

# Chapitre 5

## Bioinformatique

### Sommaire

---

<b>5.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>138</b>
<b>5.2</b>	<b>Séquençage par hybridation</b>	<b>138</b>
5.2.1	Mécanisme d'hybridation	138
5.2.2	Le modèle	140
5.2.3	Recherche de la séquence d'origine	141
<b>5.3</b>	<b>Modélisation du système immunitaire</b>	<b>142</b>
5.3.1	Les différents modèles	149
5.3.2	Simulation d'un réseau idiotypique	153
5.3.3	Principes généraux du modèle	155
<b>5.4</b>	<b>Épidémiologie et résistance aux antibiotiques</b>	<b>161</b>
5.4.1	Mécanismes de résistance	161
5.4.2	Le modèle	163
5.4.3	Résultats	167
<b>5.5</b>	<b>Informatique destinée à un public handicapé</b>	<b>174</b>
5.5.1	Interfaces multimodales	174
5.5.2	Méthodologie	174
5.5.3	Architecture	177
<b>5.6</b>	<b>Conclusion et perspectives</b>	<b>177</b>

---

## 5.1 Introduction

L'informatique et la biologie peuvent sembler deux disciplines scientifiques totalement déconnectées. La première est formelle et virtuelle, elle manipule des données symboliques et numériques alors que l'autre est une science expérimentale du réel confrontée aux aléas du vivant. Cependant elles entretiennent des liens très forts et se fertilisent mutuellement. D'un côté on trouve par exemple l'utilisation des métaphores du vivant pour chercher des solutions à des problèmes informatiques, de l'autre la simulation mais aussi par exemple la théorie des codes. Cette relation riche a donné naissance à la bioinformatique<sup>42</sup>. La vision que j'en ai est très large, cela va du séquençage du génome, en passant par une modélisation du système immunitaire, mais aussi en considérant les problèmes épidémiologiques et la résistance aux antibiotiques, sans oublier l'aide aux handicaps.

Ce travail s'est effectué avec Dominique, Frédéric, Guilhem, Julien et Pierre mais aussi avec des gens venus du froid, je pense en particulier à Harry et Krister sans oublier de l'autre côté de l'atlantique Erika, Glenn et Shigui que je n'ai encore jamais vus mais qui sont pris dans la toile et montrent que les organisations peuvent avoir franchi les océans et être bien réelles.

## 5.2 Séquençage par hybridation

Dans le séquençage du génome les objets qui sont manipulés sont des séquences nucléotidiques. Elles sont formées à partir des quatre bases azotées, Adénine, Cytosine, Guanine et Thymine donnant l'alphabet  $A, C, G, T$ . Le séquençage par hybridation (noté SBH pour *Sequencing By Hybridization*) est une méthode proposée pour effectuer le séquençage *de novo*<sup>43</sup> d'une séquence nucléotidique [Bains and Smith, 1988, Drmanac et al., 1989, Drmanac et al., 2002, Lysov et al., 1988]. La méthode utilise des puces à ADN qui sont composées d'un support (verre, nylon ou silicium) sur lequel des courtes séquences d'ADN de même longueur, qui constituent les sondes, sont fixées. Sous certaines conditions chimiques, les sondes peuvent s'hybrider (se lier) avec certaines parties des séquences avec lesquelles elles sont mises en contact (cf. figure 5.1).

### 5.2.1 Mécanisme d'hybridation

La molécule d'ADN est formée de deux brins qui se font face et qui sont maintenus par des liaisons hydrogènes. Chaque liaison implique un couple de bases, les purines (adénine et guanine) d'un brin font toujours face à des pyrimidines de l'autre brin (Thymine et Cytosine). Les nucléotides sont complémentaires entre eux. Ainsi, l'adénine est complémentaire à la thymine et la guanine est complémentaire à la cytosine. Deux liaisons hydrogènes retiennent ensemble la paire A-T et trois retiennent la paire G-C. Ces ponts hydrogènes matérialisent le principe d'hybridation à la base du SBH. De plus la molécule

---

<sup>42</sup>L'orthographe correcte est bio-informatique selon les règles du français, mais l'usage semble pencher vers bioinformatique, c'est donc celle que nous avons retenue.

<sup>43</sup> Des peptides.

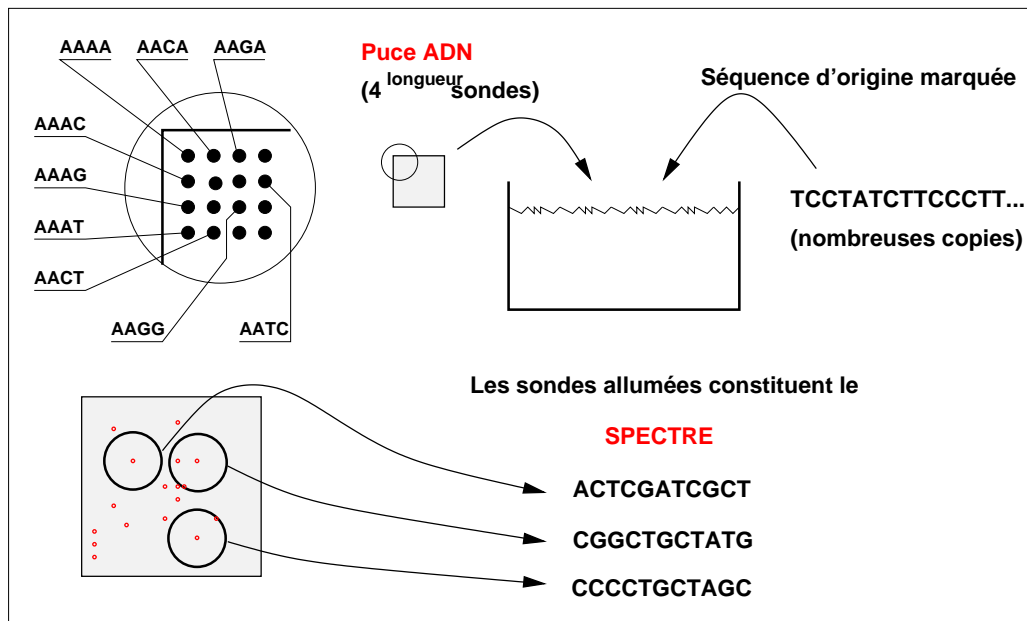
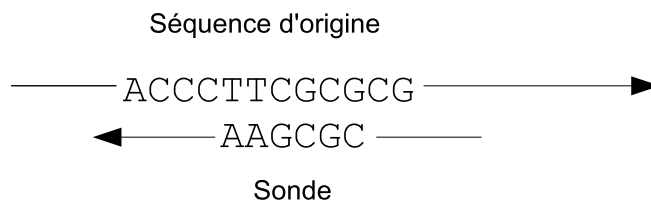


FIG. 5.1 – Séquençage par hybridation.

d'ADN est orientée. En effet, chaque brin de la molécule d'ADN est formé d'une longue suite de nucléotides qui sont constitués d'un groupe de phosphate lié au désoxyribose, un sucre, lui-même lié à une base azotée. Le sucre contient cinq atomes de carbone numérotés de 1' à 5', cette numérotation évitant toute confusion possible avec les carbones des bases. Le lien entre deux nucléotides résulte de la liaison du carbone 3' d'un nucléotide lié à un composé phosphaté lui-même lié au carbone 5' du nucléotide suivant. De ce fait les brins d'ADN sont orientés et par convention les séquences sont écrites de 5' vers 3'. Les deux brins d'une molécule étant opposés, il faut donc considérer la suite inversée et complétée des nucléotides d'une séquence pour en déduire la séquence qui l'hybride (cf. figure 5.2).



La sonde CGCGTA peut s'hybrider avec la sous séquence inversée qui lui est complémentaire : TTCGCG.

FIG. 5.2 – Hybridation de la sonde CGCGTA avec une partie de séquence.

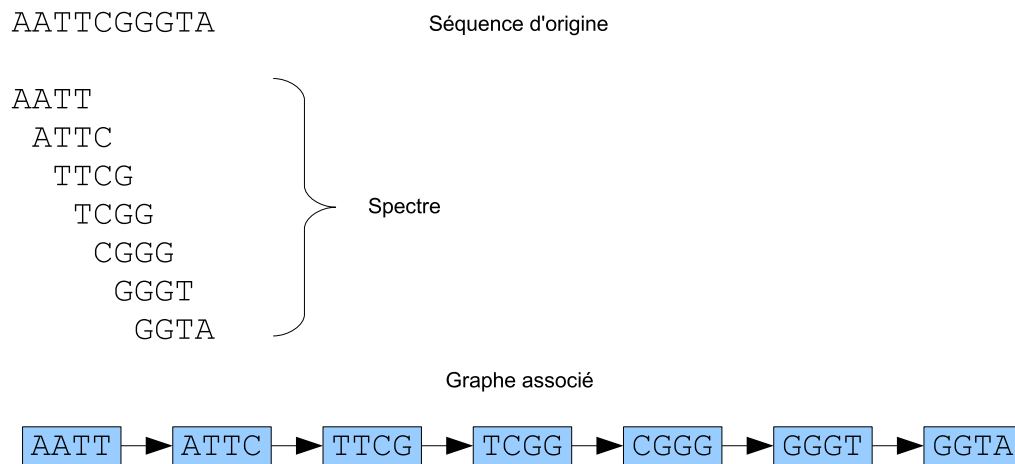
Si les nucléotides peuvent être marqués par fluorescence ou radioactivité il est alors possible de déterminer si une suite de nucléotides dont la longueur est celle d'une sonde fait partie de la séquence d'origine. Dans le cas du SBH, les puces à ADN doivent contenir

la totalité des séquences d'ADN mono-caténares (simple brin) d'une longueur donnée, soit  $4^k$  sondes si celles-ci sont de longueur  $k$ . Cette méthode présente deux problèmes bien identifiés : le premier est celui des erreurs se produisant lors de la phase biochimique et le second est la présence de répétitions dans les séquences biologiques.

