



جامعة 8 ماي 1945 قالمة
UNIVERSITE 8 MAI 1945 - GUELMA



Les Systèmes immunitaires Artificiels

Dr. Mohammed Nadjib KOUAHLA

Plan

- **Historique et développements**
- **Domaines d'application**
- **Le système immunitaire naturel**

Motivation

La défense de notre corps se fait par le système immunitaire (SI) qui détecte le dysfonctionnement de ses propres cellules et empêche les cellules étrangères de pénétrer dans le corps.

Ce système biologique a des capacités intelligentes de détection et de reconnaissance de l'antigène (soi/non-soi) au sein du corps. Inspiré par ce mécanisme biologique, l'informatique rencontre l'immunologie, et plus particulièrement, un champ émergent de celle-ci connu sous le nom de : l'immuno-informatique, le calcul immunologique, ou tout simplement le système immunitaire artificiel (AIS).

Motivation

Le système immunitaire artificiel (AIS) est l'une des approches bio inspirées, qui couvre un ensemble de techniques de l'intelligence artificielle (IA) et l'apprentissage machine (AM) qui possèdent des propriétés non linéaires de classification et adoptent les concepts de système immunitaire naturel (NIS). Il a été prouvé comme l'un des mécanismes qui possèdent une bonne capacité dans la résolution de problèmes complexes tels que la RdF.

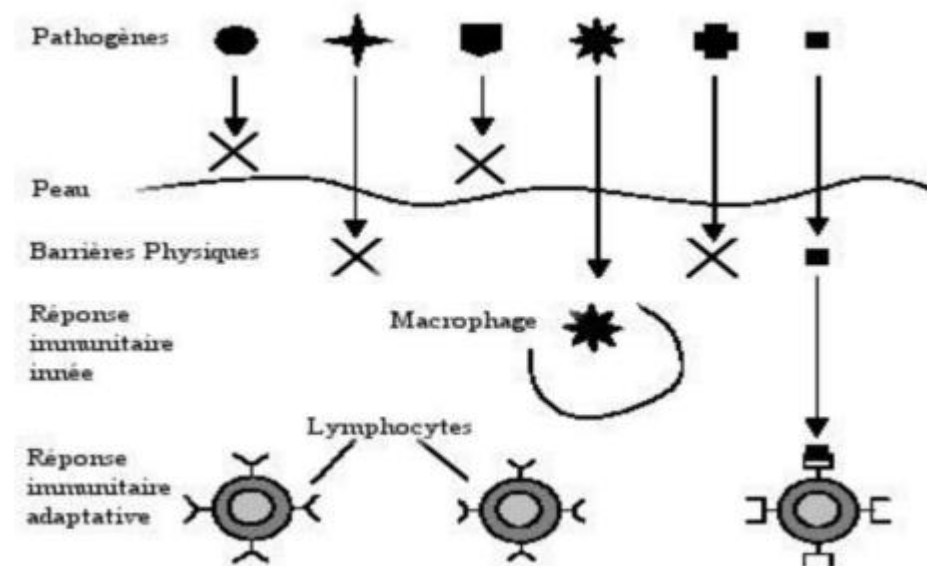
Le système immunitaire naturel (biologique)

Le système immunitaire naturel NIS est un système de défense complexe capable de protéger le corps humain de n'importe quelle entité étrangère et dangereuse appelée : antigène. Il distingue les éléments du corps le « *soi* ou *self* » et les éléments étrangers au corps « *non-soi* ou *non-self* » comme : les virus, les bactéries, les champignons et autres parasites. Ces derniers vont être identifiés par les cellules et les molécules du système immunitaire en provoquant une réponse immunitaire.

→ On appelle réponse immunitaire, d'une manière générale, le déclenchement du système immunitaire face à une maladie.

Le système immunitaire naturel (biologique)

Il est bien connu que le système immunitaire utilise plusieurs lignes de défense qui travaillent d'une manière parfois parallèle, d'autres fois séquentielle.



Selon le type de l'agent pathogène et la façon dont il pénètre dans le corps, le système immunitaire utilise des mécanismes de réaction différents, soit pour neutraliser l'effet pathogène ou de détruire les cellules infectées.

Le système immunitaire naturel (biologique)

Il existe plusieurs types de cellules et molécules immunitaires, les plus importantes sont les globules blancs ou lymphocytes, appelées les cellules T et les cellules B. Les cellules T sont essentielles pour l'activation des cellules B qui peuvent produire un type spécifique d'anticorps.

