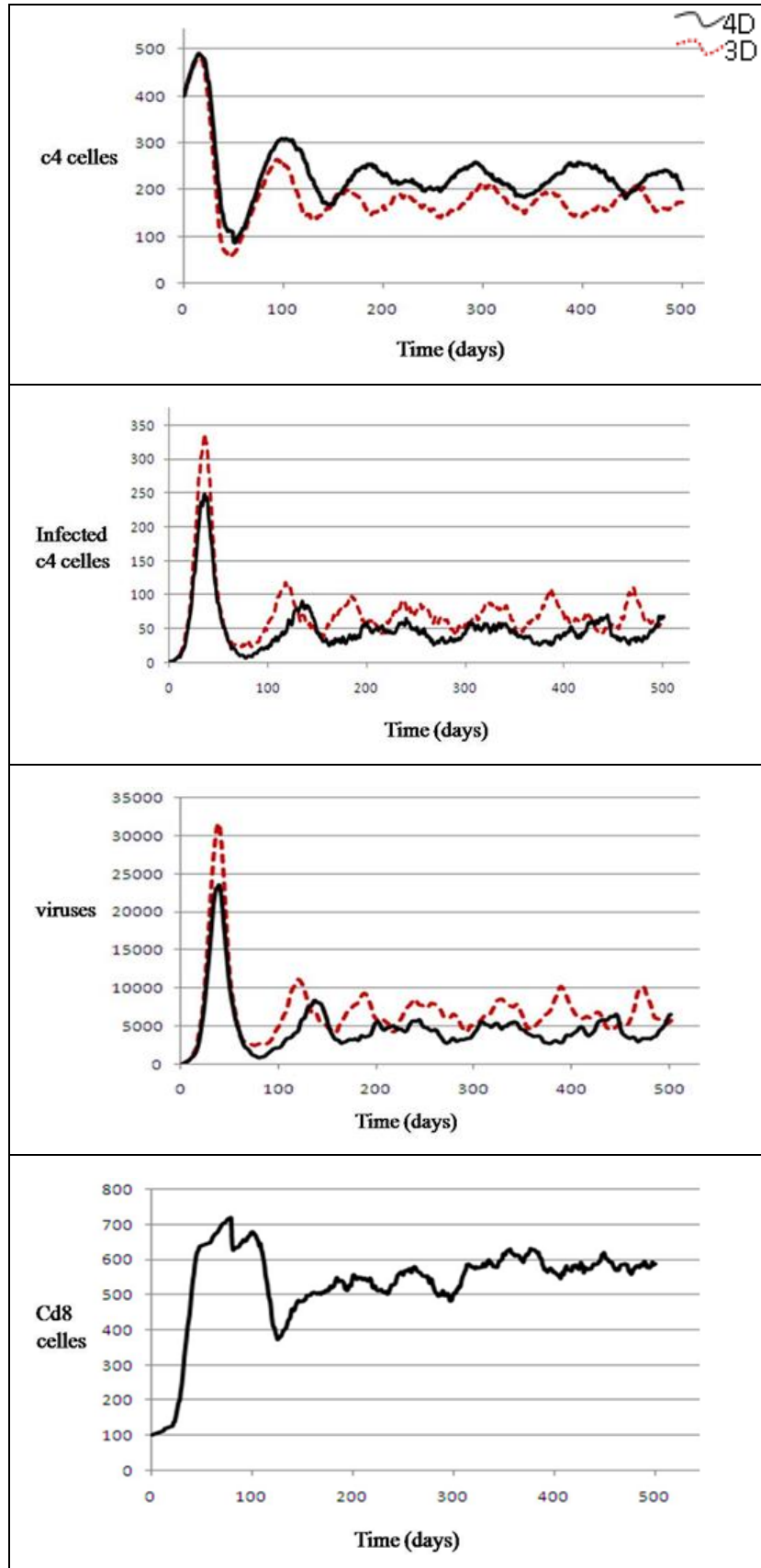


Figure 5.2: différence entre les modèles 3D et 4D (Laroum & Tighiouart, 2012).

La Figure 5.2: différence entre les modèles 3D et 4D (Laroum & Tighiouart, 2012). montre également l'influence de l'action des cellules CD8 sur les différentes populations de cellules. Au début, les agents CD8 sont produits avec un taux de production naturelle. Mais après la pénétration des virus, on remarque que le nombre des agents CD8 a nettement augmenté.

La forte augmentation dans la population des CD8 revient au phénomène de prolifération. Les agents CD8 ont un double rôle : la destruction des CD4 infectées, et la prolifération pour renforcer l'immunité. Cette prolifération atteint son maximum quand le nombre des CD4 infectées est très élevé c'est-à-dire durant la primo-infection.

La Figure 5.3: taux de prolifération des CD8. montre le taux de prolifération des agents CD8. Durant la primo-infection le nombre des CD4 infectées atteint son maximum, ce qui explique la forte augmentation des CD8 produites par la prolifération, qui accompagne l'action d'élimination des CD4 infectées..

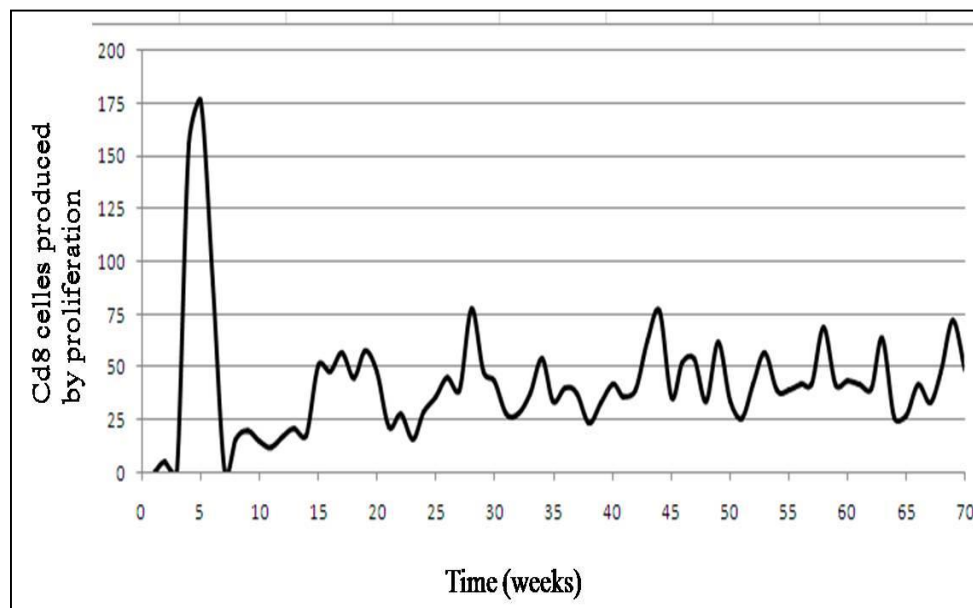


Figure 5.3: taux de prolifération des CD8.

Dans la phase asymptomatique, on remarque que le nombre des agents CD8 produits par prolifération se stabilise suite à l'état d'équilibre qui est établie entre les différents types de cellules quand l'infection est contrôlée.

### 3. Le modèle 5D

Le modèle 5D était l'objet de la contribution dans (Laroum et al., 2016). Ce modèle prend en compte la dynamique de 5 types de cellules :

1. Les lymphocytes CD4 notées :  $T$ .
2. Les lymphocytes CD4 infectées notées :  $T^*$
3. Les virus HIV noté :  $V$ .
4. Les lymphocytes cytotoxique CD8 naïves notées  $T_{ctl n}$ .
5. Les lymphocytes cytotoxique CD8 actives notées  $T_{ctl a}$ .

Le phénomène est modélisé par l'équation 2, où  $T', T^{*'}, V', T'_{ctl a}$  et  $T'_{ctl n}$  indiquent respectivement les taux de variation dans les densités des cellules CD4, CD4 infectées, les virus et les CD8 (avec ses deux types naïves et actives):

$$\begin{cases} T' = s - \delta T - \beta TV \\ T^{*'} = \beta TV - \mu T^* - q T_{ctl a} T^* \\ T'_{ctl n} = \lambda - w T^* T_{ctl n} - \alpha T_{ctl n} \\ T'_{ctl a} = w T^* T_{ctl n} + a T T^* T_{ctl a} - \gamma T_{ctl a} \\ V' = k T^* - c V \end{cases}$$

Équation 2: modèle mathématique 5D (Ouattara, 2006).

Les différents paramètres de ce système sont décrits dans le Tableau 5-2: paramètres du modèle 5D. :

Paramètres	Définition
$s$	Taux de production des CD4 saines
$\delta$	Taux de mortalité des CD4 saines
$\beta$	infectivité des Virus
$\mu$	Taux de mortalité des CD4 infectées
$q$	Cytotoxicité des cd8 actives contre les cd4 infectées
$\lambda$	Taux de production des CD8 naïves
$a$	Taux de prolifération des CD8 actives

$\alpha$	Taux de mortalité des CD8 naïves
$k$	Taux de production des virus par les CD4 infectées
$c$	Taux de mortalité des virus
$\gamma$	Taux de mortalité des CD8 naïves
$w$	Taux d'activation des CD8 actives

Tableau 5-2: paramètres du modèle 5D.

Le thymus produit les CD8 naïves avec un taux  $\lambda$  cellules par jours. Ces dernières Après contact avec les CD4 infectés ( $T^*$ ), s'activent et deviennent des CD8 actives avec un rythme  $wT^*T_{ctln}$  où  $w$  représente le taux (la probabilité) d'activation d'une CD8 naïve suite à ce contact.

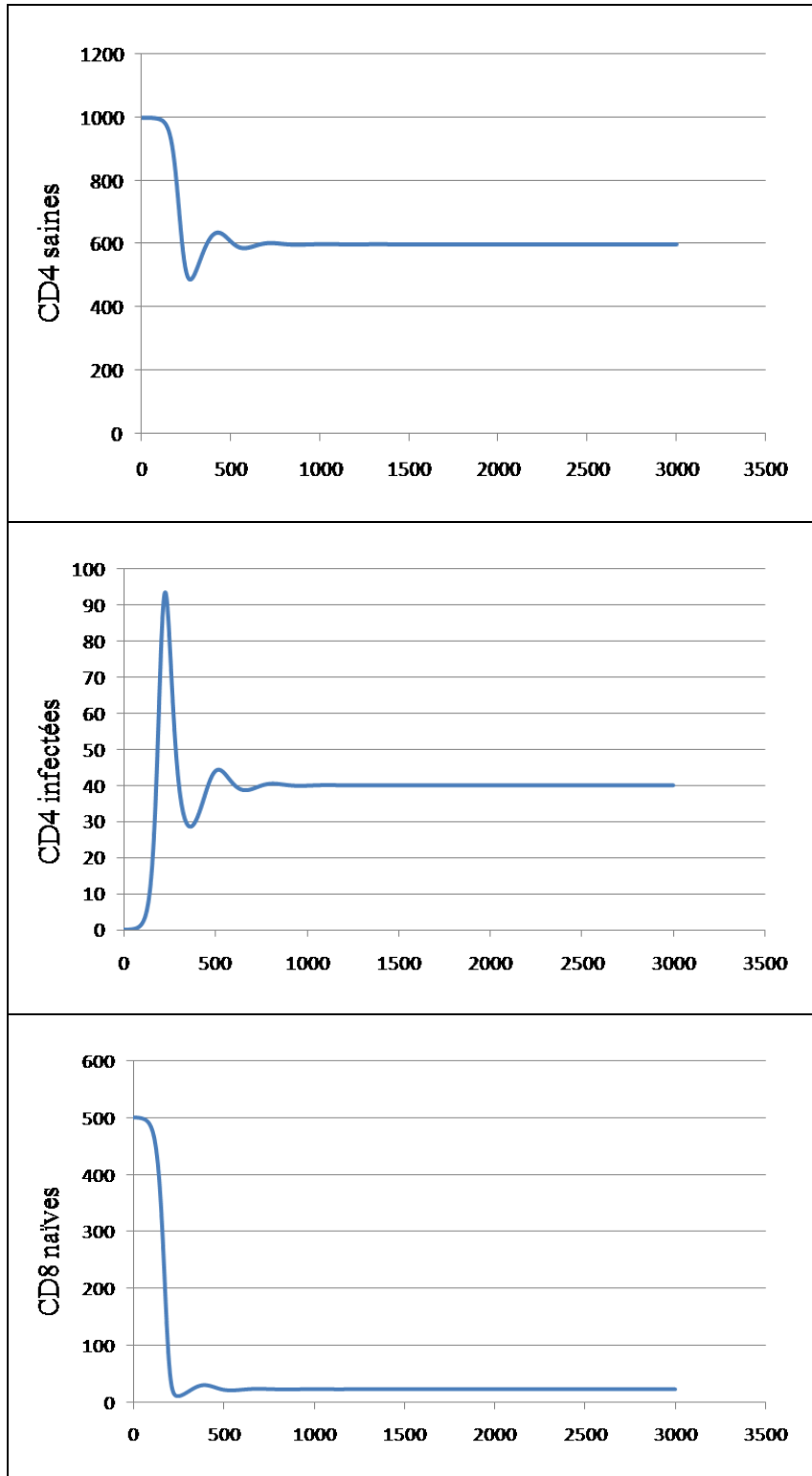
Les CD8 actives se prolifèrent à un rythme  $aTT^*T_{ctla}$  proportionnel au nombre de cellules CD4 infectées, de CD8 actives et de CD4 saines.  $\alpha$  est le taux de mortalité des cellules CD8 naïves. Les CD8 actives éliminent les cellules CD4 infectées à un rythme  $qT_{ctla}T^*$ .