Du point de vue informatique, le problème du SBH se décompose en deux sous-problèmes : la modélisation du problème à partir des données expérimentales d'une part et la reconstruction de la séquence d'origine à partir du modèle d'autre part.

### 5.2.2 Le modèle

Les données obtenues à la suite de la phase biochimique sont des oligonucléotides, mots correspondant aux sondes hybridées inversées et complémentées, l'ensemble constituant le spectre. Lors d'une expérience idéale, le spectre contient l'ensemble des mots de longueur  $k$  recouvrants contenus dans la séquence d'origine (cf. figure 5.3).



Le graphe associé fait correspondre à chaque oligonucléotide un sommet et ajoute un arc entre deux oligonucléotides  $A$  et  $B$  si les 3 dernières bases de  $A$  sont identiques aux 3 premières bases de  $B$ .

FIG. 5.3 – Spectre associé à la séquence **AATTCGGGTA** obtenu par hybridation des sondes de longueur 4 d'une puce à ADN.

La modélisation que nous avons retenue considère les oligonucléotides comme les sommets d'un graphe dont les arcs matérialisent les recouvrement maximaux entre les oligonucléotides correspondant aux sommets associés [Lysov et al., 1988], comme l'illustre la figure 5.3. Le graphe constitue l'espace de recherche de la solution, à partir de ce modèle le problème de la reconstruction de la séquence est défini comme celui de la recherche d'un chemin présentant des propriétés particulières. Le problème revient à la recherche d'un chemin hamiltonien, connu pour être NP-difficile/complet [Garey and Johnson, 1979]. [Pevzner, 1989] a montré qu'en considérant une modélisation légèrement différente, le problème pouvait se ramener à la recherche d'un chemin Eulérien dans un graphe, problème qui peut être résolu en un temps polynomial.

### 5.2.3 Recherche de la séquence d'origine

Dans ce qui précède nous avons considéré une expérience idéale et donc la modélisation du spectre obtenu à partir de cette dernière. En réalité il faut considérer différents problèmes qui compliquent très largement la reconstruction de la séquence, comme nous allons le voir. En premier lieu, la séquence d'origine peut contenir des répétitions indétectables à la lecture du spectre puisque le principe repose sur l'hybridation/non hybridation sur la puce ADN et ne permet pas de compter le nombre de copies d'un oligonucléotide donné. En second lieu, il y a les erreurs d'hybridation : les erreurs positives qui correspondent aux sondes qui sont hybridées (ou détectées comme telle), mais qui ne correspondent à aucun oligonucléotide de la séquence ; les erreurs négatives qui représentent des oligonucléotides absents du spectre bien qu'ils soient présents dans la séquence cible.

Le graphe représente l'espace de recherche celui-ci doit donc contenir implicitement ou explicitement les erreurs dans sa représentation afin que l'algorithme de reconstruction opère dans un espace de recherche qui contient la solution. La présence de répétitions éventuelles interdisant l'obtention d'une solution unique.

Pour cela, on commence par construire un  $k$  – graphe (cf. figure 5.4) dans lequel :

- Les sommets sont les oligonucléotides du spectre ;
- Les arcs pondérés décrivent tous les recouvrements possibles entre les oligonucléotides. Leur pondération vaut  $n - 1$  pour  $n$  correspondant au nombre de décalages nécessaires pour obtenir le recouvrement.

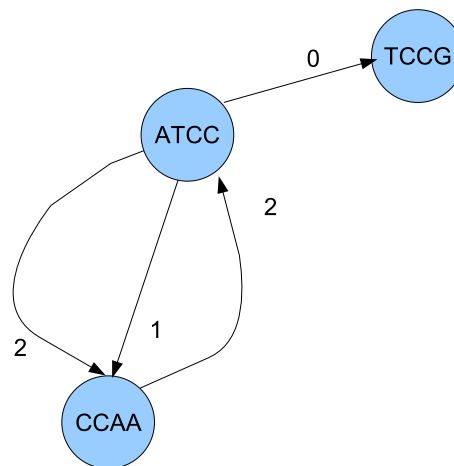


FIG. 5.4 –  $k$  – graphe du spectre ATCC, TCCG, CCAA.

On en déduit alors un graphe appelé  $SBH$  – graphe (cf. figure 5.5) :

- Les sommets sont les oligonucléotides du spectre et éventuellement ceux supposés manquants de la séquence d'ADN. Ces derniers traduisent des erreurs négatives potentielles qui sont matérialisées par les cercles jaunes ;
- Les arcs matérialisent les recouvrements obtenus par un unique décalage.

Le problème posé consiste alors à retrouver une séquence de bases qui satisfasse à certaines contraintes sur le nombre total de ses éléments constitutifs, mais également sur des bornes concernant le nombre d'erreur de chaque type. Cela se traduit alors sur le modèle à base de graphes, à explorer des chemins qui satisfont à des contraintes :

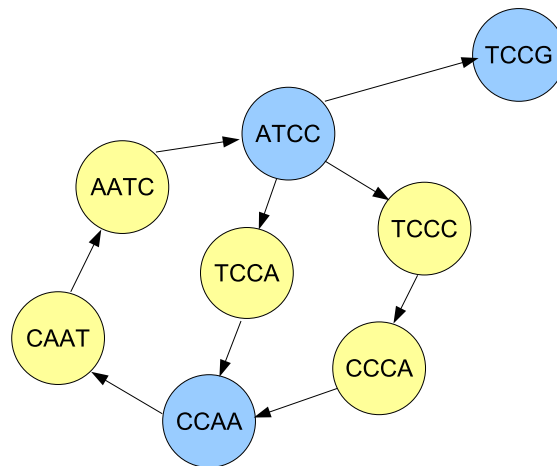


FIG. 5.5 – *SBH* – *graphe* du spectre ATCC, TCCG, CCAA.

- longueurs extrêmes bornées par des constantes,
- nombre d’erreurs négatives et positives également bornés.

Pour résoudre ce problème, une résolution distribuée modélisée par des castes de fourmis artificielles, appelé DiMAntS -Distributed Multi-castes Ant System [17, 19] a été défini :

- des fourmis exploratrices parcourent le graphe et y déposent leur chemin parcouru ;
- des nettoyeurs compressent les chemins en y identifiant les boucles et en construisant des expressions rationnelles afin de représenter de manière compacte et non restrictives les répétitions.

Ce processus de traitement par répartition de tâches permet d’obtenir, par une approche distribuée, les solutions possibles cherchées. Une implémentation a été effectuée par O. Douville dans le cadre de son stage de maîtrise d’informatique (cf. figure 5.6). Par ce travail, on montre comment des procédés d’intelligence collective développés par ailleurs dans le cadre de la détection d’organisation, peut permettre d’élaborer des méthodes de résolution de problèmes connexes.

### 5.3 Modélisation du système immunitaire

Le système immunitaire d’un organisme multicellulaire agit comme une défense contre les pathogènes, tels que les virus, les bactéries, les parasites, les cellules cancéreuses, et certains poisons.

Le système immunitaire constitue un exemple d’école concernant l’autonomie des systèmes vivants. Nous allons profiter de cette autonomie pour l’interroger sur son rôle et sur son fonctionnement<sup>44</sup>.

<sup>44</sup>Le lecteur pressé pourra sans aucun doute sauter cette partie qui tente d’expliquer, sur un ton contable, comment fonctionne le système immunitaire. J’ai toujours été émerveillé devant ce fonctionnement qui est encore un sujet de débat chez les immunologistes concernant le modèle.

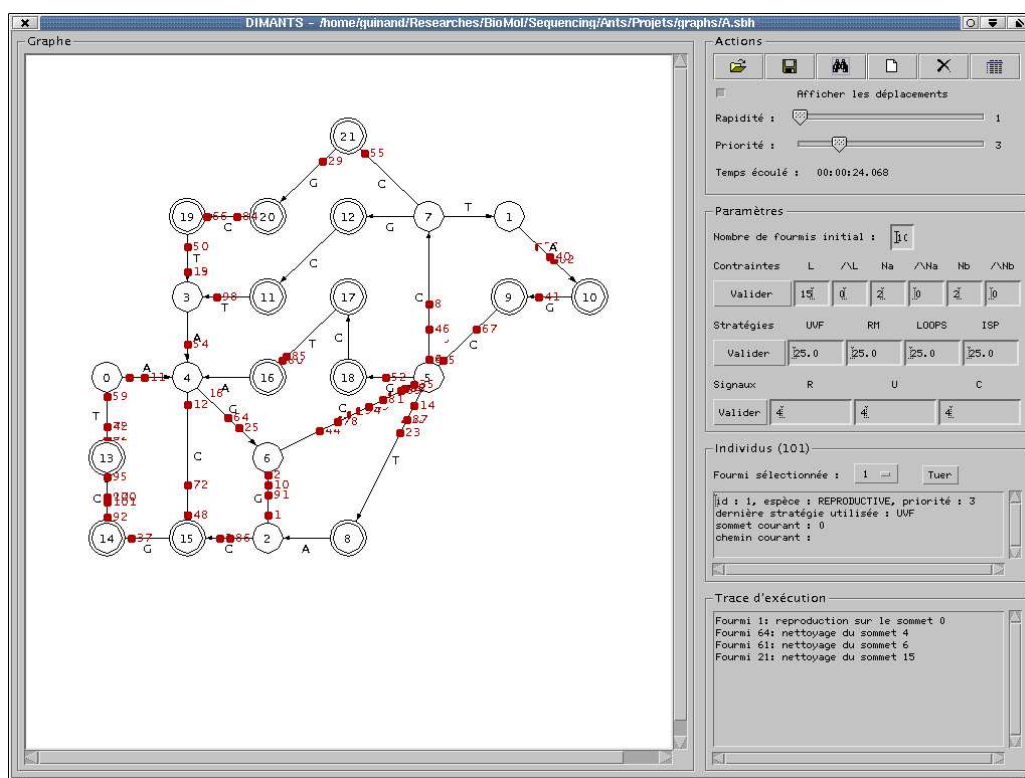


FIG. 5.6 – DiMANTS

*Tout d'abord merci de répondre à mes questions. Peux tu me préciser que est ton rôle ?<sup>45</sup>*