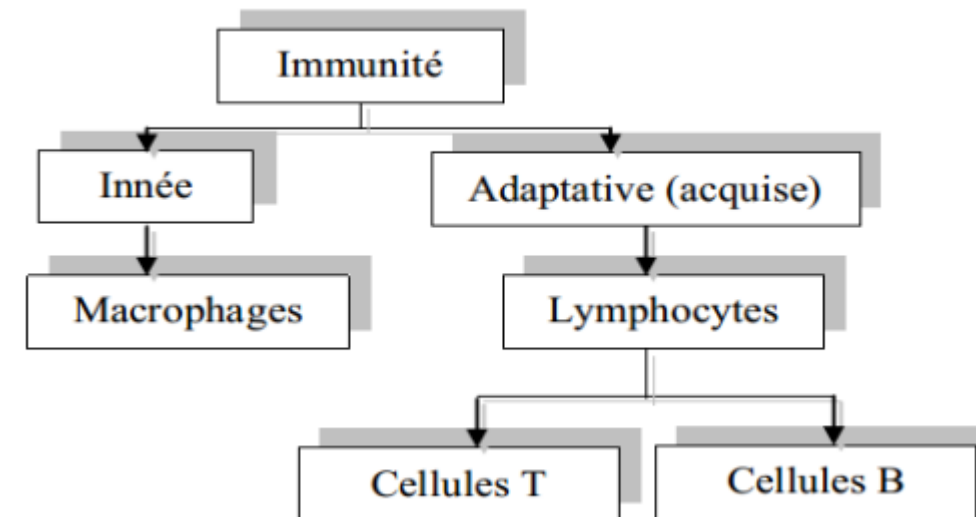
Les anticorps produits se raccordent à des parties spécifiques d'antigènes, appelées épitopes, pour faciliter leurs éliminations. Le degré de cette liaison ou affinité sera très fort lorsque les deux formes sont complémentaires. Une fois l'élimination accomplie, les cellules B et T se transforment en cellules mémoires pour une éventuelle attaque de même intrusion.

Les différents types d'immunité

Il existe trois lignes de défense pour une réponse immunitaire.

Les deux premières sont dites *innées* ou *non spécifiques* car elles agissent, quelle que soit la nature de l'intrusion. La réponse ou bien l'immunité innée peut comporter des barrières physiques telles que la peau et les voies respiratoires, et des obstacles physiologiques tels que les acides de l'estomac et les enzymes destructrices dans les phagocytoses.

La troisième ligne est dite *adaptative* (spécifique ou acquise), car elle est élaborée en fonction du type d'intrusion. L'immunité adaptative est aussi composée de deux parties : l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire.



La physiologie du système immunitaire naturel

Le processus de génération et de développement de cellules immunitaires est assuré principalement par deux organes : la moelle osseuse et le thymus.

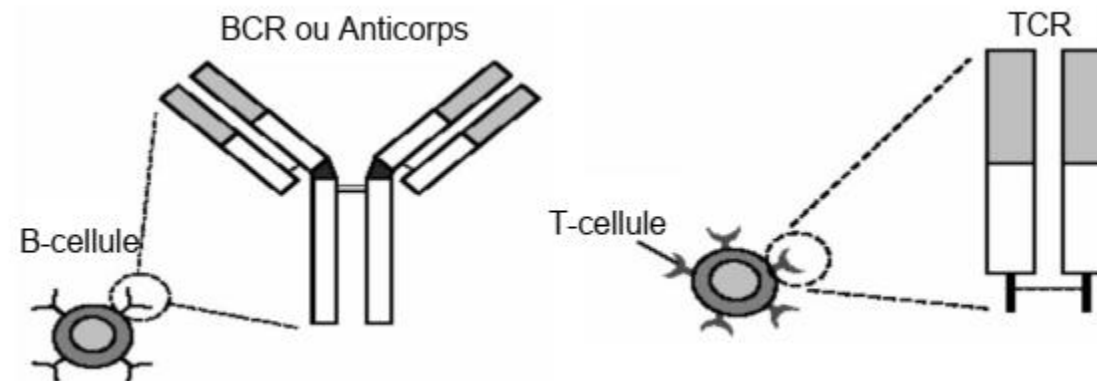
- La moelle osseuse est un tissu graisseux présent dans les os, dont la fonction est de fabriquer les cellules du sang, et est aussi le lieu de développement de certaines catégories de ces cellules.
- Le thymus est un organe lymphoïde qui participe à la maturation des lymphocytes T sous l'influence des hormones thymiques.

Le NIS possède plusieurs types de cellules immunitaires, plus principalement les lymphocytes : les cellules B et T. Les lymphocytes qui se développent dans la moelle osseuse sont nommés des cellules B et ceux qui migrent et se développent dans le thymus sont nommés des cellules T.

Ces cellules possèdent des récepteurs qui sont situés sur leur surface pour reconnaître des modèles antigéniques.

La physiologie du système immunitaire naturel

- **Les cellules B** sont responsables de l'immunité humorale, qui vise à produire et à sécréter des anticorps spécifiques comme une réponse aux corps étrangers. Chaque cellule B ne peut produire qu'un type spécifique d'anticorps. Le récepteur de cellule B est appelé BCR ou bien *anticorps*.
- **Les cellules T** (T est l'abréviation de thymus) sont responsables de l'immunité cellulaire, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries ou des cellules cancéreuses.