### 3.1. évolution sans infection

Pour une personne saine (à l'absence des virus et des cellules infectées) le nombre des CD8 actives est théoriquement nul car leur nombre dépend du nombre des cellules infectées.

### 3.2. Evolution de l'infection

A la présence de l'infection, on distingue la présence de deux types de cellule CD8. Les CD8 naïves s'activent suite à la rencontre avec une cellule infectée. La Figure 5.4 montre les résultats obtenus par le modèle mathématique décrit dans l'Équation 2: modèle mathématique 5D (Ouattara, 2006). représentant le modèle mathématique 5D étudié:



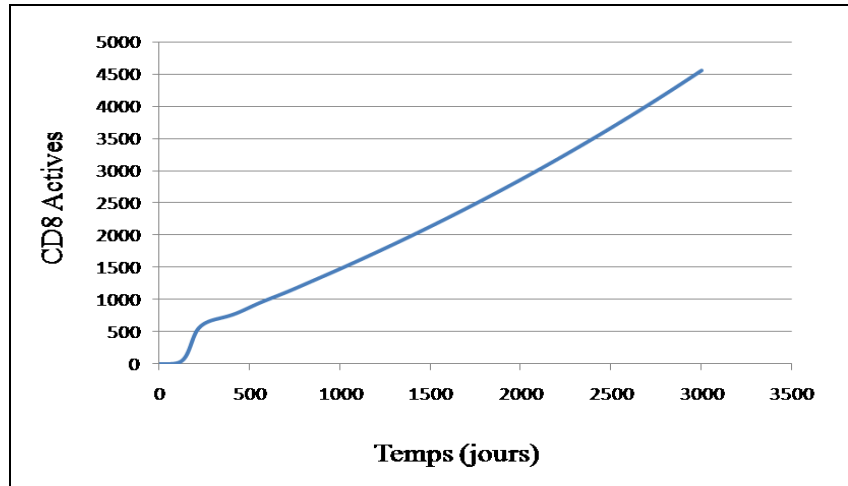


Figure 5.4: résultats du modèle mathématique 5D (Ouattara, 2006).

Pour modéliser la dynamique des CD8 actives dans notre système Multi-agents, nous avons créé une nouvelle classe d'agents.

Nom	activation des agents CD8 naïves	
Description	Les Cd8 naïves s'activent suite au contact avec des CD4 infectées.	
Probabilité	$w$	
réactives	position	produits
CD4 infectée	+	CD4 infectée
CD8 naïve	← CD4 infectée →	CD8 active

Figure 5.5: activation des CD8 naïves.

Ces nouvelles cellules apparaissent suite à l'activation des cellules CD8 naïves (au cours de la destruction des CD4 infectées).

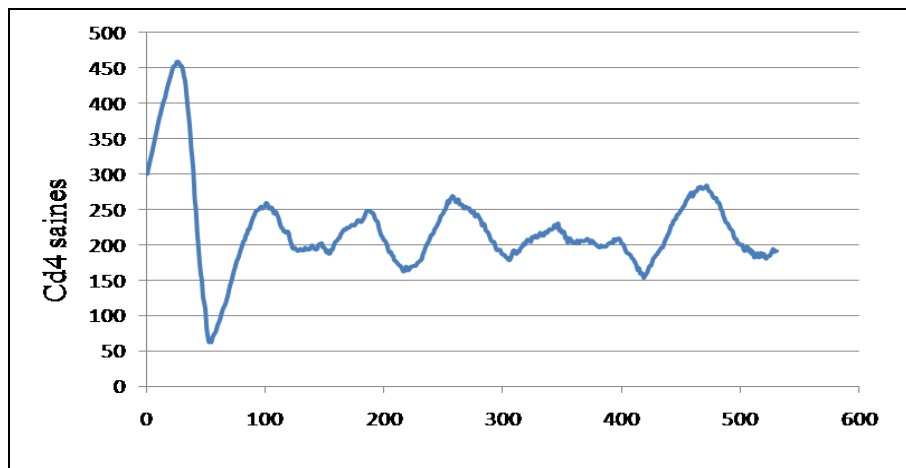
La Figure 5.6: Diagramme de classe pour le modèle 5D. montre le diagramme de classes de notre système Multi-Agents pour le modèle 5D. Ce modèle multi-agent est plus proche de la réalité que le modèle mathématique. Ce dernier ne peut pas par exemple exprimer le phénomène de contact (au sens biologique) entre un virus et une CD4 (l'action de l'infection), et aussi entre une CD4 infectée et une CD8 active. Cela vient du fait que l'approche mathématique traite le phénomène en haut niveau (elle manipule toute la population comme



Au cours de l'infection, on distingue la présence de deux types de cellules CD8. Les CD8 naïves s'activent suite au contact avec des cellules CD4 infectées. Il est donc évident théoriquement que le taux d'activation des CD8 atteint son maximum quand le nombre des CD4 infectées est maximal : c'est à dire pendant la primo infection.

Pendant cette phase on remarque que le nombre des CD8 naïves décroît rapidement (à cause de l'activation) puis se stabilise pendant la phase asymptomatique. Tandis que les CD8 actives augmentent rapidement pendant la primo infection à cause du nombre important des CD4 infectées.

La Figure 5.7 montre les résultats du modèle multi-agents où nous pouvons remarquer la relation entre les CD8 naïves et les CD8 actives. Au début de l'infection, le nombre des CD8 actives est presque nul car toutes les cellules CD8 sont encore naïves. Pendant la primo-infection, on remarque la décroissance rapide des CD8 naïves qui se transforment en CD8 actives. Ces dernières augmentent de manière considérable dans l'intervalle 20 et 50 jours (pendant l'opération de destruction des CD4 infectées) par l'activation des CD8 naïves et aussi par prolifération et ce pour maîtriser l'infection.



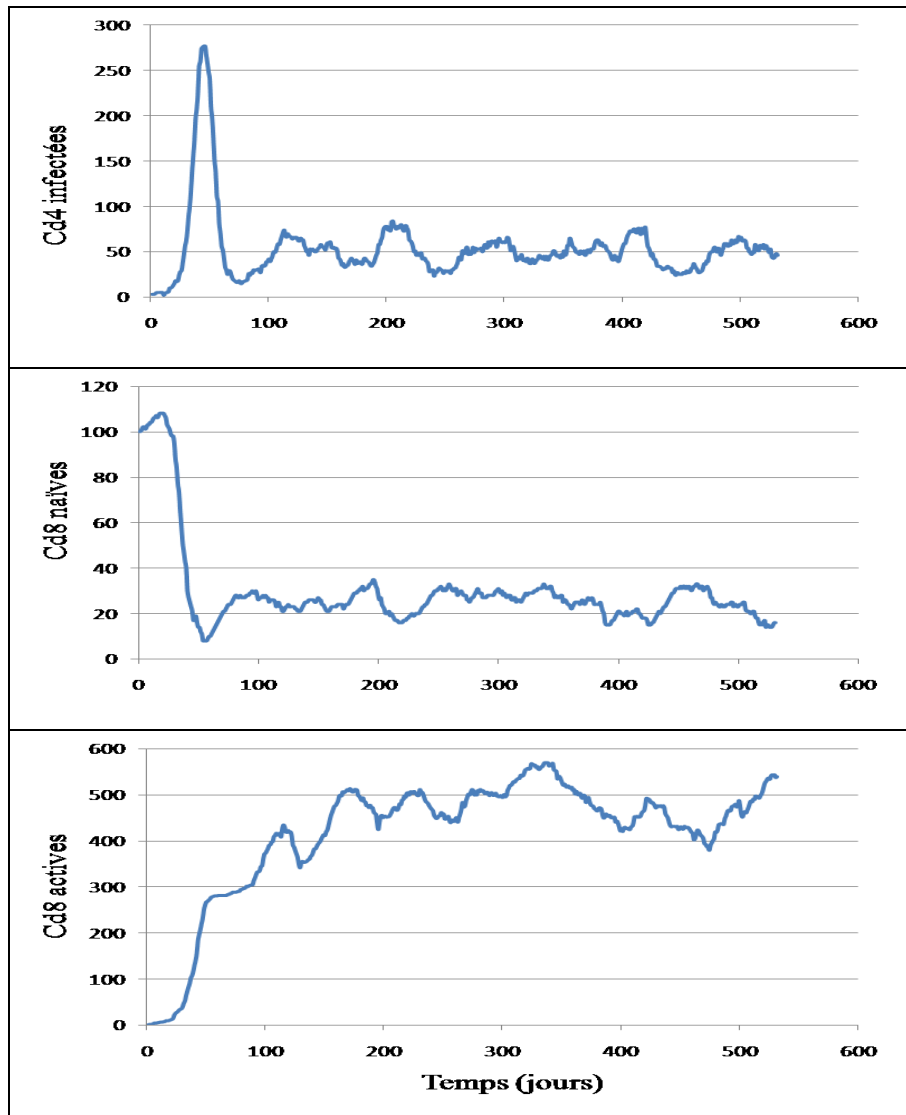


Figure 5.7: résultats du modèle Multi-Agents 5D (Laroum et al., 2016).

Durant la phase asymptomatique, l'activation des CD8 devient un peu faible car l'infection est contrôlée et le nombre des CD4 infectées est diminué. Les résultats obtenus sont conformes avec les connaissances biologiques sur l'évolution du phénomène.

## 5. Détails d'implémentation

L'approche Multi-agent est bien adéquate à la simulation des systèmes distribués composés de plusieurs entités en interaction. Les résultats obtenus durant ce travail ont montré l'efficacité de l'approche pour modéliser ce genre de phénomènes car elle permet de représenter chaque entité du système par un agent ce qui donne une représentation très proche du phénomène réel étudié avec toutes les actions élémentaires des agents et les interactions qui les relient.

Néanmoins, avec cette approche nous avons rencontré deux problèmes sérieux que nous pouvons considérer comme des inconvénients de cette approche : l'espace mémoire et le temps nécessaire pour la simulation.

### **5.1. Espace mémoire**

Pour développer notre système Multi-agents nous avons utilisé au début la plateforme Madkit mais nous avons rencontré un problème de saturation de mémoire. En effet le nombre important des agents impliqués dans la simulation (des dizaines de milliers) ralentit considérablement l'exécution qui, parfois, se bloque et s'arrête complètement.

Pour remédier à ce problème nous avons créé notre propre petite plateforme d'exécution afin d'exécuter les agents séquentiellement et non pas threadée (les agents ne sont plus des threads qui s'exécutent sous contrôle du système).