C'est bien normal tu m'héberges je te dois bien cela. Vois tu, tu vis dans un monde dangereux, ton environnement grouille de virus, de bactéries, de parasites et de champignons qui pourraient bien te tuer si je ne faisais pas attention. Mais rassure toi quand je suis en forme et que je fais correctement mon travail, je te protège de ces ennemis qui rodent. Imagine, ils sont là quand tu te coupes, mais aussi quand tu manges, quand tu respires. Malheureusement j'ai quelques ratés et quand tu vieillis je vieillis avec toi.

*Si je m'observe bien tu te caches à l'intérieur de mon organisme !*

Ne crois pas que je sois un planqué. Mais comme tous les militaires j'utilise des barrières et des protections. Alors avant que je ne me mette réellement au travail, il y a toutes sortes de systèmes, qui sont très efficaces et que tu connais bien. On appelle cela les barrières naturelles. On trouve dans ce groupe la peau, qui exerce une fonction d'exclusion de la plupart des micro-organismes et qui pourra aussi avoir une fonction d'information pour que je me mette au travail si le besoin s'en fait sentir. C'est pourquoi les brûlures, les plaies, les abrasions cutanées sont à l'origine d'infections, dans la mesure où cela correspond à une ouverture de la barrière que constitue la peau. Il

<sup>45</sup>Ce dialogue est librement inspiré d'un cours sur l'immunologie disponible à [http://svlrx0.u-strasbg.fr/immunologie/eva/rubrique.php?id\\_rubrique=30](http://svlrx0.u-strasbg.fr/immunologie/eva/rubrique.php?id_rubrique=30) consulté le 12/09/2006, merci à ses auteurs.

faut bien comprendre que la plupart des micro-organismes pénètrent dans le corps par l'épithélium (autrement dit la surface...) du nez et de la gorge, par l'intestin, par les poumons ou par les voies génito-urinaires.

Un certain nombre de symptômes pas toujours agréables, (vomissements et diarrhées, éternuements, larmoiement, toux et expectoration) sont essentiels pour expulser et éliminer les micro-organismes et les substances toxiques.

*Bon d'accord excuse-moi mais si ces barrières sont inefficaces ou sont enfoncées que se passe-t-il ?*

C'est là que j'interviens, les premières troupes entrent en action et le mécanisme d'immunité naturelle non-spécifique fait intervenir des molécules, comme :

- Le système du complément (complément : groupe d'environ 20 protéines fabriquées dans le foie qui aide à la destruction des micro-organismes) ;
- Les interférons (ils «interfèrent» avec la multiplication des virus dans les cellules) ;
- Les phagocytes (macrophages et neutrophiles, qui phagocytent les germes pathogènes et les déchets cellulaires) ;
- les cellules NK (Natural Killer), qui peuvent détruire, sans attendre d'ordre particulier, les cellules cancéreuses, ou les cellules infectées par des virus . . .

Tout ce mécanisme tente de te débarrasser des intrus mais il prépare également l'intervention future si nécessaire des troupes d'élites mettant en œuvre le mécanisme d'immunité spécifique qui lui, apprend de l'ennemi.

*En quoi les réponses immunes spécifiques et les réponses immunes non spécifiques diffèrent-elles les unes des autres ?*

Eh bien, les défenses non-spécifiques ne distinguent pas un germe d'un autre, alors que les défenses spécifiques te protègent de germes pathogènes particuliers. Et cette spécificité provient du fait que les cellules responsables sont différentes. En d'autres termes, l'immunité spécifique est sous la responsabilité de tes lymphocytes (globules blancs), qui eux, sont spécifiques. Ils vont reconnaître les antigènes.

*C'est quoi un antigène ??*

C'est toute molécule que je peux reconnaître. Ce qui veut dire aussi qu'un antigène n'est pas forcément «étranger» à l'organisme . . . Toute molécule de ton corps est un antigène pour moi, système immunitaire. Ce qui ne veut pas dire que je vais réagir contre cet antigène. la «tolérance» peut entrer en jeu.

*Il y a quelque chose que je ne comprend pas, une bactérie c'est bien plus qu'une molécule !*

Tu as raison, en fait ce que je reconnais n'est qu'un morceau. La partie avec laquelle je suis en contact est une toute petite partie que l'on appelle le déterminant antigénique ou épitope (cf. figure 5.7).

Un antigène est tout ce qui fait réagir une cellule spécifique appartenant à mon système. Quand la cellule réagit, elle passe à l'action en fabriquant de nouvelles cellules et en sécrétant des cytokines ou des anticorps.



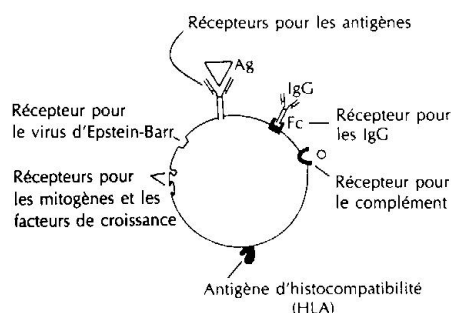


FIG. 5.7 – Protéines membranaires intervenant dans les communications intercellulaires.

En général les immunoglobulines reconnaissent et lient les antigènes intacts, ou de gros fragments dont la structure tertiaire est conservée. A l'opposé, les cellules T ne reconnaissent que les fragments (des peptides) des antigènes qui sont associés aux molécules codées par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), molécules exprimées à la surface des autres cellules de l'organisme.

Les antigènes possèdent habituellement plusieurs déterminants qui peuvent être différents les uns des autres, ou être des structures répétitives. Virtuellement, toute la surface d'une protéine est potentiellement antigénique.

*Bon d'accord je crois que je commence à comprendre, mais comment intervient la réponse immunitaire ?*

Tout est basé sur une structure que l'on appelle la cellule. Les cellules sont la structure de base de tout organisme et ce sont d'ailleurs des systèmes, lors d'un prochain entretien tu pourras peut être leur demander comment elles fonctionnent. Les cellules de mon système sont toutes issues de la moelle osseuse. Tout d'abord les cellules immunitaires dans le sang s'appellent des leucocytes. Il y a trois types différents de globules blancs qui vivent dans le corps humain :

1. Le groupe le plus important de ces cellules est le groupe des granulocytes. Il y a trois sous-groupes de granulocytes, lesquels diffèrent par leur nombre et leur fonction.
  - Les neutrophiles, le sous-groupe le plus important de granulocytes, ne vivent pas longtemps ; ils ingèrent les corps étrangers (on dit que ce sont des phagocytes), les tuent et ensuite meurent.
  - Les éosinophiles agissent contre les parasites tels que les vers ; quand tu as une allergie on voit aussi leur nombre augmenter.
  - Les basophiles représentent 10% ou moins du nombre des globules blancs du sang. Les basophiles migrent vers les zones de blessures et libèrent de l'héparine et de l'histamine. Ces substances chimiques provoquent des inflammations, c'est d'ailleurs comme cela que tu peux facilement te rendre compte que je suis en action (rougeur, chaleur ou fièvre, douleur, grosseur ou gonflement).

2. Le second groupe de leucocytes est le groupe des lymphocytes. C'est d'eux que viennent les réponses immunes spécifiques. Chaque lymphocyte provient d'une cellule souche dans la moelle osseuse. En fait certains de ces lymphocytes s'y développent et on les appelle des cellules B (ou lymphocytes B, B pour Bone). D'autres lymphocytes, les cellules T (T pour Thymus) en l'occurrence, quittent la moelle osseuse et se développent pour devenir matures dans un organe que l'on appelle le thymus .
3. Le dernier groupe de leucocytes est celui des monocytes. Ce sont les moins nombreux, représentant à peu près 10% des globules blancs. Les monocytes se développent pour devenir des macrophages. Un macrophage est un phagocyte, ce qui veut dire qu'il engloutit et digère les micro-organismes. Certains macrophages sont fixés dans les tissus et ne circulent pas alors que d'autres macrophages sont libres de circuler dans le sang.

*Comment tes troupes se déplacent elles ?*

Mes et tes lymphocytes sont particulièrement mobiles. Ils se déplacent en utilisant deux réseaux de communication :

1. Ton système sanguin (artères, veines . . .)
2. Ton système lymphatique qui est responsable du drainage des tissus et du retour de l'exsudat dans le sang. Il remplit aussi le rôle de canal conduisant les antigènes depuis la périphérie jusqu'aux ganglions, et permettant la recirculation des lymphocytes et des macrophages.