La physiologie du système immunitaire naturel

Il existe plusieurs types de cellules T : les cellules T *aideuses* (T helper) et les cellules T *cytotoxiques* ou *tueuses* (T killer). Les cellules T aideuses assurent des fonctions nécessaires pour la régularisation de la réponse immunitaire, par exemple l'activation ou la suppression du développement de certains types de réponses immunitaire (l'activation des cellules B). Les cellules T *cytotoxiques* assurent des fonctions de suppression des envahisseurs microbiens, des virus ou des cellules cancéreuses en injectant des produits toxiques pour les tuer. Une autre variante de cellules T, les *suppresseurs*, servent à éviter les réactions immunitaires non appropriées (maladies auto-immune). Ainsi, les cellules T présentent des récepteurs TCR sur leur surface

La physiologie du système immunitaire naturel

- **Les anticorps** sont des protéines complexes. Leur rôle est de détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique. Ils constituent l'immunoglobuline principale du sang. Ils sont sécrétés par des cellules dérivées des lymphocytes B, appelées les plasmocytes. Il est important d'indiquer qu'il y a plus de dix millions d'anticorps différents dans un organisme, ce qui explique leur spécificité.
- **Les antigènes:** On appelle antigène toute substance étrangère à l'organisme capable de déclencher une réponse immunitaire. Il s'agit le plus souvent de protéines ou des polysaccharides et leurs dérivés lipidiques, qui sont reconnus de manière spécifique par des anticorps et également par les lymphocytes T

Le mécanisme de défense du système immunitaire naturel

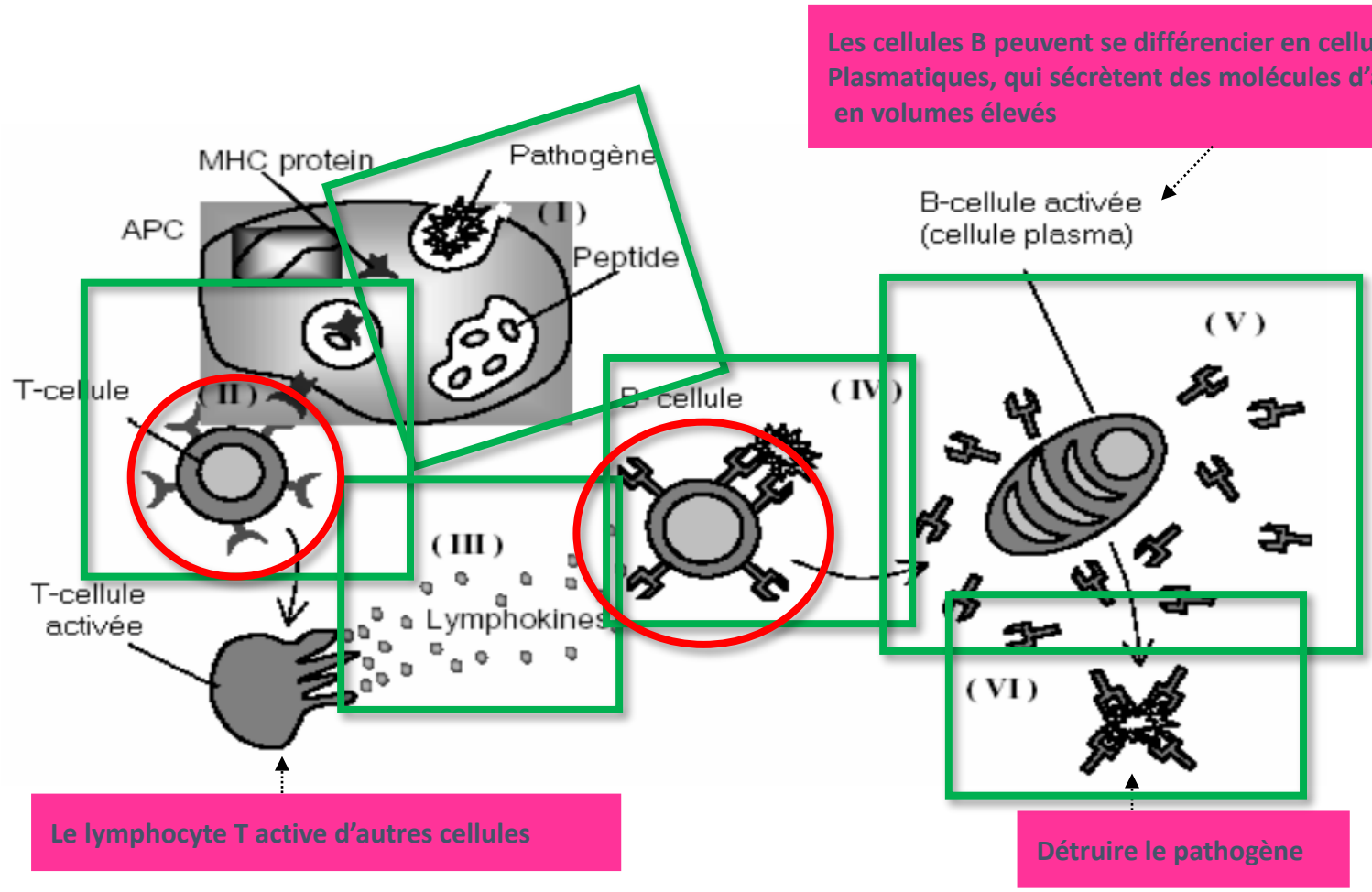
1. Quand un intrus envahit le corps, les cellules présentatrices d'antigène APC constituant la deuxième ligne de défense comme les macrophages, procèdent à l'ingestion et la digestion de l'antigène rencontré pour le présenter comme des fragments de peptides antigéniques.
2. Ces peptides seront liés avec les molécules MHC (complexe majeur d'histocompatibilité). Le macrophage présente la partie résultante sur sa surface pour permettre leur liaison avec les cellules T qui ont la capacité de reconnaître la combinaison de peptide-MHC.
3. Les cellules T activées par cette identification produisent et sécrètent des signaux chimiques (lymphokines) tout en alertant les autres cellules blanches pour les mobiliser
4. Les cellules B répondent à ces signaux. À la différence des récepteurs de cellules T, ceux de cellules B peuvent reconnaître les parties d'antigènes libres sans les molécules MHC.

