

Modélisation en dynamique des populations intérêt de l'approche Multi-Agents

Toufik Laroum¹ et Bornia Tighiouart²

1 : Université de 20 Août 1955 Skikda- Algérie. laroumtoufik@yahoo.fr

2 : Université de Université Badji Mokhtar Annaba- Algérie. B_tighiouart@yahoo.fr

Contact : laroumtoufik@yahoo.fr

Résumé

La modélisation est devenue un outil incontournable pour étudier, analyser voir prédire la dynamique des populations. L'outil mathématique a été depuis longtemps utilisé, actuellement l'approche de modélisation Multi-Agents semble être prometteuse aux vues de sa capacité à maîtriser la complexité des systèmes à modéliser. Dans ce travail la population est constituée des cellules intervenant lors de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) en vue de montrer l'efficacité de l'approche Multi-Agents en comparant avec l'approche mathématique. Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence les comportements et les interactions entre les différentes cellules étudiées et ce pendant la phase dite de primo infection et la phase asymptomatique dans le processus de l'infection HIV, en accord avec les constats biologiques.

Mots-clés : Simulation Multi-Agents, dynamiques des populations, infection HIV, communauté virtuelle.

Abstract

Modeling has become an essential tool to study, analyze or do some predictions about population dynamics. The mathematical tool has long been used; currently the Multi-Agent approach modeling seems to be promising thanks to its features to work on master complex systems modeling. In this work the population is representing by cells, involved in the infection of human immunodeficiency virus (HIV), to show the effectiveness of the multi-agents approach in comparison with the mathematical approach. The results obtained allowed to identify the behaviors and interactions between various cells and studied the phase known as "primary infection" and the asymptomatic phase in the process of HIV infection, according to biological findings.

Keywords: Multi-Agents simulation, populations dynamic, HIV infection, Virtual community.

1. Introduction

La modélisation est devenue indispensable pour l'étude des phénomènes complexes à l'instar de la dynamique des populations. Dans ce sens la modélisation mathématique a depuis longtemps été l'approche utilisée.

Récemment, l'approche de modélisation Multi-Agents a commencé à être utilisée particulièrement dans l'étude de la dynamique des populations relatives à la biologie cellulaire permettant ainsi de dépasser certaines limites de l'approche mathématique.

Ce travail porte sur l'étude de la dynamique d'une population constituée de cellules intervenant lors d'une infection. Il s'agit de la réaction des lymphocytes TCD4 et TCD8, le virus VIH et donc de toute la population, c'est un problème qui a largement été étudié mathématiquement [1][2].

2. Dynamique des populations

Les individus constituant toute population ou espèce dans ce monde sont dans une perpétuelle dynamique où chacun accomplit son cycle de vie. Par conséquent toute la population évolue dans le temps et dans l'espace. Aujourd'hui on cherche à expliquer des phénomènes biologiques à un niveau cellulaire, avec toute la complexité des interactions entre cellules, pour ce faire nous allons utiliser l'approche Multi-Agents qui permet de modéliser l'évolution du phénomène étudié à partir des comportements élémentaires des différents agents.

2.1. Modélisation mathématique

La recherche en dynamique des populations n'est pas récente. En 1790 il y eut le modèle mathématique de Malthus [3] pour la croissance exponentielle d'une population, puis en 1838 le modèle à croissance logistique de Verhulst [4] fut proposé.

Ces deux modèles décrivent l'évolution d'une population homogène, mais en 1925 le célèbre système proie-prédateur de Lotka-Volterra [5], [6] a été le premier modèle décrivant l'évolution de deux populations interagissant et qui reste le noyau des différents modèles proposés jusqu'à aujourd'hui.

Pendant une longue période, tous les travaux ont été fondés sur l'outil mathématique. Ce dernier possède l'avantage d'être universellement compréhensible et exploitable par ordinateur néanmoins :

- Le modèle construit est une vue globale du système et décrit un comportement moyen.
- L'introduction d'une nouvelle population nécessite la modification de tout le système.
- Les modèles sont des modèles de haut niveau d'abstraction qui perdent souvent le sens biologique [7].