En effet, au début nous avons adopté une exécution threadée des agents c'est-à-dire chaque agent est un thread qui s'exécute en parallèles indépendamment du type d'agent (un processus avec ses propres ressources) mais nous avons constaté que cette démarche n'est valable que pour les applications qui font tourner un nombre limité d'agents.

L'idée consiste à limiter au maximum le nombre de threads. En effet, au lieu d'utiliser un thread pour exécuter chaque agent nous avons opté pour utiliser un thread pour exécuter tous les agents d'une même classe: C'est-à-dire :

1. Un thread pour exécuter tous les agents CD4.
2. Un thread pour exécuter les agents CD4 infectées.
3. Un thread pour exécuter les agents Virus.
4. ...etc.

De cette façon-là, le nombre de threads qui s'exécutent en parallèle dans l'application est réduit aux 5 threads au lieu de milliers dans le cas d'une simulation en utilisant un thread par agent. Chaque thread se charge d'exécuter tous les agents qui appartiennent à sa catégorie. Ce qui rend l'exécution de la simulation plus souple.

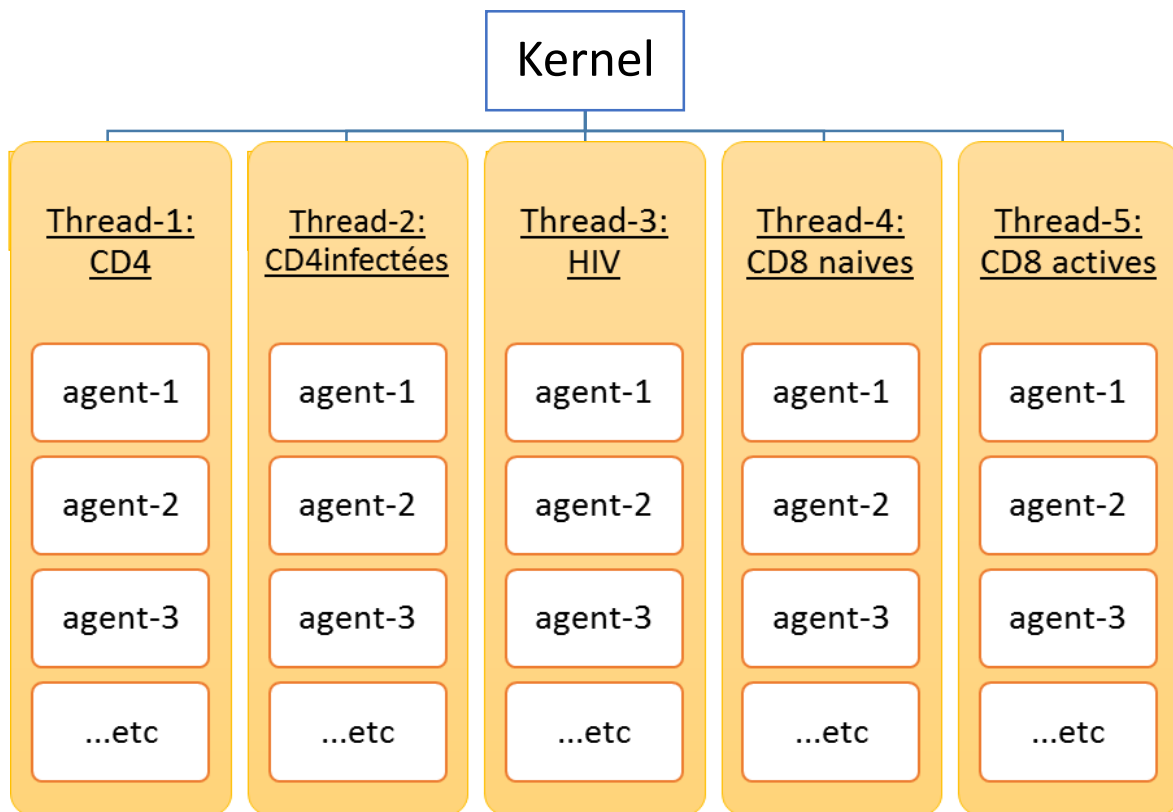


Figure 5.8: architecture d'exécution du simulateur Multi-agents.

## 5.2. Temps d'exécution

La simulation des systèmes biologiques (et dans notre cas le phénomène de l'infection par le VIH) est caractérisée généralement par le nombre important des agents impliqués dans ce processus. En effet, l'environnement dans lequel on simule le phénomène de l'infection VIH représente  $1 \text{ mm}^3$  de sang. Dans ce volume évoluent des milliers (ou des dizaines de milliers) d'agents de différents types (des virus, des cellules lymphocytes...) et chacun d'eux effectue un certain calcul qui représente son comportement dans le système.

Avec le nombre important d'agents, la simulation devient très coûteuse en termes de temps de calcul. La simulation avance lentement et dure très longtemps notamment quand on réduit le pas de simulation en vue d'augmenter la précision (un pas de temps de simulation correspond à 1 heure coûte plus de temps qu'un pas de simulation de 1 jour par exemple). Ce problème-là, complique l'exécution du modèle car il empêche de gérer convenablement les expériences et les tests. Le temps d'exécution de la simulation dépend de deux paramètres essentiels :

- le temps (le pas de la simulation).
- l'espace (répartition spatiale des agents).

### 5.2.1. Impact du pas de la simulation

Le pas de simulation représente la durée de temps (dans le système réel) correspondant à un cycle de la simulation. Autrement dit, un cycle de simulation est l'équivalent de combien de temps dans le système réel ? Un pas de simulation très petit engendre un nombre important de cycles de simulation et vice versa. En effet, l'objectif de la simulation est de connaître l'évolution du système dans une période de temps qui est de l'ordre des mois ou des années. Si le pas de simulation est très court, simuler cette période de temps nécessite un temps très long et inversement pour un pas de temps plus grand.

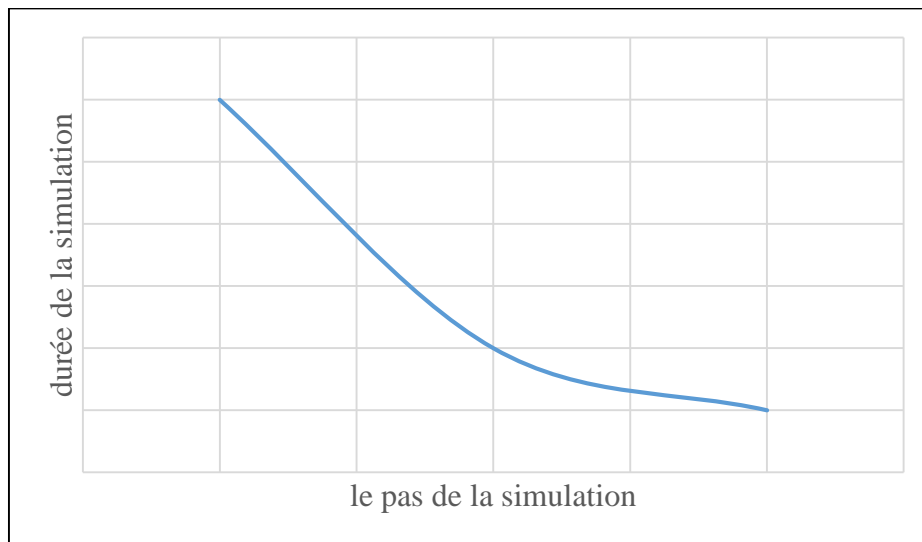


Figure 5.9: relation entre le pas de la simulation et la durée de la simulation.

La précision des résultats de la simulation est en proportion inverse avec le pas de la simulation. En effet, plus le pas de simulation est petit plus les résultats sont plus précis et vice versa.

Si on prend un pas de simulation qui correspond à un jour, l'exactitude des résultats devient très faible car un agent virus par exemple ne fait que 4 cycles de simulation avant sa disparition (car la durée de vie des virus est 4 jours). Par contre si on prend un pas de simulation correspondant à 1 heure de temps un agent virus peut faire :  $4 \times 24 = 96$  cycle de simulation avant sa disparition et ainsi de suite.

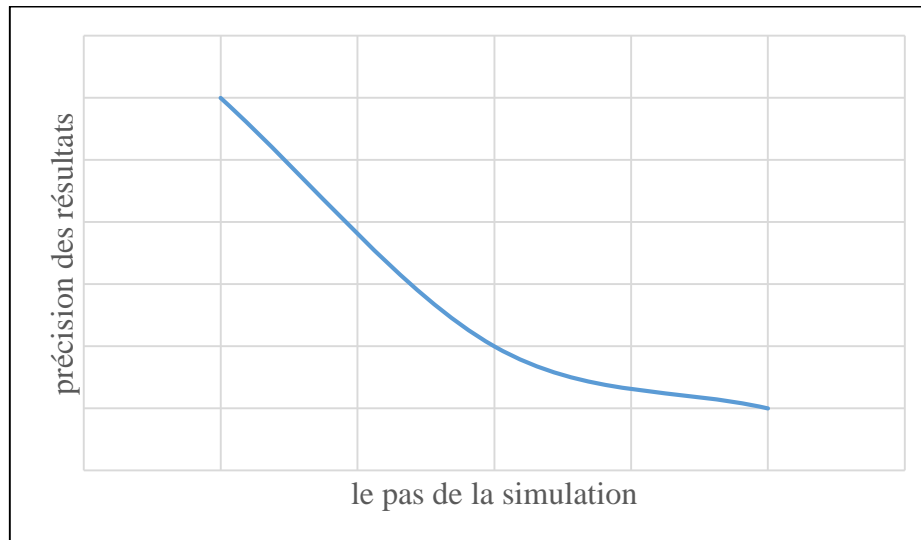


Figure 5.10: impact du pas de la simulation sur la précision des résultats.

Dans notre cas, nous avons choisi un cycle de simulation pour 10 minutes du temps réel. Ce qui fait pour simuler un jour (24 heures) du processus réel on aura besoin de  $6 \times 24 = 144$  cycles de simulation. Donc un agent virus fait  $144 \times 4 \approx 576$  itérations avant sa disparition ce qui augmente les chances pour accomplir les tâches de son cycle de vie et donc simuler correctement le système étudié.

Il paraît donc nécessaire de réduire au maximum le pas de simulation pour augmenter la précision des résultats. Mais ça a un effet négatif sur le temps de simulation. Réduire la durée du pas de la simulation augmente la précision mais augmente considérablement la durée de la simulation car le nombre de cycles de simulation sera multiplié.

En conclusion, pour gérer la simulation il faut prendre en compte deux paramètres qui sont:

- La durée de la simulation.
- La précision des résultats.

Ces deux paramètres sont en proportion inverse : si on veut que les résultats soient exacts on augmente la durée nécessaire pour la simulation. Par contre, si on accepte des résultats moins précis, nous pouvons les avoir avec un temps plus court.

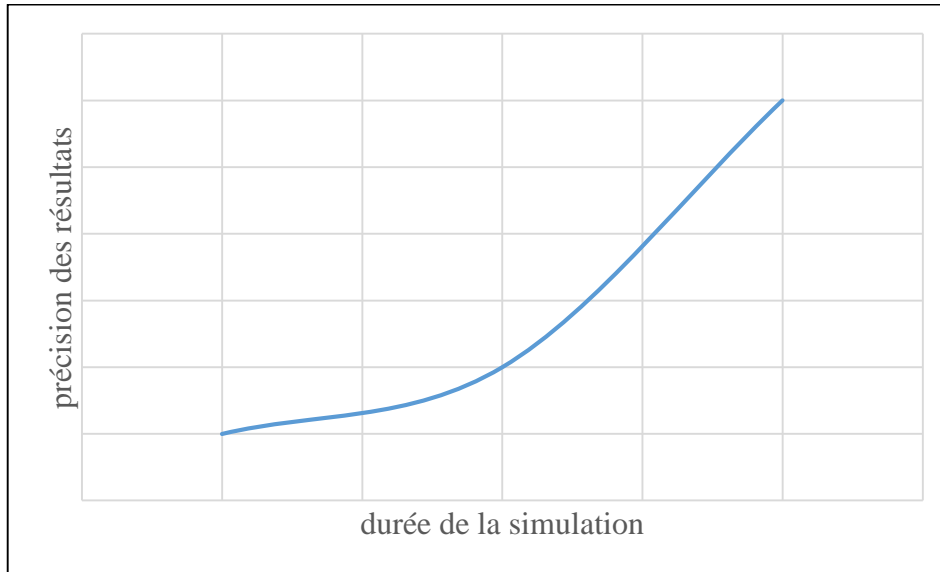


Figure 5.11: relation entre la durée de la simulation et la précision des résultats.