Les lymphocytes constituent de 20 à 30% des globules blancs dans le sang. Ils circulent beaucoup, allant du sang aux ganglions et vice versa. Les lymphocytes en mouvement sont seulement une petite portion de l'ensemble de la population des lymphocytes. A tout moment, la plupart des lymphocytes dans notre corps (98%) se trouvent dans les ganglions et les autres organes du système immunitaire.

*Comment fais tu pour reconnaître les antigènes ?*

Je peux reconnaître les antigènes de deux façons différentes, selon les cellules qui s'en chargent :

- À l'aide des cellules B qui reconnaissent les antigènes natifs (c'est-à-dire tels qu'ils sont, sans modification...) grâce à leur récepteur de type immunoglobuline (anticorps) ;
- À l'aide des cellules T qui ont évolué de façon à reconnaître l'antigène provenant de l'intérieur d'autres cellules, grâce à leur TcR (récepteur des cellules T pour l'antigène).

*Je crois avoir compris quelles étaient les forces en présence, comment elles détectaient l'ennemi et comment elles se déplaçaient mais si on parlait maintenant de stratégie.*

Si je comprend bien ta question, tu veux savoir comment cela marche ?

Au cours d'une réponse immunitaire, on peut distinguer 3 phases (cf figure 5.8)

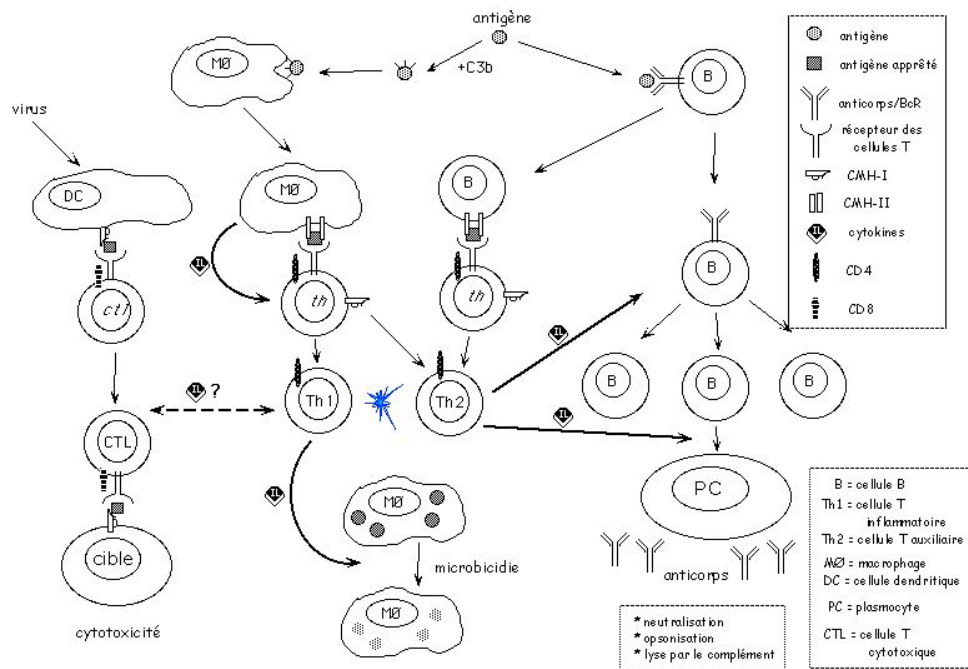


FIG. 5.8 – Réponse du système immunitaire.

1. La phase de reconnaissance. Elle correspond à une interaction non-covalente entre 2 molécules, l'une portant une information (antigène) et l'autre capable de recevoir cette information (récepteur). L'élément reconnu c'est le déterminant antigénique, ou épitope. Cette phase englobe toutes les relations entre les Cellules de Présentation de l'Antigène (CPA) et les lymphocytes T et B.
2. La phase d'activation. Après reconnaissance et traitement de l'antigène, les cellules vont communiquer par l'intermédiaire de molécules (cytokines) ou par contact direct (= coopération) et vont subir 2 types de changement : elles vont proliférer (expansion des clones spécifiques de l'antigène et donc amplification de la réponse), puis se différencier en cellules effectrices. Un mécanisme de mémorisation est mis en place permettant alors l'amplification et l'accélération de la réponse secondaire lors d'une attaque ultérieure.
3. La phase effectrice. Ce sont les mécanismes effecteurs de destruction et d'élimination de l'antigène, soit par action cellulaire (cytotoxicité, microbicidie) ou par l'action de molécules anticorps ou de médiateurs solubles cytotoxiques. Il faut inclure dans ces mécanismes effecteurs le système du complément.

J'espère que tu es sensible à cette stratégie, car si je suis bien informé tu retrouveras ce qui te tient à cœur, de nombreuses interactions où l'on retrouve coopération et compétition ainsi que des mécanismes d'adaptation d'apprentissage. Même si ton ego doit en souffrir, je suis un système com-

plexe et les systèmes complexes que tu peux essayer de construire sont bien loin de ce que je sais faire !

*OK. Merci pour la leçon, est-ce que les réponses sont toujours les mêmes, quelque soit l'agent pathogène ou l'antigène ?*

Non, on peut distinguer 3 types de réponses selon l'antigène :

1. Humorale. Les humeurs sont les liquides de l'organisme, ce qui veut dire que cette réponse peut être mesurée ou associée au sérum sanguin.
2. Cellulaire cytotoxique. Ce qui veut dire que je vais stimuler des cellules spéciales qui vont tuer l'agresseur.
3. Cellulaire inflammatoire, dans laquelle je vais m'arranger pour déclencher une sorte d'inflammation locale permettant de tuer les micro-organismes qui ont envahi une cellule.

	Humorale	Cytotoxique	Inflammatoire
Dirigée contre	Bactéries Champignons Virus (libres) Antigènes solubles	Virus (intracellulaires) Tumeurs Parasites Greffes	Parasites intracellulaires
Lymphocytes répondeurs	B	Tc	Th1
Mécanismes effecteurs	Anticorps sécétés	Lyse des cellules cibles infectées	Activation des macrophages (microbicidie)

Chaque cellule B est spécifique d'un antigène et ne produit des anticorps que contre ce seul antigène. Chaque cellule T ne réagit qu'à un seul antigène, mais elles ne produisent pas d'anticorps, par contre elles vont aider les autres cellules, soit cellules B, soit T cytotoxiques, soit macrophages en difficulté parce qu'ils ont mangé des trucs qu'ils n'arrivent pas à digérer.

*Tu sais que les mécanismes de collaboration m'intéressent peux-tu m'expliquer simplement comment les lymphocytes T et les lymphocytes B se mettent à travailler ensemble ?*

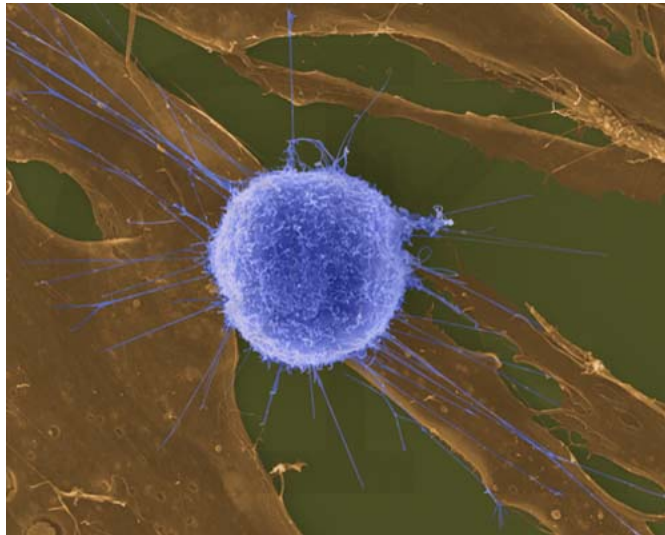
Le plus simple, pour que tu comprennes est de prendre un exemple. Un jour que tu travaillais dans le jardin tu t'es déjà piqué le doigt avec une épine de rosier, il s'est alors infecté avec une bactérie *X*. Un lymphocyte B spécifique de cette bactérie *X* l'a reconnue et a donc produit l'anticorps contre ce pathogène. L'anticorps a ensuite fixé l'antigène et a alors formé un complexe anticorps-antigène. Ensuite, un autre lymphocyte T, lui aussi spécifique à la bactérie *X* a indiqué aux autres lymphocytes B de passer à l'action. Ces cellules B se sont ensuite différenciées pour devenir des plasmocytes (cellules du plasma) et ont ensuite fabriqué plus d'anticorps contre l'infection. D'autres cellules, telles que les macrophages et les neutrophiles ont ingéré les complexes anticorps-antigènes qui en résultent.

Tu sais qu'en général les mécanismes de collaboration reposent sur des communications. Pour cela j'utilise des cytokines. Une cytokine est habituellement un facteur de croissance ou un facteur qui pousse les cellules à se transformer (en général à devenir matures). Si une cellule T veut alerter d'autres cellules immunitaires de la présence d'un corps étranger, elle va émettre une

cytokine. Les cellules qui possèdent un récepteur propre à cette cytokine vont recevoir le message et répondre en conséquence. Tout ce processus correspond à la sélection clonale.