2.2. Modélisation par l'approche Multi-Agents

L'approche Multi-Agents est bien appropriée à l'étude des systèmes complexes constitués de plusieurs entités en interaction. Elle consiste à représenter chaque entité par un agent, puis à faire évoluer le système dans le temps. L'évolution des différents agents avec leurs actions élémentaires et les interactions qui les relient va faire émerger la progression du phénomène étudié avec l'apparition des comportements et des phénomènes non anticipés [8].

Cette approche avec son faible degré d'abstraction permet d'approcher le modèle à la réalité où chaque agent se déplace, se reproduit, interagit et réagit avec les changements de son environnement. Le plus important est que les agents sont distingués les uns des autres et chaque agent est marqué comme pourrait être un être naturel car il peut être suivi à tout moment pendant son évolution. et l'ajout ou le retrait d'un agent ou d'un ensemble d'agents est aisé [7].

3. Application à l'infection HIV

Une 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 entre autre des lymphocytes cytotoxiques CD8. Ces cellules CD4 sont cible 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 défense immunitaire à sa source [9].

Le phénomène de l'infection par le virus du SIDA se déroule donc en trois étapes :

1- La primo-infection: dure de 3 à 8 semaines se caractérise par une décroissance rapide des lymphocytes CD4 causée par une augmentation de la charge virale. Au bout d'un certain temps, cette dernière diminue et l'infection est contrôlée.

2- La phase asymptomatique : sa durée est d'une dizaine d'années pendant laquelle le VIH infecte de plus en plus de lymphocytes CD4. Toutefois le système immunitaire maintient un état d'équilibre entre le nombre des CD4 et la charge virale.

3- C'est la phase dans laquelle le système immunitaire se trouve déprimé à cause de la diminution rapide des lymphocytes CD4 (moins de 200/mm³). Des phénomènes compliqués interviennent lors de cette phase c'est pour cela que les études concernent uniquement les deux premières phases.

Nous nous intéressons dans cette étude par le modèle 3D qui est le modèle de base et le plus simple de l'infection VIH. Il s'intéresse seulement à l'évolution de trois catégories de cellules qui sont les lymphocytes CD4 notées (T), les lymphocytes CD4 infectées par le virus notées (T*) et finalement les virus notés (V).

3.1. Approche mathématique

Le phénomène se modélise par les équations suivantes [10] :

$$\begin{cases} T' = s - \delta T - \beta TV \\ T^* ' = \beta TV - uT^* \\ V' = kT^* - cV \end{cases} \quad (1)$$

Les cellules lymphocytes CD4 sont produites par le thymus avec un taux constant égale à S CD4 par jour dans un mm³ du sang, et meurent avec un taux de mortalité naturelle égale à δ cellules par jour.

La population des lymphocytes CD4 perd également un nombre de cellules qui se transforment à des CD4 infectées à cause de l'infection par le virus à un rythme : βTV dont β représente l'infectivité des virus VIH c'est-à-dire la probabilité qu'une rencontre entre CD4 et VIH soit infectieuse.

Le taux de transformation des cellules CD4 en CD4 infectées représente le taux de production de ces dernières, qui meurent avec un taux de mortalité naturelle égale à u CD4 infectée par jour. Une CD4 infectée produit un nombre de virus avec un taux de K virus VIH par jour, ces virus meurent avec un taux de mortalité naturelle égale à C virus par jour.