### 5.2.2. Impact de la répartition spatiale de l'environnement

Afin de réduire le temps de la simulation, nous avons procédé à décomposer l'environnement dans lequel évoluent les différents agents en 4 zones, et ce pour minimiser les calculs à faire dans chaque cycle de simulation.

En effet, exécuter la simulation dans un environnement sans découpage de l'environnement en zones nécessite que chaque agent VIH calcule la distance par rapport à tous les agents CD4 saines (même les cellules qui sont trop loin) pour en chercher la plus proche puis l'infecter (voir Figure 4.9: infection des CD4 par les virus.).

De même, chaque agent CD8 actif doit calculer la distance par rapport à tous les agents CD4 infectés même celles qui sont trop loin pour en chercher la plus proche et la détruire (voir la

Figure 4.14: action des agents CD8.). Si on prend un exemple simple d'une population comprenant 1 virus et 1000 agents CD4, cet agent virus doit faire 1000 calculs (instructions de calcul de la distance euclidienne) pour trouver l'agent CD4 le plus proche !

Pour une population qui comprend 1000 agents virus et 1000 agents CD4 le nombre de calcul à faire devient très important ce qui augmente le temps d'exécution. Mais la question qui se pose est : est-il nécessaire d'effectuer tous ces calculs ? Est-il nécessaire de calculer toutes les distances entre les agents virus et les agents CD4 même ceux qui sont très loin ?

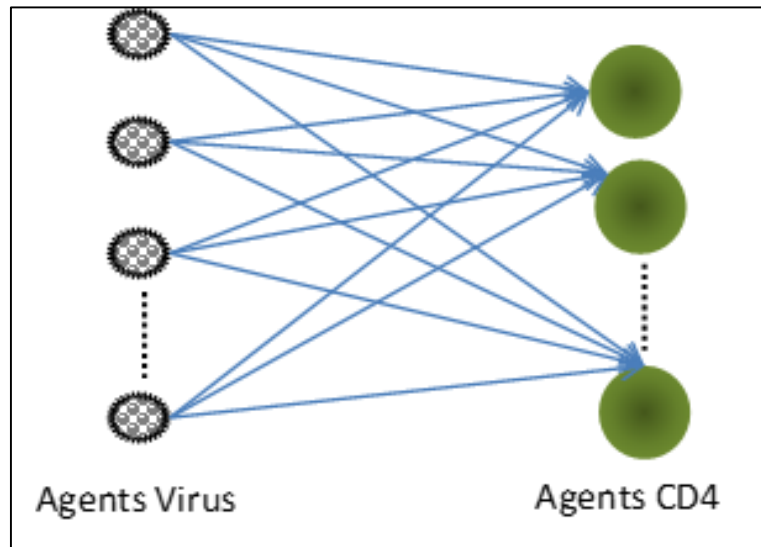


Figure 5.12: calcul des distances sans découpage de l'environnement.

### A. Décomposition de l'environnement

Nous avons opté à découper l'environnement en plusieurs zones (4 dans notre cas). Puisque les agents CD4 sont dispersés dans l'environnement, le virus va calculer uniquement les distances par rapport aux CD4 voisins, c'est-à-dire ceux qui appartiennent à la même zone que lui. Les autres agents ne seront pas pris en compte (les agents CD4 qui se trouvent dans les autres zones). Ces derniers, en tous les cas, ne seront pas impliqués dans le processus d'infection ce qui va réduire considérablement le temps de calcul.

Pour faire cela, tout agent CD4 doit déterminer dans chaque itération la zone à laquelle il appartient et ce en fonction de sa position courante (les coordonnées  $x$  et  $y$ ) dans l'environnement. Prenons l'exemple ci-dessous (voir la Figure 5.13: environnement à 4 zones.), la taille de l'environnement est  $1000 * 1000$  pixels. Cet espace contient 20 agents CD4 ce qui implique que l'agent virus fait 20 calculs dans chaque itération.

L'idée consiste à découper cet environnement en 4 zones de taille  $500 \times 500$  chacune (Figure 5.13: environnement à 4 zones.). Dans ce cas-là, chaque agent CD4 doit indiquer sa zone. Comme ça, l'agent virus va calculer la distance uniquement par rapport aux agents CD4 qui appartiennent à la même zone que lui (la zone 2 dans cet exemple) donc le nombre de calcul sera réduit à 4 au lieu de 20 opérations de calcul et c'est bien sûr pour un seul agent virus mais en réalité il y en a des milliers voire des dizaines de milliers d'agents dans les simulations réelles.

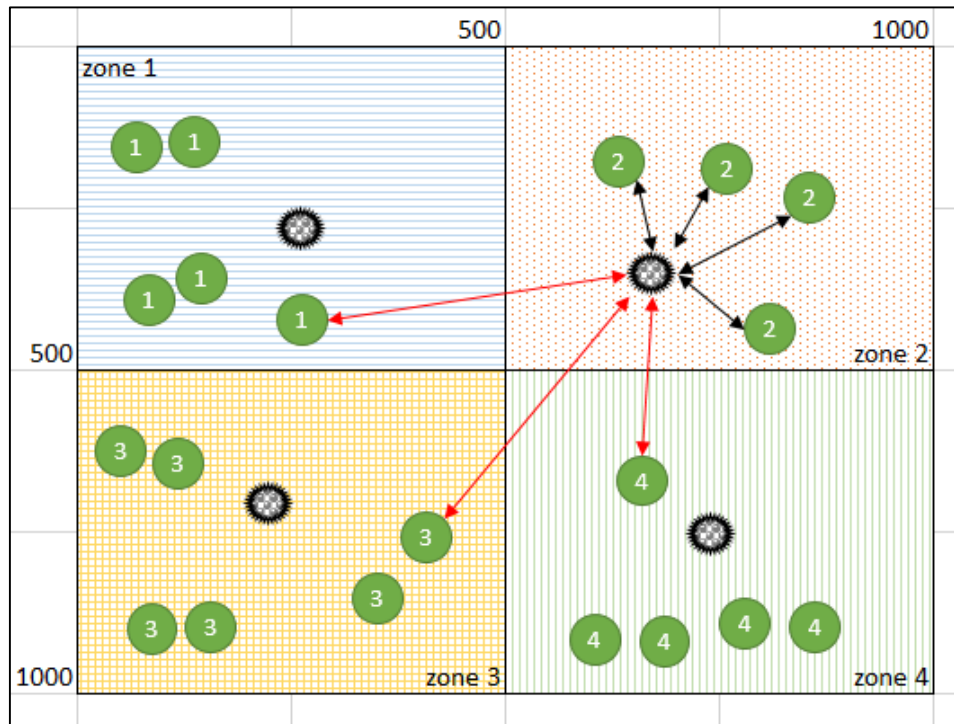


Figure 5.13: environnement à 4 zones.

Afin d'évaluer l'efficacité de cette méthode, et voir l'impact de la décomposition sur le déroulement de la simulation, nous avons fait deux expériences : l'une avec un environnement normal c'est-à-dire composé d'une zone unique de 1000x1000 pixel, et l'autre avec un environnement divisé en quatre zones de 500 x500 chacune.

Pour chacun des deux cas, l'exécution simule respectivement un et deux jours de simulation. La population initiale de la simulation est composée de 1000 agents CD4 saines, 100 agents virus HIV (et 0 agent CD4 infecté). Les valeurs des autres paramètres sont données dans le Tableau 5-3 : paramètres de la simulation. :

Taux de production naturel des agents CD4	10 cellules par jour
Taux de mortalité des agents CD4	0.07 (142 jours)
Infectivité des virus	0.03
taux de mortalité des CD4 infectées	0.099 (11 jours)
Taux de production des virus par les CD4 infectées	99 virus/jour/cellule
Taux de mortalité des virus	0.3 (4 jours)

Tableau 5-3 : paramètres de la simulation.

Avec un pas de simulation correspondant à 1 minute, les résultats de la simulation (voir Tableau 5-4: durée de la simulation avec un environnement à 4 zones.) montrent que le découpage de l'environnement en quatre zones a réduit le temps nécessaire pour la simulation.

L'écart entre les durées des deux simulations sera multiplié avec le temps c'est-à-dire plus on prolonge la durée simulée la différence en termes de temps d'exécution devient plus importante notamment pendant la phase de primo-infection où le nombre de cellules atteint son maximum.

En effet pour une simulation de deux jours la différence entre les deux méthodes (avec et sans décomposition de l'environnement) est de 1 minute. Cette durée augmente jusqu'à 8 minutes pour une simulation de 5 jours.

Durée simulée	Sans décomposition	Avec décomposition en 4 zones	différence
2 jours (2880 itérations)	9 minutes	8 minutes	1m
5 jours (7200 itérations)	63 minutes	55 minutes	8 m

Tableau 5-4: durée de la simulation avec un environnement à 4 zones.

Théoriquement si on fait une simulation d'une période d'une année (365 jours) la différence en termes de durée de calcul sera 3 heures (si on applique la règle de trois), mais réellement ça dépassera largement cette valeur car durant la phase de primo-infection le nombre de cellules augmente exponentiellement et devient beaucoup plus important que celui durant les premiers jours.

## B. Augmentation du nombre de zones

Afin de réduire encore plus le temps nécessaire pour la simulation, nous avons augmenté le nombre de zones (régions de l'environnement), c'est-à-dire diviser chacune des quatre zones en plusieurs sous-zones et ainsi de suite (processus itératif) en vue d'éviter le maximum de calculs inutiles avec les cellules qui sont loin dans l'environnement.

La Figure 5.14: Découpage en  $i*j$  sous zones. montre un environnement découpé en  $i*j$  zones, où chaque agent virus calcule uniquement la distance par rapport aux agents CD4 qui se trouvent dans sa zone et ignore les autres.

Cette technique nous a permis de réduire le temps d'exécution. En effet, augmenter le nombre de zones (régions) va réduire leurs surfaces, et par conséquent le nombre d'agents qui occupent chaque zone, ce qui signifie moins de calculs à faire.

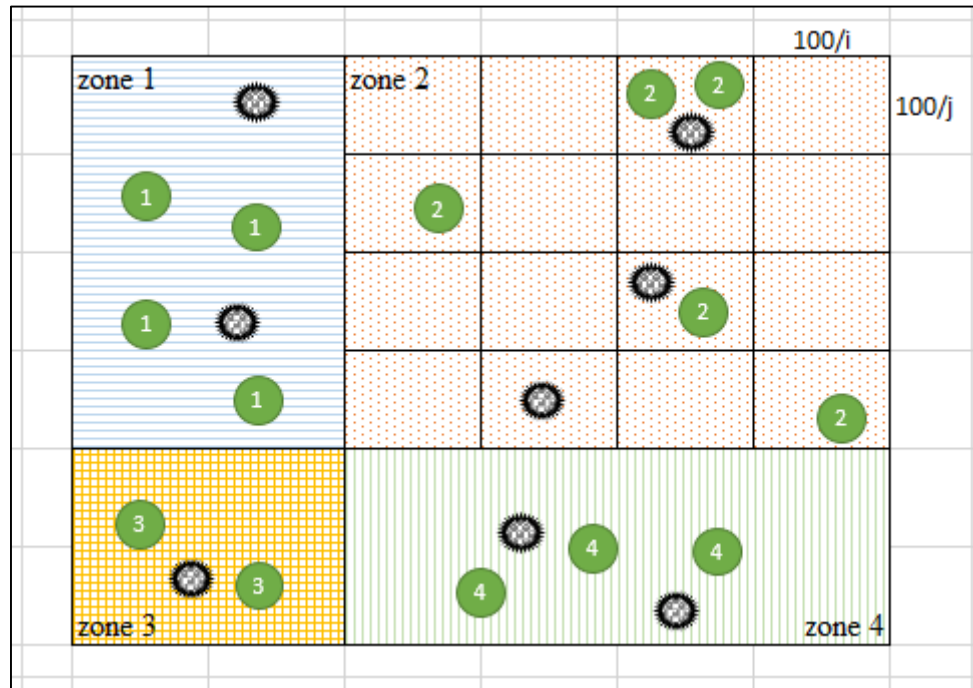


Figure 5.14: Découpage en  $i*j$  sous zones.