Le mécanisme de défense du système immunitaire naturel

5. Une fois stimulées par les cellules T, les cellules B produisent et se différencient et sécrètent des récepteurs spécifiques appelés anticorps.
6. Les anticorps produisant se raccordent aux antigènes pour faciliter leurs destructions et leurs suppressions, et cela par différents mécanismes.
7. Un nombre de cellules B et T se transforment en cellules mémoires qui ont une durée de vie illimitée, pour une éventuelle attaque de la même intrusion.

Le mécanisme de défense du système immunitaire naturel

➔ Mécanisme de défense du système immunitaire



Les cellules B peuvent se différencier en cellules Plasmiques, qui sécrètent des molécules d'anticorps en volumes élevés

Le lymphocyte T active d'autres cellules

Détruire le pathogène

Propriétés du système immunitaire naturel

Multicouche . Le NIS possède une architecture multicouche qui consiste en deux sous-systèmes inter-liés : inné et adaptatif. Chaque sous-système a un mécanisme différent et la combinaison entre eux permet d'assurer la plus haute sécurité globale.

Unicité. Chaque élément dans le NIS possède son propre rôle et assume des responsabilités particulières.

Adaptabilité . Le NIS capable de produire des cellules spécifiques pour l'identification des antigènes. Cela est garanti par la théorie de la sélection clonale suivie par le mécanisme de l'hyper-mutation somatique.

Autonomie . Le NIS ne possède aucune gestion ou contrôle extérieur. Il détecte et élimine, d'une façon autonome globale, les intrus, et il se répare et remplace les cellules endommagées.

Distribution . Les cellules, les molécules et les organes immunitaires sont distribués partout dans le corps pour assurer sa protection, et ils ne cèdent à aucun contrôle centralisé.

Propriétés du système immunitaire naturel

Parallélisme . Le NIS est capable de produire plusieurs réponses immunitaires en même temps à des endroits répartis.

Tolérance au soi . Le NIS peut différencier entre les cellules de soi et les cellules de non-soi.

Apprentissage. Le NIS peut « apprendre » continuellement des structures nouvelles. Il augmente la capacité d'identification des anticorps à un antigène sélectif.

Dynamique . Le NIS change continuellement par la production et la reproduction de nouvelles cellules et molécules, et l'élimination des cellules vieilles ou endommagées.

Mémorisation . Un ensemble de cellules constituent l'ensemble des cellules mémoires seront dotées, après une réponse immunitaire à un antigène donné, pour une durée de vie longue, de telles sortes que les futures réponses au même antigène soient plus rapides et plus fortes.

Propriétés du système immunitaire naturel

Coopération. Les cellules immunitaires coopèrent leurs capacités pour assurer une meilleure détection et identification et également une réponse plus puissante, par exemple la coopération des cellules T aideuses avec les molécules MHC.

Diversité . Le NIS comporte une variété d'éléments (cellules, molécules, protéines, etc.) qui accomplissent tous le même rôle qui consiste à identifier n'importe quels intrus envahissant le corps.

Détection . Le NIS est capable de détecter, d'identifier et de réagir aux intrus que le corps n'a jamais rencontrés auparavant.

Robustesse . Aucun composant du NIS n'est indispensable pour son fonctionnement. La mort des cellules est habituellement équilibrée par la production des autres nouvelles.

Système immunitaire artificiel

Le système immunitaire biologique capable de protéger le corps humain contre une variété énorme de pathogènes étrangers. Dans les dernières années, un nombre de chercheurs ont étudié le succès et la compétence de ce système naturel et ont proposé le modèle immunitaire artificiel AIS pour la résolution de divers problèmes du monde réel.

Plusieurs approches ont été proposées pour mettre en œuvre les mécanismes de base du NIS . La partie qui suit sera consacrée à introduire l'AIS avec une présentation de ses modèles de base qui ont été mis en œuvre.

Systeme immunitaire artificiel

Définition 1 . Selon Timmis : « Un système immunitaire artificiel est un système informatique basé sur les métaphores du système immunitaire naturel ».

Définition 2 : Dasgupta a défini l'AIS : « Le système immunitaire artificiel est la composition de méthodologies intelligentes inspirées par le système immunitaire naturel afin de résoudre des problèmes du monde réel ».

Définition 3 : Timmis et De Castro ont donné la définition suivante : « Les systèmes immunitaires artificiels sont des systèmes adaptatifs inspirés par des théories immunologiques et des observations de fonctions immunitaires, des principes et des modèles, qui seront appliqués à la résolution des problèmes ».