Ce modèle mathématique permet de donner les résultats suivants (Fig.1), qui représentent la phase de primo-infection et la phase asymptomatique dans le processus de l'infection :

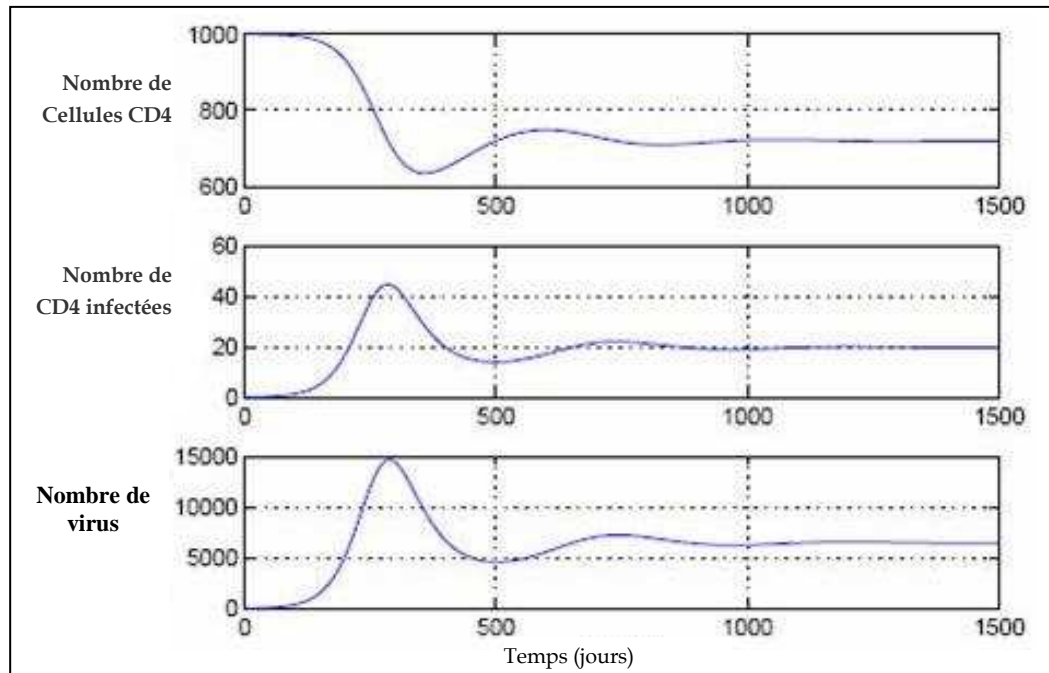


FIG. 1 –Résultats de l’approche mathématique pour le modèle 3D.

3.2. Approche Multi-Agents

Dans notre cas, l’objectif consiste à créer un environnement virtuel dans lequel différents agents évoluent et interagissent entre eux. C’est un environnement à 3 dimensions correspond à 1 mm^3 de sang.

Trois classes d’agents ont été conçues simulant des cellules qui sont :

- Les agents cellules CD4.
- Les agents cellules CD4 infectées.
- Les agents virus VIH.

Un autre agent intervient dans la simulation, c’est un agent organe représente le thymus qui est responsable de la production (création) des agents cellules CD4 dans l’environnement avec un taux de production correspond au paramètre S dans le modèle 3D. Les différents agents et les interactions qui les relient sont représentés dans la figure Fig.2.

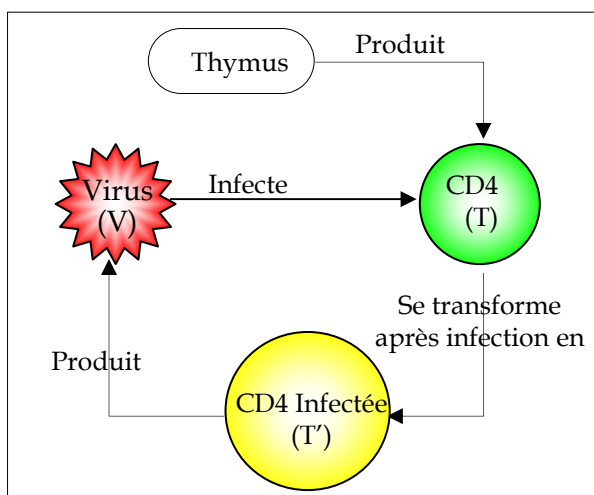


FIG. 2 - Interactions entre les Agents cellules du système.