Cette figure montre l'impact de la décomposition sur le nombre de calculs à effectuer et le temps de la simulation. La zone 2 par exemple comprend 5 agents CD4 et 3 agents virus. Le nombre total de calcul dans chaque cycle de simulation est 15 calculs car chacun des virus va calculer la distance par rapport aux 5 agents CD4. Si on décompose cette zone en 16 sous zones le nombre de calcul sera réduit à 3 car beaucoup de calculs inutiles seront évités.

Ces 3 calculs sont effectués comme suit :

- Le premier agent virus va faire 2 calculs car dans son voisinage il y a 2 agents CD4.
- Le 2<sup>ème</sup> agent virus va faire 1 seul calcul (un seul agent CD4 voisin).
- Le 3<sup>ème</sup> agent ne fera aucun calcul de distance car tous les agents CD4 sont loin de lui et aucune opportunité d'infection n'est possible donc inutile de faire des calculs de distances.

**Exemple**

Prenons l'exemple d'un environnement découpé en 10 lignes et 10 colonnes. C'est-à-dire il y aura 100 zones de taille 100x100 (bien sûr dans le cas où l'environnement est en 3 dimensions, un troisième axe sera ajouté). Selon le principe expliqué précédemment, et à chaque cycle de simulation, tous les agents (agents virus et agents CD4) doivent déterminer le numéro de zone à laquelle ils appartiennent.

La formule utilisée est la même pour tous les agents : si x et y représentent les coordonnées de l'agent dans l'environnement, le numéro de sa case =  $(y \text{ div } 100) * 10 + (x \text{ div } 100) + 1$ . Donc un agent par exemple dont les coordonnées sont (350,175) appartient à la case numéro :

$$(350 \text{ div } 100) + (175 \text{ div } 100) * 10 + 1 = 3 + (1 * 10) + 1 = \text{la zone numéro 14.}$$

	100	200	300	350	...	800	900	1000	
100	1	2	3			8	9	10	
200	11	12	13	14					175
300									
...									
800									
900									
1000	90	91	92			98	99	100	

Figure 5.15: détermination de la zone courante de l'agent.

Cette technique réduit considérablement le nombre de calculs à faire. Plus il y a de zone plus le temps d'exécution sera réduit. Cela revient du fait que chaque agent virus ne s'intéresse qu'aux agents CD4 qui sont très proches de lui et des zones de taille 100\*100 sont suffisamment larges.

Le Tableau 5-5: durée de la simulation en fonction du nombre de zones. donne un résumé sur le temps nécessaire pour la simulation en fonction du nombre de zones qui composent l'environnement :

Durée simulée	Sans décomposition	décomposition en 4 zones	décomposition en 100 zones
2 jours (2880 itérations)	9 minutes	8 minutes	8 minutes
5 jours (7200 itérations)	63 minutes	55 minutes	41 minutes

Tableau 5-5: durée de la simulation en fonction du nombre de zones.

Il est clair que pendant les premières itérations de la simulation (les deux premiers jours par exemple), l'exécution dure presque la même période de temps quel que soit la nature de l'environnement (4 zones, 100 zones ou sans décomposition) avec une légère différence de quelques secondes. Mais quand la simulation avance dans le temps (durant la primo-infection), l'écart commence à augmenter rapidement à cause de l'augmentation exponentielle du nombre d'agents en exécutions.

### C. Inconvénients de la décomposition de l'environnement

C'est vrai que l'idée de décomposition de l'environnement est intéressante et a permis de réduire le temps d'exécution, mais elle n'est pas sans inconvénients. En effet, cette technique permet de réduire le temps de calcul mais en même temps il y a une *éventuelle* perte de précision causée par les cellules qui se trouvent en frontières des zones. La Figure 5.16: problème causé par les cellules en frontières des zones. montre une telle situation.

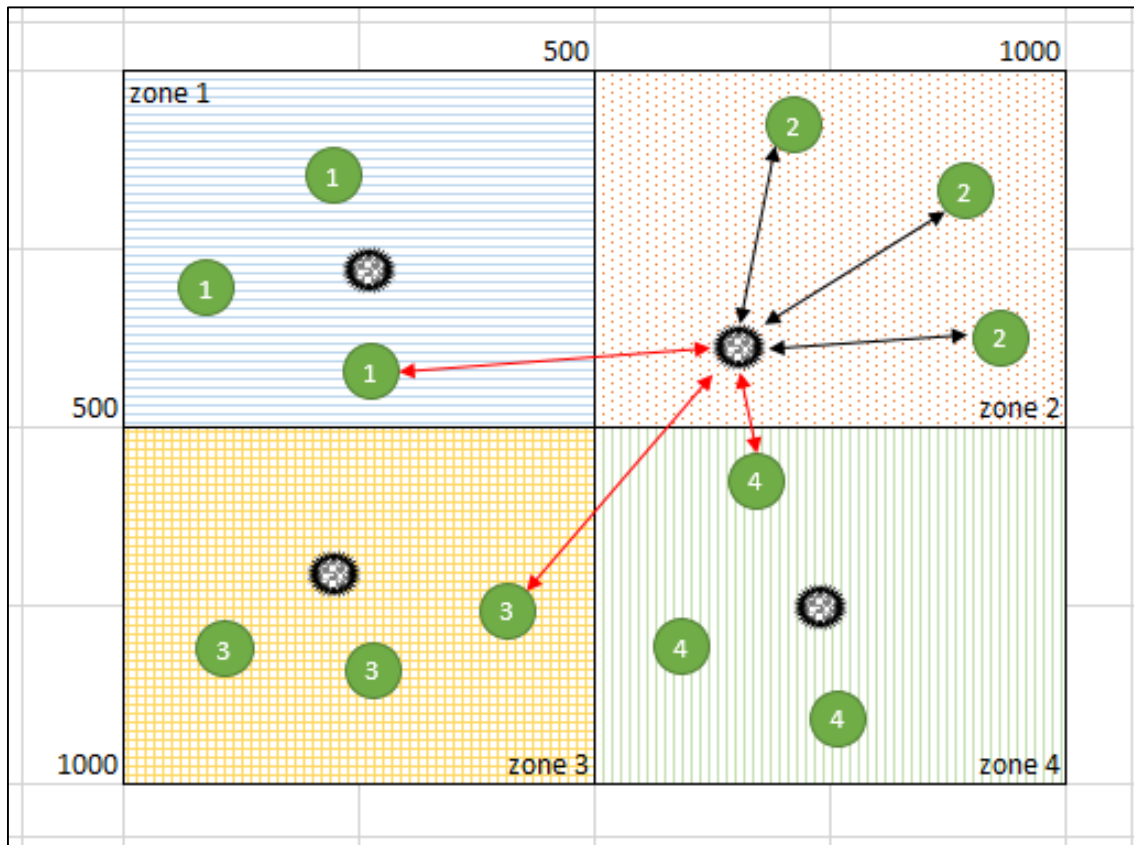


Figure 5.16: problème causé par les cellules en frontières des zones.

En effet, nous remarquons dans la Figure 5.16: problème causé par les cellules en frontières des zones. que l'agent CD4 qui se trouve dans la zone 4 sera négligé par l'agent virus (car il appartient à une zone différente) malgré il est plus proche que les autres agents CD4 qui se trouvent dans la zone 2 (qui est la zone du virus) ! Si le nombre de cas similaires est important ça peut causer une perte de précisions des résultats.

Nous avons montré dans Tableau 5-5: durée de la simulation en fonction du nombre de zones. l'avantage de la décomposition de l'environnement en terme de temps d'exécution. Cet avantage n'est plus à démontrer, cependant la perte de précision représente toujours un éventuel inconvénient car il y a des cas d'infection qui ne sont pas pris en compte même si leur nombre n'est pas important et peut ne pas influencer les résultats de la simulation.

Pour voir l'influence de la décomposition de l'environnement sur l'évolution de la simulation, nous avons fait différents tests sur une population composé d'agents CD4 sains et d'agents virus situés dans des environnement sans décomposition, un environnement à 4 zones puis à 100 zones. L'objectif est de calculer le nombre de contacts entre les agent CD4 et les

agents virus, c'est-à-dire le nombre de cas des éventuelles infections, en fonction du nombre de zones.

Nombre de contacts entre agents	Sans décomposition	décomposition en 4 zones	décomposition en 100 zones
2 jours (2880 itérations)	843	630	364
5 jours (7200 itérations)	12000	10500	7500

Tableau 5-6: inconvénient du découpage de l'environnement.

Le Tableau 5-6: inconvénient du découpage de l'environnement. montre que le nombre de rencontres diminue quand on augmente le nombre de zones et cela revient à la négligence des agents se trouvant sur les frontières des zones. Ce nombre peut changer d'une simulation à une autre et selon la répartition spatiale des agent dans l'environnement au cours du temps.

#### **D. Discussion:**

La simulation Multi-agents est caractérisée par son aspect stochastique ce qui est plus naturel et plus proche de la réalité que les modèles mathématiques déterministes. En effet, dans une simulation Multi-agents de simples fluctuations peuvent conduire à un comportement complètement différent du système.

Dans notre cas par exemple, l'intensité de l'infection a une grande influence sur l'évolution de la simulation d'une exécution à une autre car une cellule infectée produira une centaine de virus qui vont à leur tour infecter d'autres cellules saines et ainsi de suite. Mais ce n'est pas le cas pour les modèles mathématiques où le calcul n'est pas fait au niveau des individus (cellules) mais au niveau des populations (comportement moyens) où les individus ayant un taux faible de représentation ne seront pas pris en compte ou n'ayant pas une grande influence sur l'évolution système.

De ce fait, les résultats donnés dans les différents exemples peuvent légèrement changer (en termes de valeur et non pas du comportement du système durant la simulation) d'une exécution à l'autre.

Le Tableau 5-7: Résultats par durée et découpage. récapitule les différents résultats obtenus. La simulation est faite avec trois environnements différents (1 seule zone, 4 et 100 zones) et pour chacun on calcule les valeurs suivantes :

- La durée de la simulation.
- Le nombre de contacts VIH/CD4 (pour voir l'effet du découpage de l'environnement sur les interactions au niveau cellulaire).
- Le nombre d'agents virus pour voir l'évolution du nombre d'agents et son influence sur la durée de la simulation.

Nombre de zones	Durée de la simulation (minutes)			Nombre de contacts HIV/ CD4			Nombre d'agents HIV		
	1	4	100	1	4	100	1	4	100
2 jours	7	7	6	460	223	297	1000	306	612
3 jours	15	13	12	1975	1683	1190	3920	3266	2335
4 jours	33	29	24	7017	6190	4406	14120	12755	9640
5 jours	72	63	61	18773	17510	13640	45283	41887	31989

Tableau 5-7: Résultats par durée et découpage.

Ces différentes valeurs sont mesurées durant le 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du processus de l'infection. A partir de ce tableau nous pouvons tirer les conclusions suivantes:

- La décomposition de l'environnement permet de réduire le temps d'exécution de la simulation mais avec une éventuelle perte de précision (le cas de l'environnement à 100 zones).
- Le temps d'exécution de la simulation ne dépend pas uniquement de la nature de l'environnement mais aussi de la distribution spatiale des agents dans l'environnement ainsi que de l'intensité de l'infection. En effet, le temps de calcul nécessaire pour la simulation dans un environnement composé de plusieurs zones peut être plus long que celui d'un environnement à une seule zone si l'infection est plus forte, c'est-à-dire si le nombre d'agents impliqués dans la simulation est plus important.