*Tu m'as déjà parlé des mécanismes inflammatoire mais peux tu m'expliquer rapidement l'immunité cellulaire, s'il-te-plait.*

Eh bien, quand tu attrapes la grippe, cette maladie est causée par un virus. Les virus vivent à l'intérieur des cellules humaines et les anticorps n'ont donc aucun effet contre les cellules infectées par des virus. Il faut donc que j'utilise d'autres cellules comme les lymphocytes T cytotoxiques (Tc) (cf. figure 5.9) ou les cellules tueuses naturelles (cellules NK). Elles ont la capacité de tuer les cellules infectées par des virus. Les Tc spécifiques de la grippe vont se mettre à la recherche des cellules infectées par la grippe et les tuer, par exemple.



© Dennis Kunkel Microscopy, Inc.

FIG. 5.9 – Lymphocyte T attaquant une tumeur.

*Bon je vais te quitter, merci pour toutes ces informations. Je vais maintenant m'attaquer à ta modélisation pour mieux comprendre ta dynamique.*

Tu veux faire quoi ? Me modéliser et me simuler, alors que je ne t'ai pas encore livré tous mes secrets !

*C'est vrai, le modèle sera bien imparfait, mais ce qui m'intéresse surtout ce sont tes propriétés et la métaphore que tu m'offres. Je sais que tu sera toujours là, à bientôt.*

### 5.3.1 Les différents modèles

Un certain nombre de modèles sont proposés dans la littérature pour représenter le fonctionnement du système immunitaire. Ces modèles tentent d'expliquer en particulier

comment se déclenche la réaction du système immunitaire ainsi que la mémorisation. En effet pourquoi tel ou tel élément est perçu comme un antigène et pourquoi ce n'est pas le cas de nos propres cellules? Comment expliquer la permanence d'anticorps spécifiques? Plusieurs réponses sont possibles : persistance d'une production en faible quantité de l'antigène; création de lymphocytes B ou T vivant plusieurs années ou encore auto-entretien des anticorps dans un réseau autopoïétique *etc.* Voilà le type de questions auxquelles sont amenés à répondre les immunologistes.

Actuellement trois modèles se dégagent en particulier :

1. La théorie du soi et du non-soi ;
2. La théorie du danger ;
3. La théorie du réseau idiotypique.

Même si nous allons les présenter indépendamment, ils ne sont pas obligatoirement en opposition.

### **Le modèle du soi et du non-soi**

Le principe du modèle du soi et du non-soi a été formulé par [Burnet and Fenner, 1941]. Selon eux un organisme déclenche une réaction immunitaire contre toute entité qui lui est étrangère (non-soi), alors qu'il tolère toute entité qui lui est propre (soi). Tout ce qui déroge à ce principe est considéré comme une exception, par définition rare.

Un phénomène de sélection des lymphocytes T [Kappler et al., 1987], s'effectue donc au cours de leur différenciation dans le thymus ce qui a pour effet de limiter la production de lymphocytes T auto-réactifs. Seuls des lymphocytes pas ou faiblement auto-réactifs sont libérés dans la circulation (ces lymphocytes sont susceptibles de reconnaître avec une plus forte affinité des antigènes étrangers). Plusieurs millions de nouveaux lymphocytes sont produits chaque jour, mais près de la moitié sont détruits au cours du processus d'éducation thymique. Avec ce mécanisme de sélection négative les seuls lymphocytes T subsistant sont ceux qui reconnaissent le non-soi et des éléments comme l'eau, la nourriture les bactéries du système digestif . . .

Le modèle du soi et du non-soi est largement contesté pour plusieurs raisons. Le terme «soi» se révèle, à l'analyse, particulièrement équivoque et imprécis. Le soi immunitaire oscille suivant les auteurs entre quatre définitions : l'organisme dans son ensemble, le génome de l'individu, l'ensemble des peptides présentés aux immunocytes lors de leur maturation et, tautologie, ce qui ne déclenche pas de réaction immunitaire. De plus, les données expérimentales semblent infirmer cette hypothèse, plusieurs équipes ont montré, depuis les années 90, que les lymphocytes T ne survivent lors de la sélection lymphocytaire que s'ils réagissent faiblement au soi (et non s'ils n'y réagissent pas du tout), et qu'ils ne survivent ultérieurement dans l'organisme que s'ils sont continûment stimulés par des constituants du soi [Freitas and Rocha, 1999]. Ajoutons à cela les cellules T régulatrices qui régulent l'intensité d'autres cellules immunitaires [Chatenoud et al., 2001], et tout ce qui touche à la tolérance immunitaire [Hooper and Gordon, 2001], ces derniers points étant en contradiction avec la théorie (du soi et non-soi).

## La théorie du danger

Selon [Matzinger, 1998] les pathogènes ne seraient pas eux-mêmes détectés mais plutôt les dégâts qu'ils induisent chez l'hôte, comme par exemple la nécrose des cellules. La réponse immune est provoquée par tous les agents susceptibles d'entraîner des destructions tissulaires nécrotiques et inflammatoires. Ce n'est donc plus le caractère étranger d'un constituant qui déclenche la réponse immunitaire, mais sa capacité à provoquer une mort cellulaire anormale. En revanche, si les cellules meurent par apoptose et sont phagocytées par les macrophages, il n'y aura pas de réponse immune dirigée contre elles. Selon cette hypothèse, le système immunitaire réagit donc à ce qui est dangereux pour l'organisme. Il est certain que du point de vue évolutif, être capable d'identifier une agression dangereuse pour l'organisme est plus important que de faire la distinction entre le soi et le non-soi. La question qui se pose est quels signaux et comment sont-ils transmis? Matzinger attribue un rôle essentiel à l'immunité innée. Elle suggère qu'une réponse innée «primitive», appartenant aux tissus, a précédé le système immunitaire inné et adaptatif et que, au cours de l'évolution, les tissus ont acquis la capacité d'envoyer des signaux de détresse s'ils sont gravement altérés. Ces derniers appartiennent à deux catégories : les signaux prêts à l'emploi et les signaux inductibles. L'intérêt du premier groupe est de permettre à une cellule qui meurt d'envoyer instantanément un signal d'alarme. La seconde catégorie correspond à des substances synthétisées par les cellules soumises à des agressions (irradiation, chaleur, infection).

## Le réseau idiotypique

Cette théorie a été initiée par les travaux de [Jerne, 1974]. Il propose une interprétation du système immunitaire comme un système auto-centré<sup>46</sup> basé sur les interactions entre les différents constituants (lymphocytes, macrophages, . . .), les communications s'effectuant par l'intermédiaire des interleukines [Tauber, 2000]. Avec ce modèle, on s'écarte ainsi du modèle où les anticorps sont avant tout une réponse antagoniste. Selon cette théorie, les anticorps d'un individu, en formant un véritable réseau, interagissent entre eux de façon permanente. Les éléments du système immunitaire réagissent prioritairement soit entre-eux avec par exemple les cellules T, soit aux constituants de l'organisme ceci sans déclencher de réponse immunitaire effectrice, sauf dans le cas des maladies auto-immunes. La réaction immunitaire fait suite alors à une perturbation du système et ce n'est pas la réponse à l'intrusion d'une entité relevant du «non-soi».

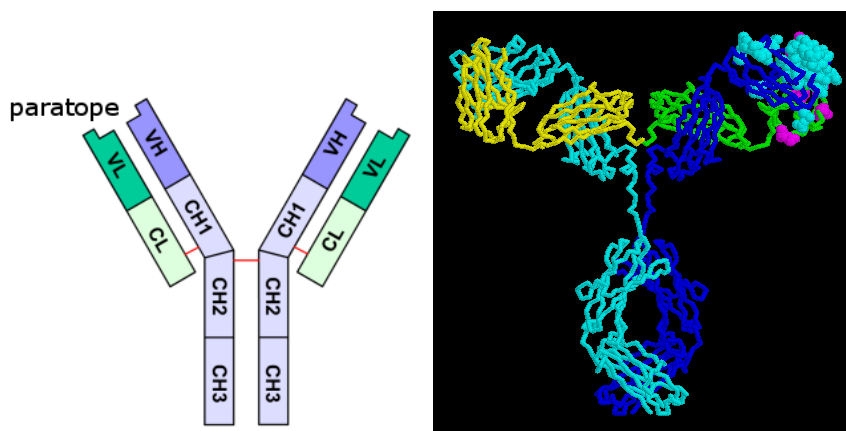
Pour bien comprendre le fonctionnement du réseau idiotypique, il nous faut maintenant rentrer un peu plus dans les détails. Ainsi dans le cas d'antigènes protéiques, on nomme épitope ou déterminant antigénique la partie de l'antigène reconnue par un anticorps ou un récepteur lymphocytaire. Un même antigène peut comporter plusieurs épitopes (identiques ou différents) et ainsi provoquer une réponse immunitaire variée. Il existe des épitopes séquentiels, correspondant à une séquence d'acides aminés, et des épitopes conformationnels, liés à la structure de la protéine et donc sensibles à la dénaturation. La reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes dépend de la nature de l'épitope. Les

---

<sup>46</sup>*idios.*

lymphocytes B se lient directement aux épitopes conformationnels grâce aux immunoglobulines de leur membrane. Les lymphocytes T eux reconnaissent les épitopes séquentiels présentés par les cellules présentatrices d'antigène. Le réseau va donc être constitué par les lymphocytes B.