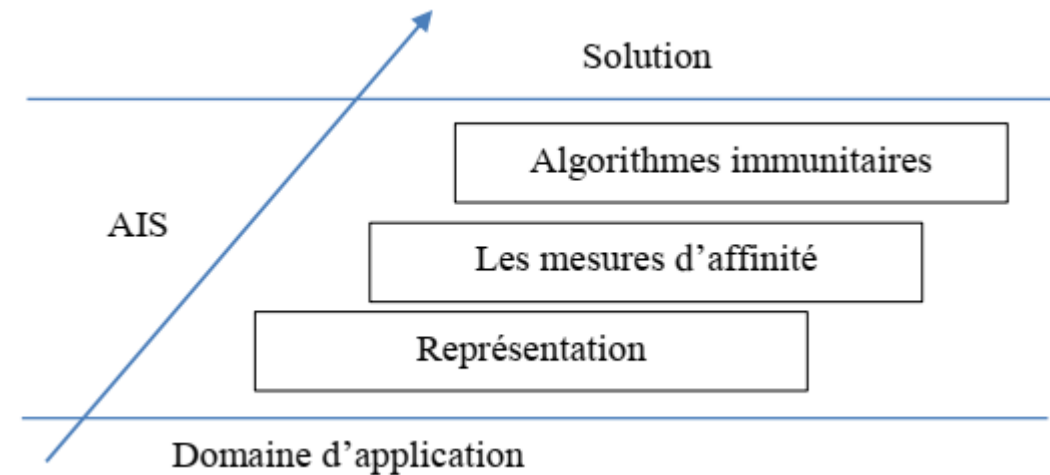
la conception d'un système immunitaire artificiel

Le schéma pour concevoir un algorithme, de point de vue quantitatif, exige au moins les éléments de base suivants :

- Une représentation pour les composants du système.
- Un ensemble de mécanismes pour évaluer l'interaction des individus avec l'environnement. Les environnements sont simulés par un ensemble de stimulus d'entrée, une ou plusieurs fonctions d'évaluation.
- La procédure d'adaptation qui dirige la dynamique du système, c'est-à-dire comment son comportement varie dans le temps.

la conception d'un système immunitaire artificiel

- Timmis et De Castro qui ont proposé un processus de conception d'un AIS , qui exige :
 - Une représentation des éléments pour créer les modèles abstraits des cellules et d'organes concernés.
- Un ensemble de fonction nommée fonctions d'affinité pour évaluer les interactions entre ces éléments artificiels d'une manière quantitative.
- Un ensemble d'algorithmes ou modèles immunitaires adéquats pour diriger la dynamique du système immunitaire artificiel.



la conception d'un système immunitaire artificiel : la représentation

Il est important de noter que la conception d'un AIS pour un problème donné, ce problème est étudié comme étant l'antigène et les solutions de ce problème sont modélisées par les anticorps.

les cellules B et T sont décrites comme les cellules les plus importantes dans le système immunitaire. Elles présentent des récepteurs superficiels utiles pour la reconnaissance des pathogènes étrangers dont les formes de ces récepteurs sont complémentaires à la forme d'antigène.

Les cellules et les molécules immunitaires sont alors les éléments qui doivent être modélisés et utilisés dans les modèles proposés par l'AIS.

Il est connu que chaque antigène agit spécifiquement avec tous les anticorps.

Les représentations antigène-anticorps (Ag-Ab) déterminent une distance utilisée pour calculer ou bien évaluer le degré de complémentarité ou d'interaction entre ces molécules.

la conception d'un système immunitaire artificiel: la représentation

Plusieurs méthodes de représentation ont été proposées. La représentation *Shape-Space* est la plus couramment utilisée. Le modèle Shape-Space (Forme-Espace) a été introduit par Perelson et Oster en 1979.

Ce modèle décrit les interactions entre les antigènes et les anticorps (Ag-Ab) d'une façon quantitative. L'ensemble des primitives qui caractérise une molécule est appelé la *forme généralisée* (generalized shape).

Dans le NIS, le degré de liaison (le degré de correspondance ou l'affinité) entre le récepteur d'anticorps (Ab ou TCR) et un antigène Ag est désigné par « S ». Ce degré de liaison est mesuré via les *régions de complémentarité* entre les deux éléments.

Les valeurs du modèle Shape-Space peuvent être réelles, entières, binaires ou symboliques.

les mesures d'affinités

Les antigènes et les anticorps ont des représentations vectorielles de la forme :

$$Ab = \langle Ab1; Ab2; \dots; AbL \rangle; Ag = \langle Ag1; Ag2; \dots; AgL \rangle :$$

L'affinité entre un antigène et un anticorps est relative à leur distance, qui peut être estimée par n'importe quelle mesure de distance entre deux chaînes ou vecteurs. Différentes distances existent dont les plus utilisées sont : la distance *euclidienne*, la distance de *Manhattan* ou encore la distance de *Hamming*.