- La décomposition de l'environnement n'est pas forcément accompagnée d'une perte de précision, cette dernière peut ne pas se produire. En effet, le nombre des contacts virus/CD4 ainsi que le nombre d'agents VIH impliqués dans la simulation sont presque identiques dans un environnement constitué d'une seule zone et un environnement découpé en 4 zones, par contre le temps de calcul est toujours amélioré.

### **E. Réduire le temps de simulation sans perte de précision**

Pour réduire le temps d'exécution et en même temps préserver la précision de la simulation, il faut réfléchir à une façon meilleure de découpage.

En effet, le découpage statique de l'environnement consiste à déterminer le nombre et la taille des différentes zones sur les deux axe X et Y. Ces zones seront utilisées tout au long de la simulation comme une référence pour définir le voisinage des agents. Cette démarche a montré quelques inconvénients en termes de précision de résultats car deux agents très proches peuvent appartenir à deux zones différentes, nous avons réfléchi à un découpage dynamique.

Le découpage dynamique se fait à chaque itération de la simulation. Chaque agent définit sa propre zone qui représente sa zone d'influence c'est à dire son voisinage. Seuls les agents CD4 qui appartiennent à cette zone d'influence seront pris en compte par l'agent. Il est évident que la zone d'influence de chaque agent change d'un cycle de simulation à un autre contrairement au découpage statique où les zones sont fixes tout au long de la simulation. Pour appliquer cette technique nous avons utilisé la plateforme multi-agents NetLogo.

Netlogo est un langage de programmation et un environnement (une plateforme) de modélisation pour le développement de système multi-agents particulièrement la modélisation/simulation de phénomènes collectifs.

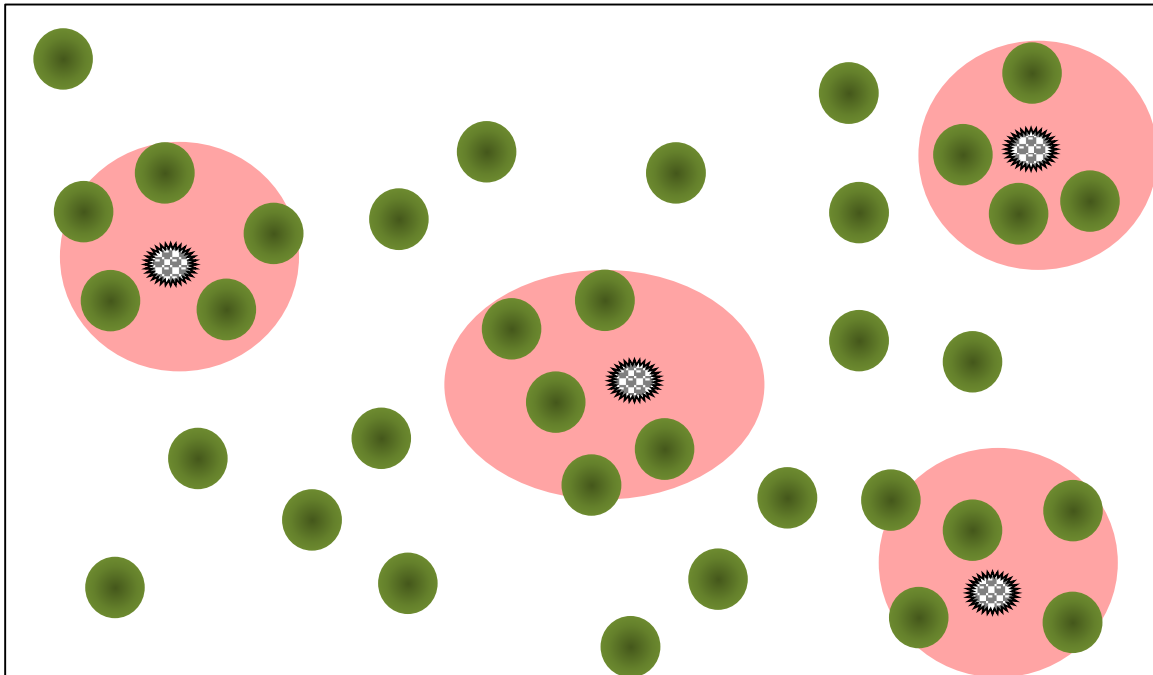


Figure 5.17: zone d'influence pour chaque agent virus.

NetLogo a été conçu et rédigé par Uri Wilensky, directeur de l'université de Northwestern naturels pour être utilisé dans l'enseignement et dans le domaine professionnel. Cette plateforme est bien adaptée à la modélisation de systèmes complexes et les phénomènes émergents composés de plusieurs agents agissant en parallèle.

Cette plateforme inclut de nombreux modèles de simulation en sociologie, biologie, médecine, physique, chimie, mathématiques, informatique, économie et psychologie sociale avec possibilité de faire des modifications et développer ses propres modèles.

Nous avons fait quelques tests avec cette plateforme et elle semble bien appropriée pour ce genre d'applications. Dans la plateforme NetLogo par exemple on trouve la commande suivante :

```
ask typeAgent in-radius 10
```

Cette instruction signifie chercher les agents de types typeAgent se trouvent dans un périmètre de 10.

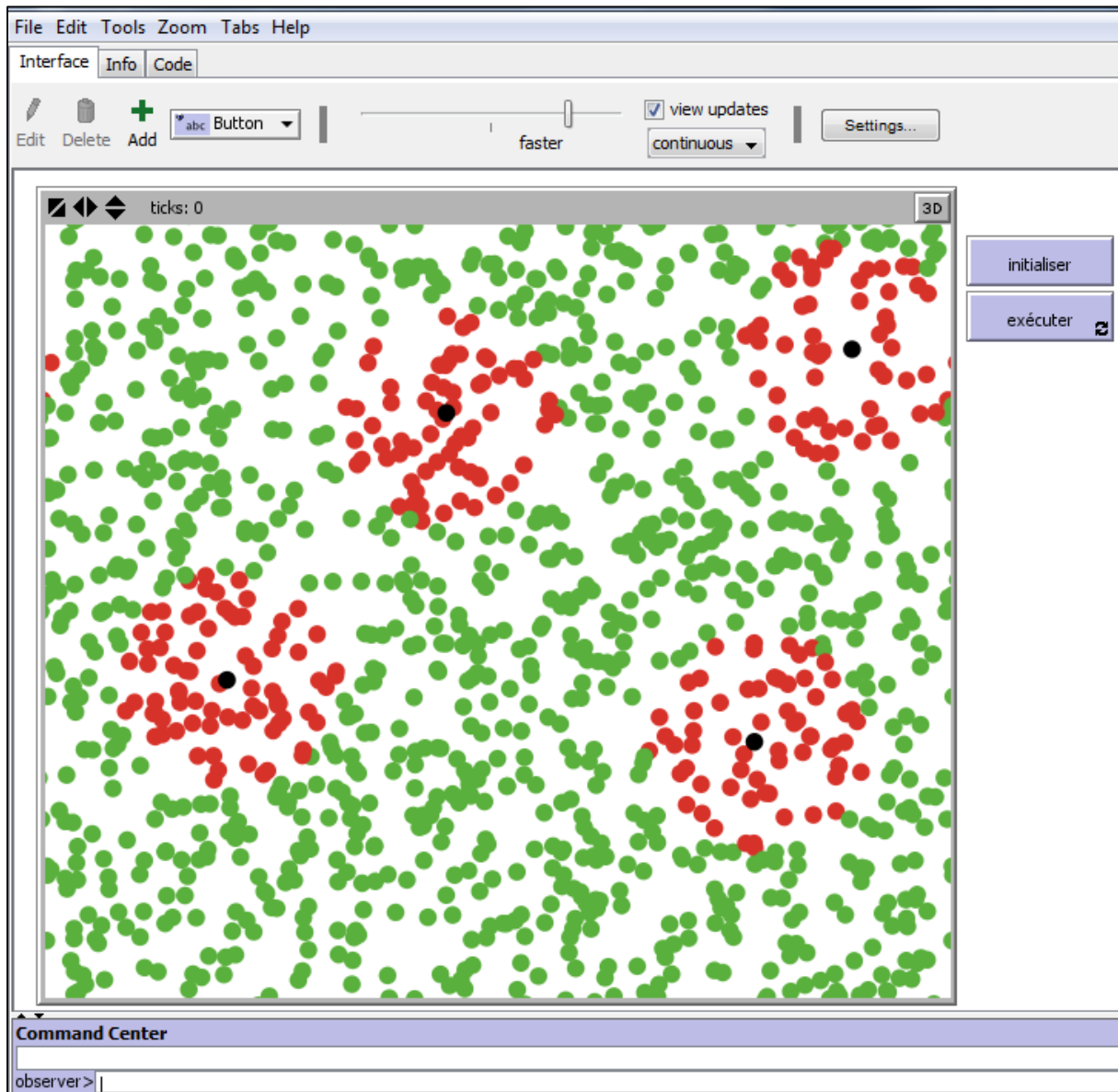


Figure 5.18: Exemple de système multi-agent sous Netlogo.

Dans l'exemple montré dans la Figure 5.18: Exemple de système multi-agent sous Netlogo., la population est composée des agents CD4 et des agent virus. Ces derniers changent la couleur des agent CD4 qui entrent dans leurs zone d'influence. Le code source est donné dans la Figure 5.19: exemple de code source NetLogo..

```

to charger ;; initialisation

create-CD4 1200 ;; créer et initializer 1200 agent CD4
  [set color green
   set size 0.8
   setxy random-xcor random-ycor
  ]
create-HIV 4 ;; créer et initializer 1200 agents virus
  [ set color black
   set size 0.8
   setxy random-xcor random-ycor
  ]
end;
;;-----
to CD4-life ;; comportement des CD4
  [ move
   let virus min-one-of HIV [distance myself]
   if distance virus > 5 [set color green]
  ]
;;-----
to virus-life ;; comportement des virus
  [ move
   ask CD4 in-radius 5 [set color red ]
  ]

```

Figure 5.19: exemple de code source NetLogo.

## F. Simulation sur machines parallèles ou systèmes répartis

Une solution purement technique (ou matérielle) consiste à utiliser le simulateur sur des machines plus puissantes c'est-à-dire des machines qui sont généralement dotées de plusieurs processeurs (nous avons faits quelques tests sur le supercalculateur ROMEO de Université de Reims Champagne-Ardenne). Cela va grandement réduire le temps d'exécution grâce à la

grande capacité de calcul de ce genre de machine. En effet l'utilisation des techniques avancées comme le calcul distribué permet actuellement de faire des simulations comprenant une très large population de cellules qui rapproche le nombre réel des cellules qui se trouvent dans le corps humain.

## **6. Conclusion**

Dans ce dernier chapitre du manuscrit, nous avons présenté les résultats expérimentaux de la modélisation des différentes populations de cellules impliquées dans l'infection par le VIH. Différentes comparaisons sont présentées afin de montrer l'intérêt du passage du modèle 3D au modèle 4D. Par ailleurs, nous avons introduit dans ce chapitre le modèle 5D, dont il y avait distinction au sein de la population des cellules CD8, entre cellules naïves et cellules actives. Sur la base de cette distinction une nouvelle modélisation est présentée ainsi que les résultats de simulation correspondants.

En ce qui concerne l'implémentation, nous avons discuté plusieurs choix techniques relatifs à l'exécution de la simulation, notamment, le pas de simulation, et le découpage spatial de l'environnement.

# Conclusion générale

On assiste aujourd'hui à une véritable révolution dans le monde de l'informatique qui bouleverse notre quotidien et change nos habitudes et nos comportements. Les outils sans cesse plus performants, plus puissants, plus fiables et plus rapides sont mis en œuvre quotidiennement et touchent pratiquement tous les domaines qu'ils soient scientifiques ou relevant de d'autres secteurs d'activité.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la modélisation informatique de la dynamique des populations. L'utilisation de l'outil informatique dans ce domaine n'est pas nouvelle mais reste assez restreinte, et une grande majorité de travaux concernent beaucoup plus la modélisation mathématique. Nous avons considéré la dynamique de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) comme cas d'étude et d'applications de nos modèles proposés. Après avoir survolé l'état de l'art en modélisation de dynamiques de populations, au début de la thèse, nous avons opté pour l'approche dite individus-centrée et précisément le paradigme Multi-Agents. Ce paradigme avec son potentiel de réduction de complexité de conception et d'implémentation d'applications informatiques, il est bien adéquat à la modélisation de ce genre de systèmes.