Les agents cellules de la population se déplacent dans l'environnement de manière aléatoire. À la rencontre d'un agent VIH avec un agent CD4 on ajoute un autre paramètre qui est l'infectivité du virus, c'est-à-dire la probabilité que cette rencontre soit infectieuse. Ce paramètre correspond au paramètre β dans le modèle mathématique 3D.

Si la rencontre virus/CD4 est infectieuse, un nouvel agent CD4 infecté est créé avec la disparition des deux agents intervenant dans l'opération de l'infection (Fig.3). Pendant sa durée de vie, un agent CD4 infecté lance un certain nombre d'agent virus, ces derniers cherchent à leurs tours à infecter d'autres agents CD4 et ainsi de suite.

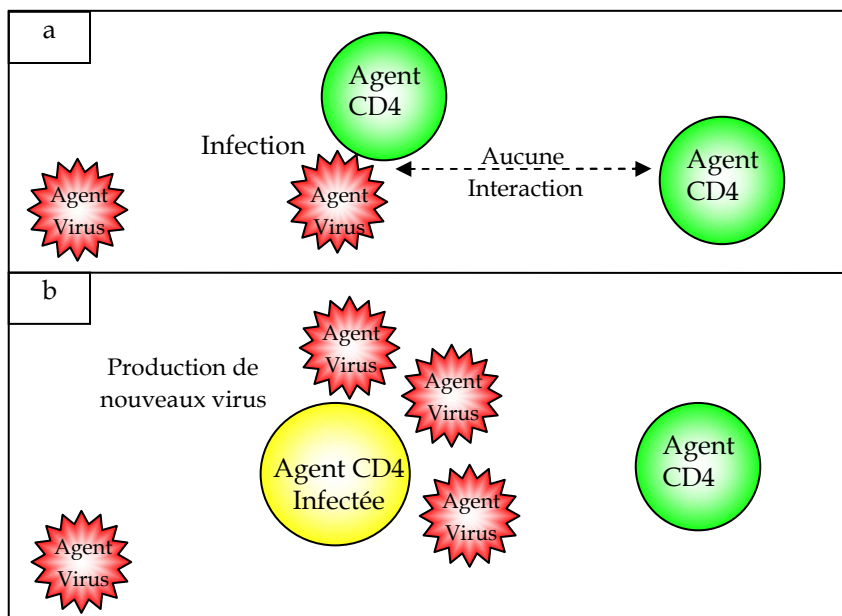


FIG. 3 - Processus de l'infection.

Ce modèle Multi-Agents est plus proche de la réalité que le modèle mathématique, qui est incapable d'exprimer le phénomène de rencontre (contact au sens biologique) entre un virus et une cellule CD4. Effectivement, dans ce modèle mathématique, le nombre des agents CD4 infectés produits est calculé en multipliant le nombre total des rencontres possibles entre les virus et les CD4 infectées (qui est égale à $t * v$) par le paramètre β , ce qui ne décrit pas fidèlement le

phénomène.

Effectivement, prenons le cas où $\beta = 1$ c'est-à-dire toutes les rencontres entre les virus VIH et les cellules CD4 sont infectieuses. Pour le modèle mathématique cette population va produire $T * V$ cellules CD4 infectées. Mais dans la réalité il y aura au maximum V nouvelles cellules CD4 infectées produites uniquement (si on suppose que $T > V$) et c'est ce que donne le modèle Multi-Agents.

Autrement dit, avec le modèle mathématique une population de 100 cellules CD4 et 10 virus donne $100 * 10 = 1000$ cellules CD4 infectées ce qui n'est pas tellement exacte car dans la réalité cette population vas produire au maximum 10 cellules CD4 infectées si on suppose que chaque virus infecte une cellule CD4.

Ça revient du fait que l'approche mathématique traite le phénomène de haut niveau (considère toute la population) contrairement à l'approche Multi-Agents où le traitement se fait au niveau des individus et chaque rencontre est traitée indépendamment des autres, ce qui permet une représentation plus exacte de la réalité.