Les anticorps sont formés de 4 chaînes polypeptidiques : 2 chaînes lourdes (H pour heavy, en violet sur la figure 5.10(a)) et 2 chaînes légères (L pour light, en vert) qui sont reliées entre elles par un nombre variable de ponts disulfures (en rouge) assurant une flexibilité de la molécule. Ces chaînes forment une structure en Y et sont constituées de domaines globulaires de 110 acides aminés environ. Chaque molécule est un dimère symétrique en forme de «Y». Les deux moitiés d'une immunoglobuline (anticorps) sont identiques.



(a) Schéma d'un anticorps. D'après (b) Structure moléculaire d'un anticorps  
<http://fr.wikipedia.org/wiki/Anticorps>  
 Image:Anticorps.png (consulté le 5/10/2006).

FIG. 5.10 – Anticorps

Les domaines constants sont caractérisés par une séquence en acides aminés très proche d'un anticorps à l'autre. Chaque chaîne légère en possède un exemplaire noté CL. Les chaînes lourdes comportent, selon la classe d'anticorps, trois ou quatre domaines constants CH1, CH2, CH3 et CH4. Les domaines constants ne sont pas impliqués dans la reconnaissance de l'antigène, mais interviennent dans l'activation du système du complément. Ils possèdent également des sites de liaison aux cellules immunitaires. Un antigène possède quatre domaines variables situés aux extrémités des deux «bras». L'association entre un domaine variable porté par une chaîne lourde (VH) et le domaine variable adjacent porté par une chaîne légère (VL) constitue le paratope, site de reconnaissance de l'antigène. Ainsi, une molécule d'immunoglobuline possède deux sites de liaison à l'antigène, un au bout de chaque bras. Ces deux sites sont identiques, d'où la possibilité de lier deux molécules d'antigène par anticorps. Les anticorps et antigènes possèdent donc des sites de reconnaissance moléculaire, paratope et épitope respectivement. Un anticorps réagit spécifiquement avec un antigène complémentaire en formant un complexe  $Ab - Ag$ .



En 1963, H. Kunkel et J. Oudin [Oudin and Michel, 1963] observèrent indépendamment que des anticorps obtenus chez un premier animal et injectés à un second animal provoquaient chez ce dernier la formation d’anti-anticorps comme si les premiers anticorps se comportaient comme des antigènes. Ils proposèrent d’appeler idiotype l’ensemble des déterminants antigéniques d’un anticorps. Tout anticorps porte donc un idiotype, y compris les anti-anticorps. Ces anti-anticorps se comportent donc eux-mêmes comme des antigènes, provoquant la formation d’anti-anti-anticorps. S’il existe la moindre boucle rétroactive limitant la production excessive d’un anticorps, cette rétroaction doit jouer aussi sur les anticorps anti-idiotypiques. N. Jerne fit alors l’hypothèse qu’il y avait là un mécanisme puissant d’auto-régulation, d’autant plus puissant que les lymphocytes sont porteurs en surface des mêmes idiotypes que les anticorps ; à l’auto-régulation des anticorps, s’associe une autorégulation de la prolifération des lymphocytes. On se trouve dans la situation d’un réseau d’interactions avec auto-régulation :

- la formation spontanée des anticorps débute tôt durant le développement embryologique, avec l’apparition des lymphocytes.
- anticorps et lymphocytes étant porteurs d’idiotypes provoquent immédiatement la formation d’anticorps anti-idiotypiques qui freinent la production des premiers anticorps. Mais ce freinage lui-même et la formation d’anticorps anti-anti-idiotypiques limite la production des anti-idiotypes et les premiers anticorps ne disparaissent pas totalement.
- il s’établit donc spontanément un réseau d’interactions qui assure le renouvellement à minima de tous les anticorps formés.

Le système immunitaire dans cette approche est vu comme un système auto-organisé alors que dans la théorie du soi et du non-soi il n’est vu que comme un système «fermé» à l’extérieur. En effet, on considère dans cette hypothèse qu’après une brève période embryonnaire et éventuellement post-natale, le système immunitaire est défini et réagit à tout ce qui est étranger.

Nous n’avons pas compétence néanmoins pour trancher, mais dans ce qui suit nous proposons une modélisation du système immunitaire s’appuyant sur le modèle de Jerne, qui reprend en partie les travaux de [Stewart and Varela, 1994]. Notre motivation est essentiellement d’étudier le modèle pour mettre en évidence ses propriétés, en particulier sa criticalité auto-organisée et éventuellement par la suite l’utiliser en tant que métaphore dans des approches de type systèmes immunitaires artificiels. Néanmoins l’étude du modèle peut éventuellement aider à mieux comprendre la biologie.

### 5.3.2 Simulation d’un réseau idiotypique

Plusieurs propositions [Farmer et al., 1986, Carneiro and Stewart, 1995] ont déjà été faites pour modéliser le système immunitaire et en particulier les interactions entre les différentes cellules. Les travaux de Farmer *et al* prennent en compte la description faite par [Jerne, 1974] et mettent en évidence les mécanismes de mémorisation, ceux de Carneiro et Stewart sont par contre plutôt orientés vers la notion du soi et du non-soi. C’est donc la direction des premiers que nous avons choisi pour construire notre simulation.

La stimulation d'un lymphocyte B dépend donc des interactions, avec les autres lymphocytes du réseau et les antigènes et elle prend un compte un facteur de mortalité. Le niveau de stimulation permet de savoir si la cellule survit ou non.

$stimulation = c[(anticorps\ reconnus) - (on\ me\ reconnaît) + (antigène\ reconnu)] - (mort)$

$$stimulation = c \left[ \sum_{j=1}^N m_{ji} x_i x_j - k_1 \sum_{j=1}^N m_{ji} x_i x_j + \sum_{j=1}^n m_{ji} x_i y_j \right] - k_2 x_i \quad (5.1)$$

Dans laquelle :

- c est un taux constant
- N est le nombre d'anticorps, n le nombre d'antigènes.
- $x_i, x_j$  est la concentration respective des anticorps i et j
- $y_j$  est la concentration en antigènes j
- $k_1$  est une constante de l'effet de suppression,  $k_2$  est le taux de mortalité.
- $m_{ij}$  est la fonction d'affinité entre un anticorps i et une autre entité j.

Le réseau idiotypique est projeté dans un espace de forme (cf. figure 5.11). Dans un espace de forme, une dimension donnée correspond à une propriété stéréochimique caractéristique d'un site de combinaison épitope-paratope. Cela permet d'avoir une reconnaissance qui se fait à l'aide d'un voisinage propre à chaque anticorps, lorsqu'un antigène se trouve dans ce voisinage, il est reconnu. L'affinité est alors inversement proportionnelle à la distance. Un anticorps est également recruté par le réseau si sa stimulation appartient à un intervalle donné.

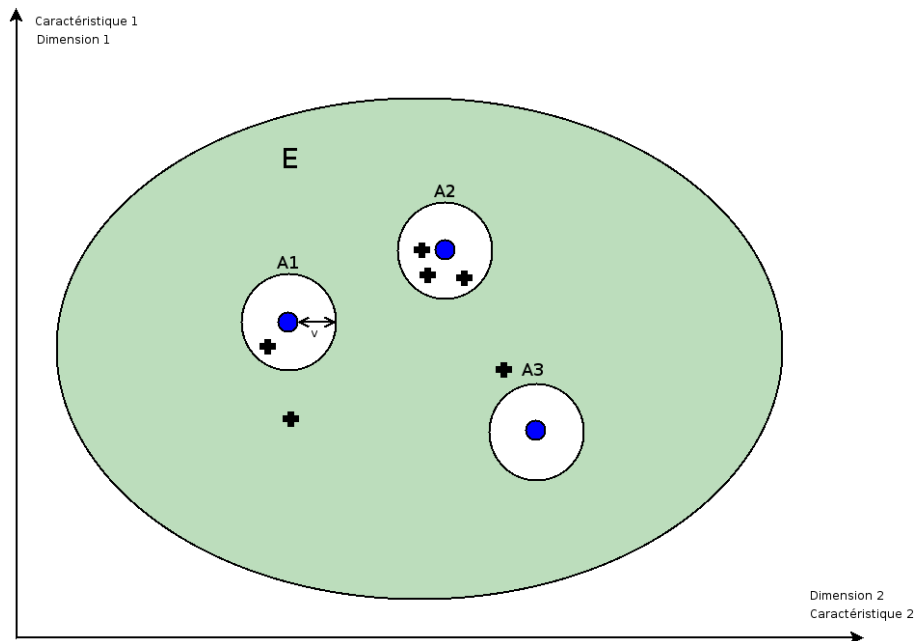


FIG. 5.11 – Espace de forme à deux dimensions

### 5.3.3 Principes généraux du modèle

Dans des travaux [Stewart and Varela, 1994] montrent certaines qualités cognitives du réseau idiotypique. Pour cela, ils ont réalisé une simulation informatique et proposent un modèle que nous avons repris et complété.

Leur modèle utilise un espace de formes représentant les  $p$  paramètres stéréochimiques de chaque molécule. Ces  $p$  paramètres impliquent un espace à  $p$  dimensions dont chaque coordonnée correspond à un paramètre. Dans la simulation du système immunitaire, ces paramètres correspondent au codage de chaque site actif des immunoglobulines. Dans cet espace, deux immunoglobulines semblables sont très proches. D'un autre côté, des immunoglobulines en interactions (affinités entre leurs sites chimiques) seront représentées par des points de l'espace proches mais appartenant à des plans différents. Les interactions ou affinités ne pouvant se faire que de plan à plan. Ces affinités sont définies comme suit :

$$m_{ij} = e^{-d_{ij}^2} \quad (5.2)$$

$m_{ij}$  est l'affinité et  $d_{ij}$  la distance dans l'espace de forme. La distance utilisée est la distance euclidienne, mais une distance de type Manhattan peut également être considérée. Dans ce modèle, les clones sont soit présents soit absents, il n'y a pas de prolifération ni d'expansion clonale. Chaque lymphocyte présent dans le système subit un champ qui correspond à la somme des affinités du plan opposé. Pour un plan  $p$  donné :

$$h_i = \sum_{k=1, k \neq p}^{P-1} \sum_{j=1}^{N_k-1} m_{ij} \quad (5.3)$$

$h_i$  est la stimulation reçue par l'anticorps  $i$  qui appartient au plan  $p$ ,  $P$  est le nombre de plans et  $N_k$  le nombre d'anticorps pour un plan  $k$ .