Le travail mené au sein de cette thèse a concerné la modélisation multi-agents de la dynamique des populations et plus précisément le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Ce virus a été identifié en 1981 et il a causé, depuis, la mort de millions de personnes à travers le monde.

Nos contributions le long de ce travail consistent à la mise en œuvre d'un ensemble de schémas de modèles utilisant les systèmes multi agents. Ces derniers sont des outils qui permettent de modéliser un processus complexe (dynamique d'une population) en le découpant en entités autonomes. Chaque entité (agent) dispose d'autonomie d'exécution et de possibilités d'interaction avec les autres entités du système. Un tel système est plongé dans un environnement, où chaque entité pouvant percevoir une partie cet environnement et agir dessus. Par ailleurs, les actions élémentaires des agents et les comportements collectifs émergents permettent de modéliser la dynamique de la population étudiée.

En adoptant une démarche génio-logicielle, et en utilisant le méta-modèle NetBioDyn, nous avons décrit le comportement des différentes entités (virus, et cellules immunitaires impliquées) lors des différentes phases de l'infections pour les 2 cas de figures : 4D, en considérant les cellules CD4 et CD8, et 5D en détaillant les types des cellules CD8 (actifs et naïfs), dont la prise en compte a permis de mieux modéliser le phénomène, et produire des résultats plus probants. Il existe, aujourd'hui, une multitude de plateformes multi agents ayant des degrés de performances diverses. Leur utilisation permet de réaliser des systèmes très élaborés. Suite à l'étude de quelques plateformes multi-agents, basées sur différents modèles organisationnels des populations d'agents, et différentes en terme de souplesse de modélisation et de performance de calcul, nous avons opté pour la mise en œuvre de notre propre micro-plateforme du système multi-agents.

L'intérêt majeur de cette recherche consiste d'un coté à montrer l'efficacité et les caractéristiques, ainsi que les difficultés, de l'approche Multi-Agents, et d'un autre côté de présenter et valider une méthodologie orientée multi agents dans le domaine de la simulation des étapes de prolifération du VIH. Outre l'aspect technique de cette démarche qui ouvre la voie à une généralisation de l'outil et son application à d'autres secteurs de la recherche médicale, il y'a un aspect formation non négligeable qui peut s'en dégager. En effet, les concernés peuvent suivre toutes les étapes de la prolifération des cellules depuis leur infection par le VIH jusqu'au développement de cette maladie à différents stades et à l'aboutissement au stade final.

Les études, la conception et l'implémentation de solutions informatiques nous ont menés à la mise en œuvre d'un ensemble de modèles informatiques et à la réalisation d'un simulateur opérationnel permettant de simuler plusieurs cas et donner une bonne représentation et interprétation des résultats. Au cours de ce travail de thèse nous avons rencontré deux problèmes majeurs. Le premier est en rapport avec la modélisation Multi-Agents des systèmes biologiques, qui nécessite des ressources de calcul importantes et un temps de simulation un peu élevé, où nous avons essayé dans le 5<sup>ème</sup> chapitre de proposer des solutions pour surmonter ce problème. Le deuxième obstacle est lié au projet lui-même qui est de nature pluridisciplinaire, et se trouve à l'intersection des domaines informatique, biologie et médecine, d'où la nécessité de collaboration des acteurs des différentes spécialités. L'absence de cette collaboration a compliqué considérablement le travail.

Les résultats obtenus au cours de cette étude, depuis le modèle 3D jusqu'au modèle 5D impliquant plus d'hémato-cellules, sont prometteurs (malgré les contraintes techniques rencontrés) car ils sont en accord avec les constats biologiques. L'outil de simulation développé, et après la finalisation de son développement et sa mise en œuvre pratique, pourrait être utilisé à des fins de prédiction de l'évolution de l'état des malades infectés par le VIH, après qu'on lui fournit les données biologiques correspondantes, et donc mieux adapter les traitements. Ce travail reste donc incomplet, ouvrant ainsi la voie à plusieurs perspectives dont les plus prometteuses concernent l'extension de ce système à la proposition de schémas thérapeutiques adaptables à chaque patient en fonction de ses prédispositions génétiques, et de la progression de son infection. De même, l'ouverture du paradigme multi-agent à d'autres domaines tels que le domaine de l'apprentissage automatique (machine-learning) permettra d'inclure l'apprentissage au sein des plateformes de modélisation, et ce en considérant les données cliniques obtenues durant le suivi thérapeutique. Ces perspectives restent envisageables dans le cadre de la modélisation informatique et particulièrement par l'utilisation de systèmes multi agents qui sont par définition, des systèmes ouverts dans le sens où des extensions de ces systèmes peuvent avoir lieu au niveau de l'agent lui-même (ajout de code) ou du système multi-agent (ajout d'agents).

# Bibliographie

- Abar, S., Theodoropoulos, G. K., Lemarinier, P., & O'Hare, G. M. P. (2017). Agent Based Modelling and Simulation tools: A review of the state-of-art software. *Computer Science Review*, 24, 13–33. doi: 10.1016/j.cosrev.2017.03.001
- Abbas, A. K., Masson, P., & Lichtman, A. H. (2008). *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. Elsevier Masson. Retrieved from <https://books.google.dz/books?id=w6tH6hs6aywC>
- Abbott, C. A., Berry, M. W., Comiskey, E. J., Gross, L. J., & Luh, H.-K. (1997). Parallel individual-based modeling of Everglades deer ecology. *IEEE Computational Science and Engineering*, 4(4), 60–78.
- Ainseba, B. E., Bouguima, S. M., & Fekih, S. (2016). Biological consistency of an epidemic model with both vertical and horizontal transmissions. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 28, 192–207.
- Ainseba, B., Feng, Z., Iannelli, M., & Milner, F. A. (2017). Control strategies for TB epidemics. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 77(1), 82–107.
- Allan, R. J. (2010). *Survey of agent based modelling and simulation tools* (pp. 1362-0207). London: Science & Technology Facilities Council.
- Amar, P. (2012, June). Comparative study of some methods for simulation of biochemical reactions. In *Ecole de Printemps 2012 de la Société Francophone de Biologie Théorique*.
- Amigoni, F., & Schiaffonati, V. (2007). Multiagent-based simulation in biology. In *Model-based reasoning in science, technology, and medicine* (pp. 179-191). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Anderson, A., & Rejniak, K. (2007). *Single-Cell-Based Models in Biology and Medicine*. Springer Science & Business Media .doi: 10.1007/978-3-7643-8123-3.
- Anderson, R. M. (1988). The role of mathematical models in the study of HIV transmission and the epidemiology of AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1(3), 241–256.
- Anderson, R. M., Medley, G. F., May, R. M., & Johnson, A. M. (1986). A preliminary study of the transmission dynamics of the human immunodeficiency virus (HIV), the causative agent of AIDS. *Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA*, 3(4), 229–263.
- Andrews, S. S., Dinh, T., & Arkin, A. P. (2009). *Stochastic models of biological processes in Encyclopedia of Complexity and System Science (Meyers, RA, Ed.), Vol. 9*. Springer, New York.
- Arnaud, P. M., & Emig, C. C. (1987). La population, unité fonctionnelle de la biocoenose. *Biologie Des Populations.-Actes Du Colloque National Du Centre National de La Recherche Scientifique, Lyon, 1986*, 69–72.
- Ballet, P. (2000). Intérêts mutuels des systèmes multi-agents et de l'immunologie: applications à l'immunologie, l'hématologie et au traitement d'images (Doctoral dissertation, Brest).

- Ballet, P., Pothet, A., Misevic, G., Jeannin-Girardon, A., Fronville, A., & Rodin, V. (2013). Une approche multi-agent pour la simulation en biologie cellulaire. *Le vivant discret et continu* (pp. 155–194). Editions Matériologiques. Retrieved from <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00952323>
- Ballet, P., Rivière, J., Pothet, A., Théron, M., Pichavant, K., Abautret, F., Fronville, A., & Rodin, V. (2017). *Modelling and Simulating Complex Systems in Biology: introducing NetBioDyn*. IGI Global.
- Bekkal Brikci, F. (2005). *Modélisation du cycle cellulaire et couplage avec la dynamique de population cellulaire (Doctoral dissertation) paris-6*.
- Bernon, C., Gleizes, M.-P., & Picard, G. (2009). Méthodes orientées agent et multi-agent. In A. E. F.-S. J.-P. Briot (Ed.), *Technologies des systèmes multi-agents et applications industrielles* (p. chapter 2). Hermès - Lavoisier. Retrieved from <https://hal-emse.ccsd.cnrs.fr/emse-00675567>
- Beslon, G. (2008). *Apprivoiser la vie; modélisation individu-centrée de systèmes biologiques complexes*. Habilitation à Diriger des Recherches, INSA-Lyon.
- Beyer, W. A., Sellers, P. H., & Waterman, M. S. (1985). Stanislaw M. Ulam's contributions to theoretical theory. *Letters in Mathematical Physics*, *10*(2), 231–242.
- Bonabeau, E. (2002). Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(suppl 3), 7280–7287.
- Bouزيد, M. (2001). *Contribution à la modélisation de l'interaction agent/environnement: Modélisation stochastique et simulation parallèle*. Doctorat, University Henri Poincaré, Nancy I.
- Byrne, H., & Drasdo, D. (2009). Individual-based and continuum models of growing cell populations: a comparison. *Journal of Mathematical Biology*, *58*(4–5), 657.
- Casti, J. L. (2002). Science is a computer program. *Nature*, *417*, 381. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/417381a>
- Chaib-Draa, B., Jarras, I., & Moulin, B. (2001). *Systèmes multi-agents: principes généraux et applications*. Edition Hermès, 242, 1030-1044.
- Chopard, B. (2009). Cellular Automata Modeling of Physical Systems. In R. A. Meyers (Ed.), *Encyclopedia of Complexity and Systems Science* (pp. 865–892). New York, NY: Springer New York. doi: 10.1007/978-0-387-30440-3\_57
- Chopard, B., Dupuis, A., Masselot, A., & Luthi, P. (2002). Cellular automata and lattice Boltzmann techniques: An approach to model and simulate complex systems. *Advances in complex systems*, *5*(02n03), 103-246. doi: 10.1142/S0219525902000602
- Crépin, L. (2013). *Couplage de modèles population et individu-centrés pour la simulation parallélisée des systèmes biologiques: application à la coagulation du sang (Doctoral dissertation)*. Université de Bretagne occidentale-Brest.
- D'Souza, R., Lysenko, M., Marino, S., & Kirschner, D. E. (2009, March). Data-parallel algorithms for agent-based model simulation of tuberculosis on graphics processing units. *Proceedings of*