4. Résultats

4.1. Evolution sans infection

A l'absence des virus la quantité des lymphocytes CD4 reste stable autour d'une certaine valeur. Cette dernière varie d'une personne à une autre, car elle dépend du taux de production de ces cellules par le thymus et également de leurs durées de vie qui sont supposés constantes.

Considérons un environnement correspond à 1 mm^3 de sang. Le thymus produit quotidiennement 7 cellules CD4, avec un taux de mortalité $\delta = 0,007$ c'est-à-dire chacune possède une durée de vie de $1/\delta = 143$ jours [9]. A partir de plusieurs états initiaux aléatoires : 0 cellules, 200 cellules, 1000 cellules et 1500 cellules (Fig. 4), la population convergera vers 1000 cellules CD4 et reste stable autour de cette valeur.

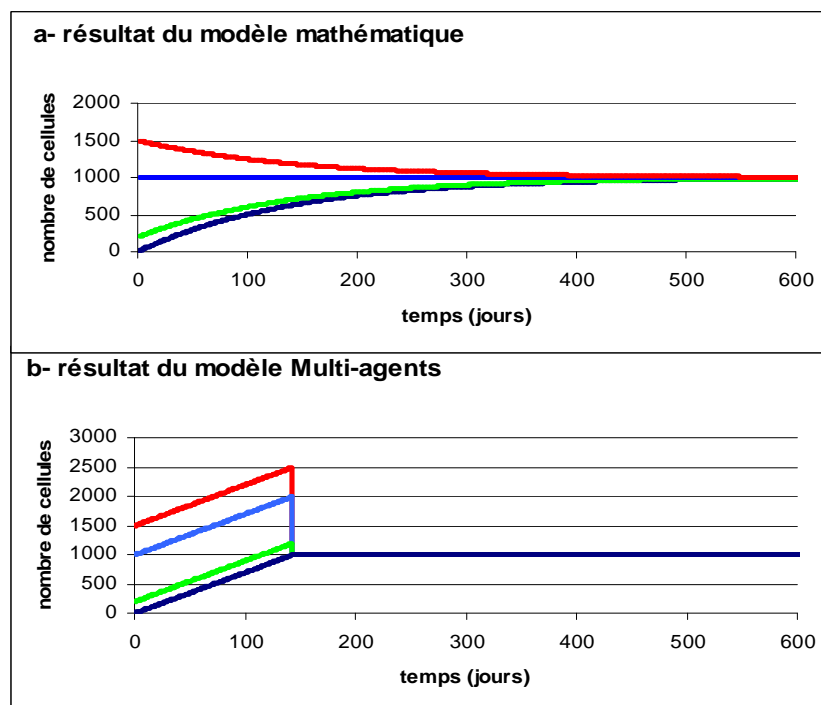


FIG. 4 -Evolution des CD4 sans infection

Nous remarquons que le modèle Multi-Agents converge plus rapidement que le modèle mathématique. La différence entre les deux modèles apparaît aussi dans la vitesse d'extinction d'une population de cellules CD4 isolée, c'est-à-dire dont le taux de production quotidien est nul (Fig.5).