On considère les différents plans comme des tores. La simulation est initialisée en introduisant au centre d'un plan choisi aléatoirement un anticorps, ensuite d'autres anticorps sont présentés au recrutement et sont introduits dans le système si la *stimulation* appartient à la fenêtre de recrutement fixée. Cette phase de développement est détaillée dans l'algorithme 5.1 qui se termine si le système devient stable.

Certains systèmes s'effondrent parfois suite à la disparition d'un anticorps en particulier celui qui subit la plus forte stimulation. Pour offrir de la liberté au système tous les plans et toutes les positions sont choisies aléatoirement.

Suivant la valeur des bornes le système présente différentes caractéristiques :

- N'importe quelle configuration initiale conduit à un état homogène. Le réseau ne se maintient pas et disparaît ou bien les lymphocytes remplissent l'espace de façon aléatoire sans organisation apparente (cf. figure 5.12).
- Des structures périodiques émergent (cf. figure 5.13).
- Le système présente de l'auto-organisation (cf. figure 5.14). Tout d'abord la population de lymphocytes augmente de façon peu organisée et l'organisation croît au fur et à mesure de l'introduction des lymphocytes jusqu'à devenir stable et robuste face à l'introduction des antigènes.
- Le système est auto-organisé mais présente en plus une criticalité auto-organisée caractérisée par des avalanches de tailles variables (cf. figure 5.15). Elles se pro-

**Algorithme 5.1** : Principe du développement

```

début
  Introduction du premier lymphocyte ;
  Évolution ← VRAI ;
  tant que Évolution faire
    Évolution ← recrutementLymphocyte();
    /* cf. algo. 5.2 */
    Calculer les interactions des lymphocytes dans les différents plans ;
    Suppression (éventuelle) d'un lymphocyte dont la stimulation n'appartient
    pas à la fenêtre de recrutement ;
    /* On propage la perturbation */
    tant que il y a suppression d'un lymphocyte faire
      Calculer les interactions des lymphocytes dans les différents plans ;
      Suppression (éventuelle) d'un lymphocyte dont la stimulation
      n'appartient pas à la fenêtre de recrutement ;
  fin

```

**Algorithme 5.2** : Mécanisme de recrutement : **recrutementLymphocyte()**

```

tant que il existe des candidats faire
  Sélectionner aléatoirement un lymphocyte dans la population de candidats ;
  Sélectionner aléatoirement un plan ;
  tant que il existe un plan opposé faire
    Calculer les interactions du lymphocyte avec chaque plan opposé ;
    si il peut être recruté alors
      insérer l'anticorps dans le système;
      retourner VRAI ;
    fin
  Sélectionner aléatoirement un nouveau plan opposé ;
fin
  Sélectionner aléatoirement un nouveau candidat ;
fin
retourner FAUX ;

```

duisent durant la phase de développement, mais également lors de l'introduction des antigènes.

La figure 5.14 montre un développement présentant de l'auto-organisation dans un espace de forme de dimension deux. Chaque couleur représente un plan complémentaire, il y en a ici quatre. Au début, le système se développe à partir du centre du plan et devient stable à l'itération 898. La figure 5.16 montre l'évolution du nombre de lymphocytes par plan et la population globale pour le précédent exemple.

Les systèmes critiques auto-organisés [Bak et al., 1987, Bak et al., 1988] modélisent une situation dans laquelle des contraintes sont accumulées localement jusqu'à un point de rupture : la relaxation de la contrainte induit alors en général un phénomène de réaction

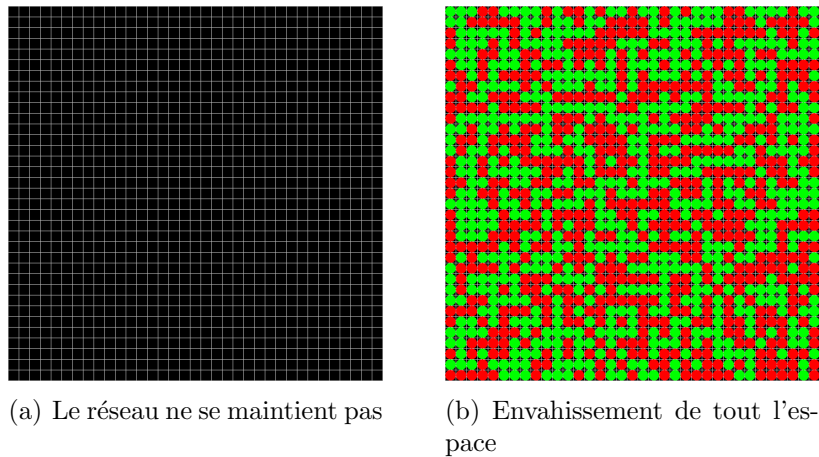


FIG. 5.12 – Conditions extrêmes de développement du réseau idiotypique.

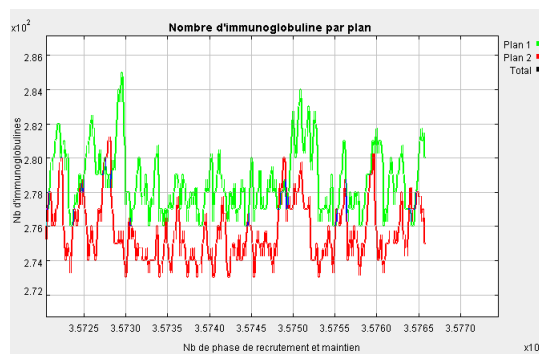
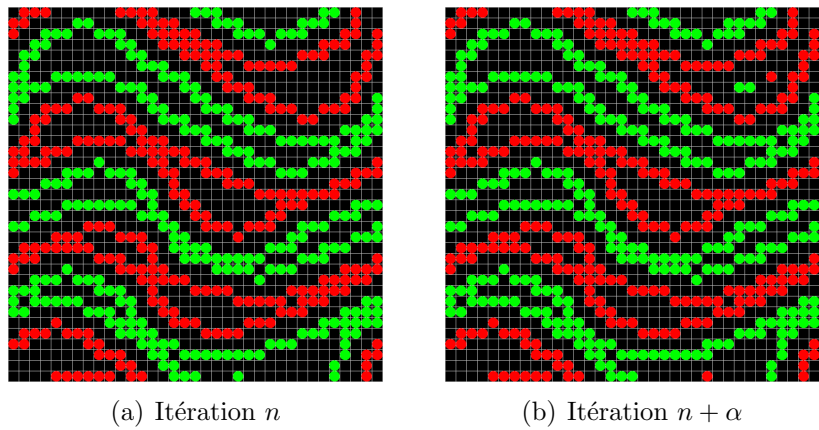


FIG. 5.13 – Configuration stable mais oscillante du réseau idiotypique.

en chaîne ou avalanche qui se propage sur une échelle plus ou moins grande. Par ailleurs, moyennant que les contraintes soient appliquées sur une échelle de temps suffisamment lente, on observe que la taille des avalanches est statistiquement distribuée selon une loi de puissance tronquée. Le point de rupture est un point critique comme ceux que l'on observe

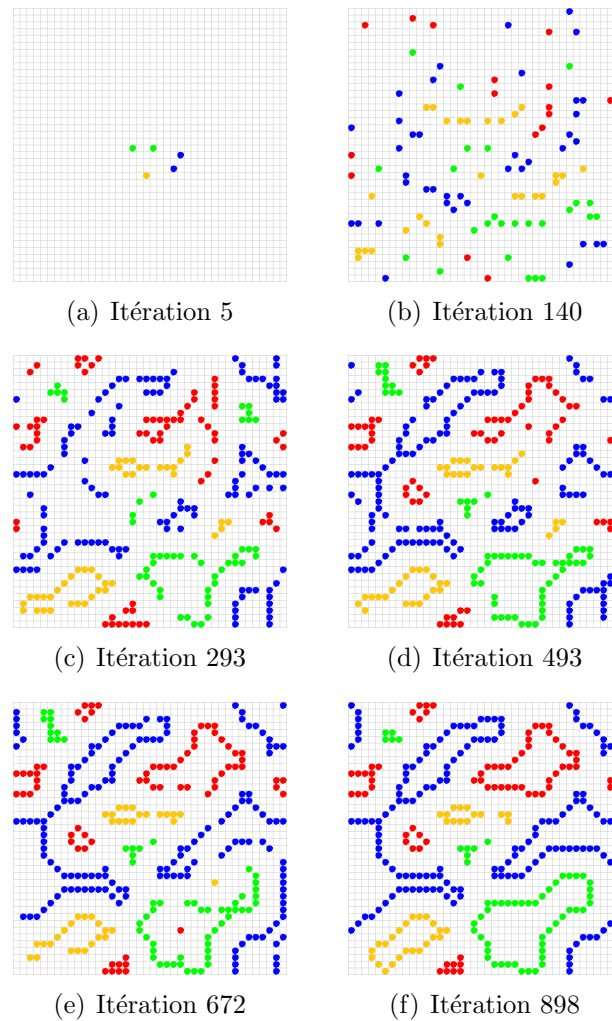


FIG. 5.14 – Développement d'un réseau idiotypique avec auto-organisation.