- the 2009 Spring Simulation Multiconference*, 21.
- Deutsch, A. (2007). Lattice-gas Cellular Automaton Modeling of Developing Cell Systems. In A. R. A. Anderson, M. A. J. Chaplain, & K. A. Rejniak (Eds.), *Single-Cell-Based Models in Biology and Medicine* (pp. 29–51). Basel: Birkhauser Basel. doi: 10.1007/978-3-7643-8123-3\_2
- Deutsch, A., & Dormann, S. (2007). *Cellular automaton modeling of biological pattern formation: characterization, applications, and analysis*. Springer Science & Business Media.
- Dos Santos, R. M. Z. (1999). Immune responses: getting close to experimental results with cellular automata models. In *Annual Reviews of Computational Physics VI* (pp. 159–202). World Scientific.
- Dos Santos, R. M. Z., & Bernardes, A. T. (1998). Immunization and aging: A learning process in the immune network. *Physical Review Letters*, *81*(14), 3034.
- Drogoul, A. (1993). De la simulation multi-agents à la résolution collective de problèmes (Doctoral dissertation, Thesis at University of Paris IV).
- Dubois, F., Le Meur, H. V., & Reiss, C. (2010). Mathematical modeling of antigenicity for HIV dynamics. *MathematicS In Action*, *3*(1), 1-35.
- Dubois, M. (2008). MASL, langage de contrôle multi-agents robotiques (Doctoral dissertation). Université de Bretagne Sud.
- El Karoui, N., Peng, S., & Quenez, M. C. (1997). Backward stochastic differential equations in finance. *Mathematical Finance*, *7*(1), 1–71.
- Ermentrout, G. B., & Edelstein-Keshet, L. (1993). Cellular Automata Approaches to Biological Modeling. *Journal of Theoretical Biology*, *160*(1), 97–133. doi: <https://doi.org/10.1006/jtbi.1993.1007>
- Ferber, J. (1995). Les Systèmes Multi-agents, Vers une intelligence collective. *InterEditions, Paris*, 322.
- Ferber, J. (1997). Les systèmes multi-agents: un aperçu général. *Techniques et sciences informatiques*, *16*(8).
- Ferrer, J., Prats, C., & López, D. (2008). Individual-based modelling: an essential tool for microbiology. *Journal of Biological Physics*, *34*(1–2), 19–37.
- Ferreri, L., & Venturino, E. (2013). Cellular automata for contact ecoepidemic processes in predator–prey systems. *Ecological Complexity*, *13*, 8–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecocom.2012.09.006>
- Fibonacci, L. (2004). *Liber abaci, reproduit dans: A Translation into Modern English of Leonardo Pisano's Book of Calculation*. Springer-Verlag.
- Gardner, M. (1970). Mathematical games-The fantastic combinations of John Conway's new solitaire game, Life, 1970. *Scientific American, October*, vol. 223, no 4, p. 120-123.

- González, R. E. R., Santos, I. A. X., Nunes, M. G. P., de Oliveira, V. M., & Barbosa, A. L. R. (2017). Statistical behavior of time dynamics evolution of HIV infection. *Physics Letters A*, *381*(35), 2912–2916.
- Gorochoowski, T. E. (2016). Agent-based modelling in synthetic biology. *Essays in Biochemistry*, *60*(4), 325–336. doi: 10.1042/EBC20160037
- Grimm, V., & Railsback, S. F. (2005). Individual-based modeling and ecology (Vol. 8). Princeton university press.
- Hellweger, F. L., & Bucci, V. (2009). A bunch of tiny individuals—Individual-based modeling for microbes. *Ecological Modelling*, *220*(1), 8–22.
- Henderson-Sellers, B. (Ed.). (2005). Agent-oriented methodologies. Igi Global.
- Hoen, B. (2006). Primo-infection VIH. In *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (Vol. 133, No. 8-9, pp. 41-43). Elsevier Masson.
- Hogea, C. S., Murray, B. T., & Sethian, J. A. (2006). Simulating complex tumor dynamics from avascular to vascular growth using a general level-set method. *Journal of Mathematical Biology*, *53*(1), 86–134.
- Jones, E., Roemer, P., Raghupathi, M., & Pankavich, S. (2014). Analysis and simulation of the three-component model of HIV dynamics. *ArXiv Preprint ArXiv:1312.3671*.
- Juliano, S. A. (2007). Population dynamics. *Journal of the American Mosquito Control Association*, *23*(sp2), 265–275.
- Kahn, J. O., & Walker, B. D. (1998). Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine*, *339*(1), 33–39.
- Kantamneni, A., Brown, L. E., Parker, G., & Weaver, W. W. (2015). Survey of multi-agent systems for microgrid control. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, *45*, 192–203.
- Kefalas, P., & Stamatopoulou, I. (2010). Modelling of Multi-Agent Systems: Experiences with Membrane Computing and Future Challenges. AMCA-POP, 2010.
- Kirchhoff, F. (2014). HIV Life Cycle: Overview. In T. J. Hope, M. Stevenson, & D. Richman (Eds.), *Encyclopedia of AIDS* (pp. 1–9). New York, NY: Springer New York. doi: 10.1007/978-1-4614-9610-6\_60-1
- Kravari, K., & Bassiliades, N. (2015). A survey of agent platforms. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*, *18*(1), 11.
- Kubera, Y., Mathieu, P., Picault, S., & others. (2007). La complexité dans les simulations multi-agents. *Actes Des 15e Journées Francophones Sur Les Systèmes Multi-Agents (JFSMA'2007)*, 139–148.
- Labidi, S., & Lejouad, W. (1993). *De l'intelligence artificielle distribuée aux systèmes multi-agents*. INRIA.
- Laroum, T., & Tighiouart, B. (2011, June). A Multi-agent System for the Modelling of the HIV Infection. In *KES International Symposium on Agent and Multi-Agent Systems*:

- Technologies and Applications (pp. 94-102). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Laroum, T., & Tighiouart, B. (2012). A Multi-Agent's Modeling for the 4D Model of hiv Dynamics. *ICCGI 2012, The Seventh International Multi-Conference on Computing in the Global Information Technology*, 28–33.
- Laroum, T., Tighiouart, B., & Redjimi, M. (2016). Agent-based modelling applied to 5D model of the HIV infection. *Journal of Information and Organizational Sciences*. doi: 10.31341/jios.40.2.2
- Lett, C. (1999). Modélisation et simulation de la dynamique des écosystèmes forestiers: des modèles agrégés aux modèles individuels spatialisés (Doctoral dissertation, Université Louis Pasteur (Strasbourg)).
- Lotka, A. J. (1925). *Elements of Physical Biology: Williams and Wilkins Company*. Baltimore.
- Malthus, T. R. (1798). *An Essay on the Principle of Population printed for J Johnsonin, St Paul's Churchyard*. London (reprinted by Macmillan et Co 1894).
- May, R. M., & Anderson, R. M. (1987). Transmission dynamics of HIV infection. *Nature*, 326(6109), 137–142.
- Mayr, E. (1999). *Systematics and the Origin of Species from the Viewpoint of a Zoologist*, Harvard University Press.
- Michel, F., Ferber, J., & Drogoul, A. (2009). Multi-agent systems and simulation: a survey from the agents community's perspective. *Multi-Agent Systems: Simulation and Applications*, 5, 3-52.
- Minsky, M. (1965). Matter, mind and models. In *Proceedings of IFIPCongress*, pages 45–49, 1965.
- Mo, Y., Ren, B., Yang, W., & Shuai, J. (2014). The 3-dimensional cellular automata for HIV infection. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications*, 399, 31–39.
- Moog, C. H., Ouattara, D. A., Francois-Brunet, C., Bugnon, F., Ferre, V., Andre-Garnier, E., & Raffi, F. (2006, August). Mathematical modelling of HIV infection for an aid in the early diagnosis of therapeutical failures. In *XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada (August 2006)*.
- Müller, J. P. (1996). *The design of intelligent agents: a layered approach (Vol. 1177)*. Springer Science & Business Media.
- North, M. J., & Macal, C. M. (2007). *Managing business complexity: discovering strategic solutions with agent-based modeling and simulation*. Oxford University Press.
- Nugala, V., Allan, S. J., & Haefner, J. W. (1998). Parallel implementations of individual-based models in biology: bulletin-and non-bulletin-board approaches. *Biosystems*, 45(2), 87–97.
- Onana, D. F. N., Mewoli, B., & Ouattara, D. A. (2013). Excitability in the host–pathogen interactions of HIV infection and emergence of viral load blips. *Journal of Theoretical Biology*, 317, 407–417.
- ONUSIDA. (2018). *Le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA)*:

---

<http://www.unaids.org>.

- Ouattara, D. A. (2006). Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic (Doctoral dissertation). Ecole Centrale de Nantes (ECN); Université de Nantes.
- Parker, J., & Epstein, J. M. (2011). A distributed platform for global-scale agent-based models of disease transmission. *ACM Transactions on Modeling and Computer Simulation (TOMACS)*, 22(1), 1-25.
- Parunak, H. V. D., Savit, R., & Riolo, R. L. (1998). Agent-based modeling vs. equation-based modeling: A case study and users' guide. *International Workshop on Multi-Agent Systems and Agent-Based Simulation*, 10–25.
- Pavé, A. (1994). Modélisation en biologie et en écologie. Aléas éditions. ISBN: 2-908016-32-X
- Perelson, A. S., & Nelson, P. W. (1999). Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. *SIAM Review*, 41(1), 3–44.
- Picart, D., Ainseba, B., & Milner, F. (2011). Optimal control problem on insect pest populations. *Applied Mathematics Letters*, 24(7), 1160–1164.
- Rahman, S. M. (2016). *Study of infectious diseases by mathematical models: Predictions and controls*.
- Rahmoun, A., Ainseba, B., & Benmerzouk, D. (2016). Bang Bang Control Applied on an HIV 1 within host Model. *Med. J. Model. Simul*, 5, 059-075.
- Rao, A. S., Georgeff, M. P., & others. (1995). BDI agents: from theory to practice. *ICMAS*, 95, 312–319.
- Reynolds, C. (1999). Individual-based models. Retrieved November, 25, 2003.
- Ricordel, P.-M., & Demazeau, Y. (2000). From Analysis to Deployment: A Multi-agent Platform Survey. In *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* (Vol. 1972, pp. 93–105). doi: 10.1007/3-540-44539-0\_7
- Schumacher, M. (2000). *Designing and implementing objective coordination in multi-agent systems*. THESIS\_LIB. University of Fribourg, 2000.
- Scoy, G. K. Van, George, E. L., Asantewaa, F. O., Kerns, L., Saunders, M. M., & Prieto-Langarica, A. (2017). A cellular automata model of bone formation. *Mathematical Biosciences*, 286, 58–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2017.02.001>
- Silvestri, G., & Cartwright, E. K. (2016). HIV and AIDS: Science Wrestles with 10,000 Nucleotides—Points but No Pin. In *Viral Pathogenesis (Third Edition)* (pp. 107–123). Elsevier.
- Smith, H. L., & De Leenheer, P. (2003). Virus dynamics: A global analysis. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 63(4), 1313–1327.
- Snedecor, S. J. (2003). Comparison of three kinetic models of HIV-1 infection: implications for

- optimization of treatment. *Journal of Theoretical Biology*, 221(4), 519–541.
- Stamatopoulou, I., Gheorghe, M., & Kefalas, P. (2004). Modelling dynamic organization of biology-inspired multi-agent systems with communicating x-machines and population p systems. *International Workshop on Membrane Computing*, 389–403, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Teweldemedhin, E., Marwala, T., & Mueller, C. (2004). Agent-based modelling: a case study in HIV epidemic. *Hybrid Intelligent Systems, 2004. HIS'04. Fourth International Conference On*, 154–159.
- Thomas, R. (2010). Agent Based Systems for Prediction and Prevention of infectious diseases. University of Windsor.
- Treuil, J. P., Drogoul, A., & Zucker, J. D. (2008). Modélisation et simulation à base d'agents: exemples commentés, outils informatiques et questions théoriques. Dunod.
- Turchin, P. (2003). *Complex population dynamics: a theoretical/empirical synthesis* (Vol. 35). Princeton university press.
- Verhulst, P.-F. (1838). Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. correspondance mathématique et physique publiée par a. *Quetelet*, 10, 113–121.
- Versteeg, H. K., & Malalasekera, W. (2007). *An introduction to computational fluid dynamics: the finite volume method*. Pearson education.
- Volterra, V. (1927). *Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi*. C. Ferrari.
- Wooldridge, M. (2009). *An introduction to multiagent systems*. John Wiley & Sons publishing, ISBN:978-0-470-51946-2.
- Zhang, S., & Liu, J. (2004). A massively multi-agent system for discovering HIV-immune interaction dynamics. *International Workshop on Massively Multiagent Systems*, 161–173. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Zhao, C., Zhong, N., & Hao, Y. (2007). AOC-by-Self-discovery Modeling and Simulation for HIV. *International Conference on Life System Modeling and Simulation*, 462–469.