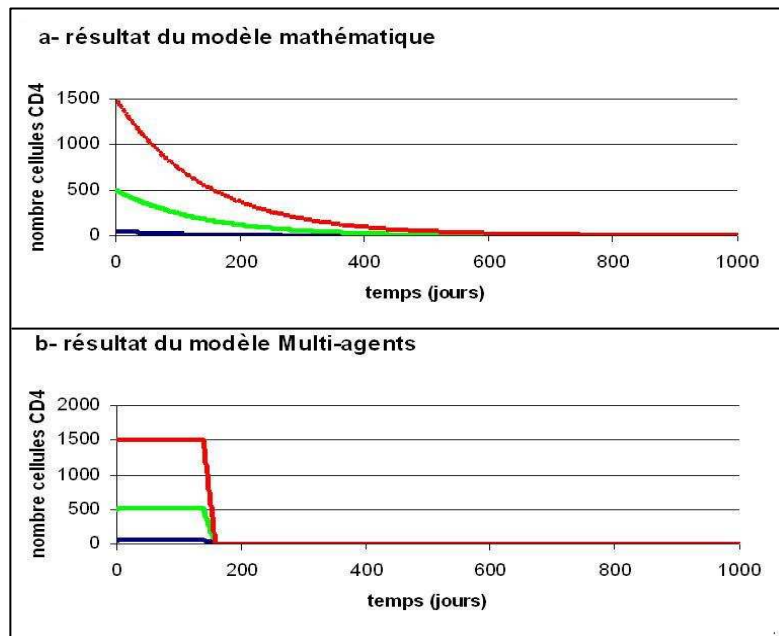


FIG. 5 - Extinction des CD4

Le modèle Multi-Agents montre que la population des cellules CD4 disparaît immédiatement après 143 jours qui est la durée de vie des cellules, et ce indépendamment de l'effectif initial de la population.

Le modèle Multi-Agents est plus proche de la réalité avec la représentation directe des individus et ses comportements grâce à la similarité agent-cellule [7], contrairement au modèle mathématique qui traite la population comme une seule entité.

4.2. Evolution de l'infection

Les durées de vie moyennes des agents sont définies comme suit :

- Agents cellules CD4 :140 jours. Avec un taux de production par le thymus de 7 CD4 chaque jour.
- Agents cellules CD4 infectées : 10 jours.
- Agents virus VIH : 3 jours.

Sur cette population initiale, l'influence de l'infektivité des virus a été étudiée, il s'agit de :

- Infectivité =100% : toutes les rencontres sont infectieuses.
- Infectivité=30% : c'est-à-dire la probabilité qu'une rencontre est infectieuse égale à 30%.
- Infectivité diminue avec l'âge du virus, c'est-à-dire, elle varie de 1 vers 0.

On constate que les deux phases sont identifiables sur les différentes courbes (Fig.6) :

- La phase de primo infection se caractérise par une croissance de la population virale (initialement peu nombreuse) qui envahi les cellules CD4 (initialement nombreuses). L'infection des CD4 saines donne des cellules CD4 infectées qui vont produire des nouveaux virus capables d'infecter d'autre CD4.