Distance	Formule mathématique correspondante
Euclidienne	$d(x, y) = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - y_i)^2}$
Manhattan	$d(x, y) = \sum_{i=1}^n x_i - y_i $
Hamming	$d(x, y) = xxory $

Les algorithmes immunitaires

L'existence et l'identification de certains algorithmes immunitaires a pour objectif d'une part, de donner une représentation appropriée pour les cellules et les molécules immunitaires, et la façon d'évaluer leurs interactions, et d'autre part, de régir la dynamique et la métadynamique du système, c'est-à-dire comment son comportement varie dans le temps.

Les algorithmes immunitaires

- ➔ ***La sélection négative NSA***
- ➔ ***La sélection clonale CSA***
- ➔ ***Le réseau immunitaire artificiel NIT***
- ➔ ***Le système immunitaire artificiel de reconnaissance AIRS***
- ➔ ***La théorie du danger DT***

La sélection négative NSA : inspiration

Le processus de suppression des cellules auto-réactives est réalisé par un mécanisme appelé sélection négative. Son but est de fournir une tolérance aux cellules de soi. Elle porte principalement sur la capacité du système immunitaire à détecter les antigènes inconnus alors que ne réagissant pas aux cellules de soi.

L'idée sur laquelle se base cet algorithme est que seules les cellules T qui ne s'attaquent pas aux cellules du soi sont autorisées à quitter le thymus et auront pour tâche de reconnaître les cellules du non soi. Lors de la génération de cellules T, les récepteurs sont construits par un processus de réarrangement génétique pseudo-aléatoire. Ensuite, ils subissent un processus de censure dans le thymus, appelé sélection négative.

Dans ce cas, les cellules T qui réagissent contre les protéines du soi sont détruits, tandis que, seules celles qui ne se lient pas aux protéines du soi sont autorisées à quitter le thymus et circulent continuellement dans le tout le corps.

L'algorithme de la sélection négative repose sur les mêmes principes de la génération aléatoire des récepteurs et d'élimination de cellules à récepteurs auto-réactifs.

La sélection négative NSA : algorithme

L'algorithme de la sélection négative est inspiré par le mécanisme produisant un ensemble de cellules T matures capables de se lier seulement aux éléments du non-soi. Forrest et al ont proposé le premier algorithme de la sélection négative qui reflète le principe de la discrimination dans le NIS.

Dans ce sens, il est question de distinguer entre les cellules du corps humain (soi) et les agents étrangers (non-soi).

L'algorithme de la sélection négative est considéré comme un processus de détection d'anomalies composé de trois phases principales : la définition du soi, la génération des détecteurs, et le contrôle d'occurrence des anomalies. Il déroulera comme suit:

La sélection négative NSA : algorithme

Étant donné l'ensemble des chaînes de soi (P) à être protégé et qui définissent l'état normal du système, générer un ensemble de *détecteurs* (M) qui n'identifie aucun élément appartenant à l'ensemble P. La génération des *détecteurs* M se passe par les étapes itératives :

- Générer des éléments candidats (C) d'une façon aléatoire de l'ensemble P.
- Déterminer l'affinité entre chaque cellule C et tous les éléments de l'ensemble P.
- **Si** l'affinité d'un élément C avec au moins un élément P est supérieure ou égale à un seuil d'affinité prédéfini, **alors** cet élément C est considéré comme un élément de soi et sera supprimé.
- **Sinon** il sera considéré comme un détecteur de non-soi et sera ajouté à l'ensemble de détecteurs M.

Après avoir obtenu l'ensemble de détecteurs, l'étape suivante de l'algorithme consiste à contrôler le système contre la présence des éléments de non-soi. Chaque élément détecté par les détecteurs générés est considéré comme un élément de non-soi.

La sélection négative NSA : algorithme

Algorithme : Algorithme de génération des détecteurs de la Sélection Négative

Données : S = ensemble d'éléments du soi déjà identifiés

Résultat : D = ensemble de détecteurs générés

répéter

 Générer aléatoirement des détecteurs potentiels et les placer dans un ensemble P

 Déterminer l'affinité de chaque élément de P avec chaque élément de l'ensemble du soi S

si au moins un élément de S identifie un détecteur de P selon un seuil d'identification **alors**

 | le détecteur est rejeté,

sinon

 | il est ajouté à l'ensemble de détecteurs disponibles D

fin

jusqu'à *critère d'arrêt atteint;*

L'algorithme de la sélection clonale CSA: inspiration

La sélection clonale est la théorie expliquant comment le système immunitaire interagit avec les antigènes. Elle présente l'idée que seules les cellules qui reconnaissent l'antigène seront clonées (proliférées) et mutées pour être ainsi sélectionnées. Vu que seules les cellules B sont capables de muter pour optimiser la réponse immunitaire, seules ces cellules nous intéressent. Les AISs s'inspirent de cette théorie. Les caractéristiques de base de cette théorie sont les suivantes :

- ✓ Une fois que les cellules B sont en contact avec l'antigène, elles se multiplient et donnent plusieurs clones et chaque clone subit à un mécanisme de mutation avec des taux élevés (hypermutation somatique).
- ✓ Cette mutation, dite hypermutation, sert à trouver des clones de la cellule mère possédant une plus grande affinité avec l'antigène.
- ✓ Une fois activés, les clones des lymphocytes sont produits, exprimant des récepteurs identiques à la cellule mère ayant rencontré l'antigène. Ainsi, une expansion clonale des lymphocytes d'origine survient. Cela garantit que seule l'activation des lymphocytes spécifiques d'un antigène sont produits en grand nombre.
- ✓ Le principe a également affirmé que toutes cellules ayant des récepteurs spécifiques aux molécules du soi doivent être supprimées au cours du développement du lymphocyte. Ceci garantit que seul l'antigène d'un agent pathogène peut provoquer l'expansion clonale d'un lymphocyte, et donc susciter une réponse immunitaire adaptative destructrice

L'algorithme de la sélection clonale CSA: algorithme

L'algorithme de la sélection clonale a été utilisé comme source d'inspiration pour effectuer des tâches d'optimisation et de RdF.