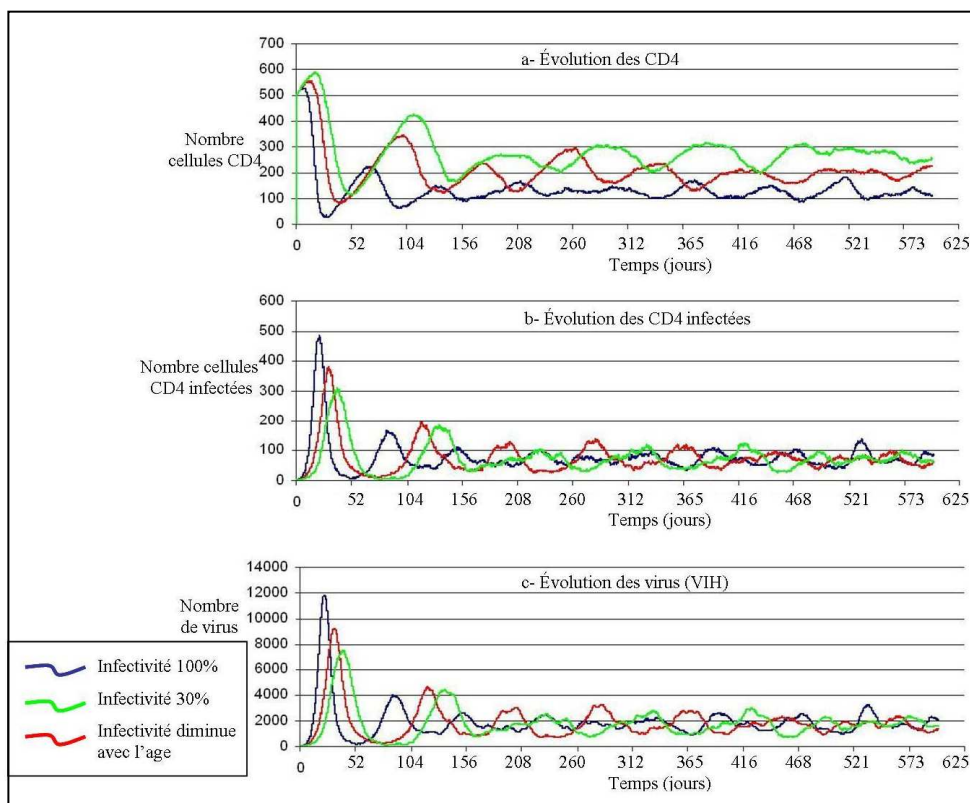


FIG. 6- Résultat de l'approche Multi-Agents pour le modèle 3D

Cette croissance persiste jusqu'à atteindre un taux maximale pour lequel le nombre réduit de la populations des CD4 devient une ressource rare, par conséquent beaucoup de virus meurent sans pouvoir infecter des CD4 ni produire des CD4 infectée. Dans ce cas on remarque une chute de la charge virale et le nombre des CD4 infectée.

- La deuxième phase de l'infection qui est la phase asymptomatique dans laquelle une sorte d'état d'équilibre est établie entre les taux des différentes cellules.

L'infectivité des virus joue un rôle important sur l'évolution du phénomène de l'infection. En effet, une infectivité =1 conduit à une décroissance brusque et rapide du taux des CD4 par rapport à une infectivité plus faible, et ce car le nombre de virus produit est plus grand (Fig.6).

Si on utilise une infectivité réduite, on remarque que l'infection évolue lentement. La phase de primo-infection commence assez tardée, et se caractérise par un seuil maximal de la charge virale un peu réduit et par conséquent la valeur minimale atteinte du taux des CD4 sera plus grande que celle atteinte avec une infectivité importante.

5. Conclusion

La population des agents a donc permis de simuler le phénomène étudié en reproduisant les comportements et les interactions entre les différentes cellules étudiées pendant les deux premières phases dans le processus de l'infection VIH. L'approche Multi-Agents est bien appropriée à l'étude de la dynamique des populations grâce à sa capacité de maîtriser la complexité de ces systèmes. En perspective et après définition du comportement d'autres particules, le modèle construit pourra reproduire le phénomène de l'infection et permettra alors de prédire son évolution.

6. Bibliographie

1. Moog, C. H. Ouattara, D. A, et al. Mathematical modelling of HIV infection for an aid in the early diagnosis of therapeutical failures. In XVI International AIDS Conference, Toronto, Canada, August 2006.
2. Dubois, F. Hervé VJ. Le Meur et Reiss. C : A mathematical model for HIV dynamics, September 2008.
3. Malthus, T. R. An essay on the principle of population, First Edition, J. Johnson in St Paul's Churchyard, London. (1798).
4. Verhulst, P. F. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement, Correspondance mathématique et physique 109, tome X - ou tome II de la 3e série (1838).
5. Lotka, A. J. Elements of Physical Biology, Williams and Wilkins, Baltimore. (1925).
6. V. Volterra. Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi. In R. N. Chapman : Animal Ecology. McGraw-Hill 1931, New York, 1926.
7. Ballet, P. Intérêts Mutuels des Systèmes Multi-agents et de l'Immunologie. Applications à l'immunologie, l'hématologie et au traitement d'image, thèse de doctorat Université De Bretagne Occidentale (2000).
8. Bouzid, M. Contribution à la modélisation de l'interaction Agent/Environnement, modélisation stochastique et simulation parallèle, Thèse de doctorat de l'université Henri Poincaré, Nancy 1 (Spécialité informatique). Laboratoire Lorrain de recherche en informatique et ses applications (2001).
9. Ouattara, D. A. Modélisation de l'infection par le VIH, identification et aide au diagnostic. Thèse de doctorat, Spécialité Automatique et Informatique Appliquée. Université de Nantes(2006).
10. Perelson, A. S. Nelson, P. W: Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo. SIAM Review, 41(1), 1999.