Cette inspiration appuie sur le principe de maturation d'affinité de l'antigène conduit par les cellules B, avec son mécanisme d'hypermutation associé. Elle exploite souvent l'idée de cellules mémoires pour conserver les bonnes solutions (candidats) au problème à résoudre.

L'algorithme de la sélection clonale a plusieurs caractéristiques intéressantes telles que : l'ajustement dynamique de la taille de la population, l'exploration de l'espace de recherche, la localisation des optima multiples, la capacité de maintenir des solutions aux optima locaux et définir des critères d'arrêt.

L'algorithme de la sélection clonale CSA: algorithme

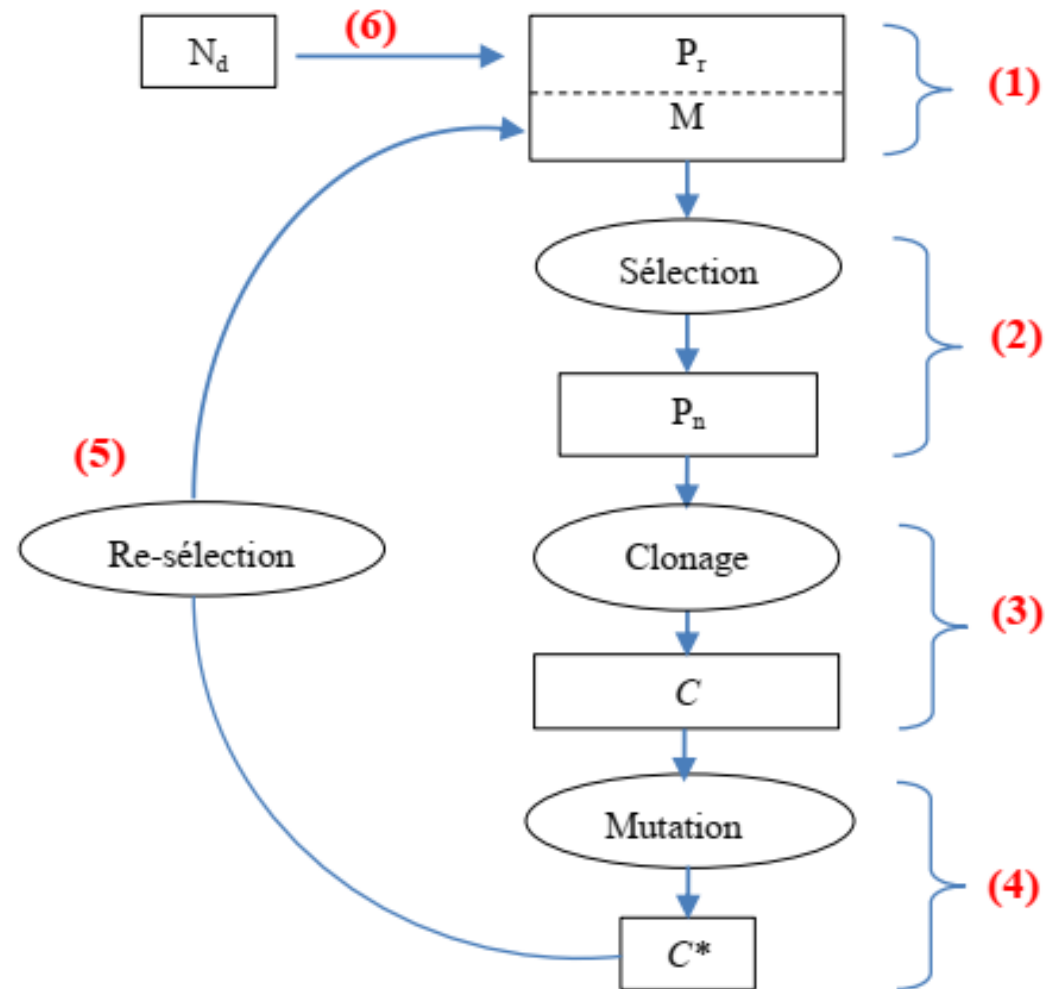
Les étapes nécessaires pour le déroulement d'un algorithme de la sélection clonale sont :

1. **Initialisation** : commencer tout d'abord par générer aléatoirement un nombre r d'anticorps (cellules immunitaires) défini qui présente la taille de population initiale.

2. **Sélection** : sélectionner parmi ces anticorps les n meilleurs qui ont la plus grande affinité avec l'antigène introduit.

3. **Prolifération** : cloner cette nouvelle population P_n .

4. **Mutation** : muter cette nouvelle population pour augmenter leur degré de correspondance avec l'antigène. La mutation des cellules est effectuée en modifiant un ou plusieurs bits du vecteur représentant la cellule par une autre valeur.

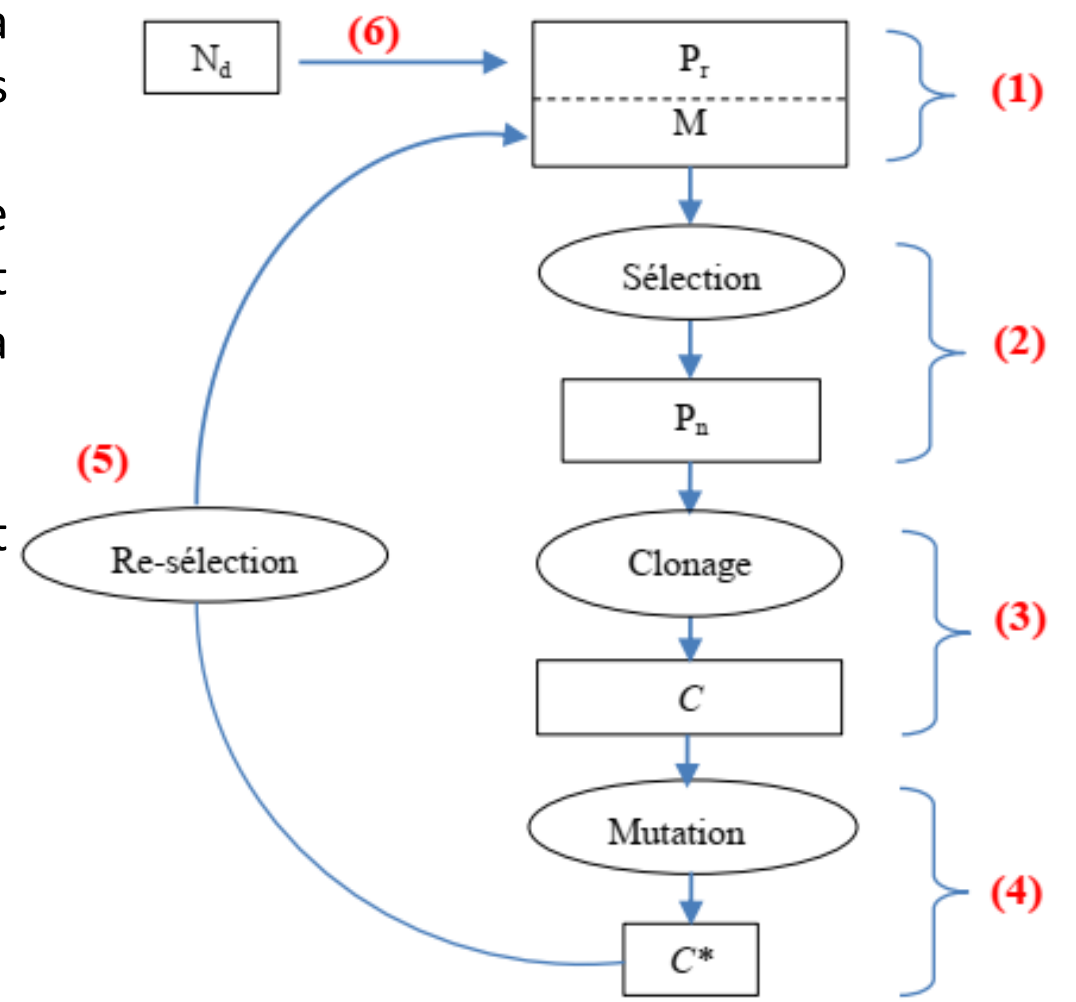


L'algorithme de la sélection clonale CSA: algorithme

5. **Re-sélection** : exposer ces clones mutés de nouveau à l'antigène et recalculer leurs affinités. Placer les meilleurs éléments dans l'ensemble des cellules mémoires M.

6. **Remplacement** : remplacer les cellules de faible affinité de M par des nouvelles cellules aléatoirement régénérées. L'introduction de ces nouveaux éléments a pour objectif d'évite le problème d'optimums locaux.

Le cycle est répété ensuite tant que certains critères sont vérifiés selon le problème à résoudre.



L'algorithme de la sélection clonale CSA: algorithme

Algorithme : Pseudo code de l'algorithme de la sélection clonale.

Données : AG = ensemble de motifs à identifier,

n le nombre de mauvais éléments à sélectionner pour être remplacés.

Résultat : MC = ensemble de détecteurs mémoire capable de classer les modèles inaperçus

Créer aléatoirement un ensemble initial d'anticorps P .

pour *tous les modèles en* AG **faire**

- Déterminer l'affinité de chaque anticorps dans P
- Générer des clones d'un sous-ensemble d'anticorps P selon la plus grande affinité : le nombre de clones d'un anticorps est proportionnel à son affinité.
- Muter les clones de l'ensemble P , et placer une copie de la plus haute affinité anticorps dans P dans un ensemble mémoire MC .
- Remplacer n anticorps ayant une basse affinité par de nouveaux anticorps générés aléatoirement.

fin