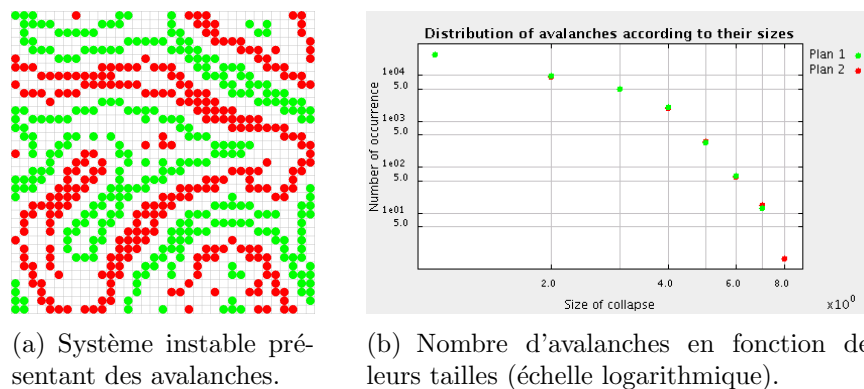


FIG. 5.15 – Criticalité auto-organisée d'un réseau idiotypique.

dans les systèmes critiques avec changement de phases, mais contrairement à ces derniers ceci n'est pas obtenu avec un paramètre de contrôle mais un effet de l'auto-organisation. Le résultat que nous présentons (figure 5.15), n'est certes pas une loi de puissance mais

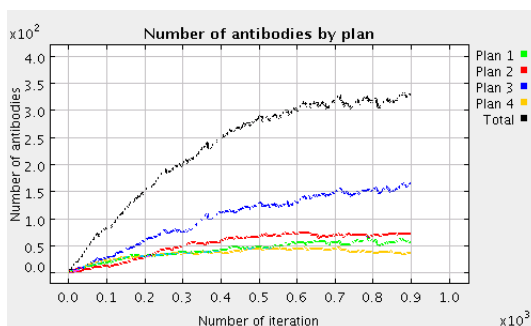


FIG. 5.16 – Évolution du nombre de lymphocytes pour chacun des plans durant le développement

bien une distribution en fonction de la taille des avalanches.

### Introduction d'antigènes

On introduit dans le système un antigène ou plusieurs antigènes. Ils ne subissent pas la phase de maintien ou de recrutement. L'introduction modifie les champs et change les stimulations des lymphocytes voisins et influence donc localement la configuration du réseau. Un autre aspect est que plus l'exposition de l'antigène est longue plus le système est modifiée et réciproquement peu d'exposition modifie faiblement la configuration. La durée d'exposition correspond au nombre d'itérations. La mémorisation s'effectue donc en fonction de l'exposition et se traduit par une déformation du réseau.

### Classification

Quand on étudie le développement de la simulation du réseau idiotypique, il est difficile de ne pas faire le parallèle avec les automates cellulaires. Le modèle est en effet très proche des automates cellulaires continus. On peut dégager plusieurs classes [Wolfram, 1984] qui dépendent ici de la fenêtre de recrutement. Notre propos n'est pas de proposer une nouvelle classification, néanmoins il nous semble intéressant de mettre en évidence l'influence des bornes en particulier sur l'existence ou non d'auto-organisation. On recherche donc :

- Les systèmes ne se développant pas ;
- Les systèmes se développant mais qui ne se maintiennent pas ;
- Les systèmes se développant et qui se maintiennent, autrement dit auto-organisés.

Tout d'abord on constate que le nombre de plans et la taille n'ont pas d'influence sur les formes émergentes pour des bornes identiques ( $b_{min} = 36.10^{-9}$ ,  $b_{max} = 36.10^{-8}$ ) comme le montre la figure 5.17.

Nous avons tracé des cartes de comportements afin de déterminer les bornes pour lesquelles un réseau auto-organisé apparaît. Le bleu correspond aux systèmes qui ne se maintiennent pas, le vert représente les systèmes qui se maintiennent et le noir les systèmes qui ne se développent pas, ceci pour un nombre de plans et une taille donnés. L'inten-

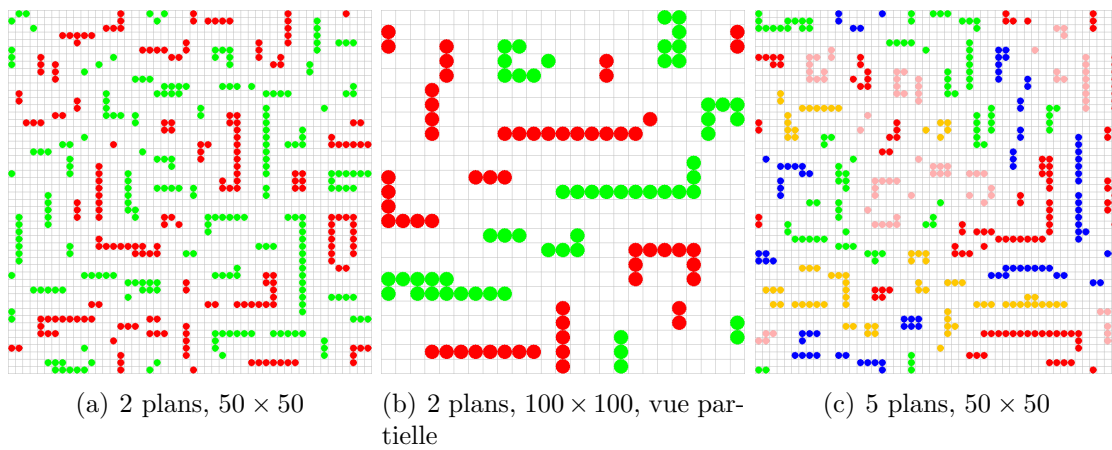


FIG. 5.17 – Morphologies très voisines avec les mêmes bornes.

sité<sup>47</sup> représente la vitesse de convergence vers l'état donné en fonction de la couleur. Les résultats sont lissés par plusieurs simulations.

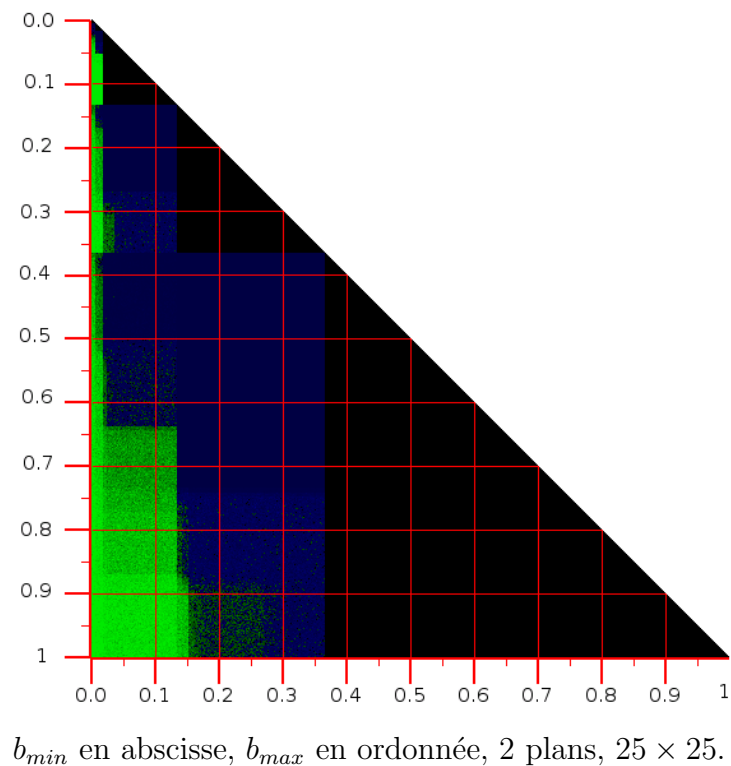


FIG. 5.18 – Carte de comportement  $b_{min}, b_{max} \in [0, 1]$ .

<sup>47</sup>Si cette représentation peut sembler adaptée à une visualisation sur écran durant les simulations, il n'en est pas de même sur un document ...



## 5.4 Épidémiologie et résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est la capacité d'un micro-organisme à résister aux effets des antibiotiques. Elle se développe par mutation ou échanges de gènes de résistances entre les bactéries. Si une bactérie est porteuse de plusieurs gènes de résistance pour différents antibiotiques, elle est alors multirésistante. La résistance aux antibiotiques est la conséquence de l'évolution par sélection naturelle. L'action de l'antibiotique exerce une pression sélective dans l'environnement ; les bactéries présentant une mutation leur permettant de survivre continuent de se reproduire. Elles transmettent à leur descendance leur gène de résistance et donnent une génération de bactérie pleinement résistante. C'est donc réellement un problème de santé publique car à peine cinquante ans après la découverte des antibiotiques nous en avons rendu certains inopérants face à certaines bactéries.

Les bactéries résistantes sont particulièrement présentes dans les problèmes des infections nosocomiales. Notre travail a consisté à proposer et étudier un modèle de contamination et de transmission des caractères de résistance au sein d'un hôpital. Avant d'exposer le modèle et les résultats nous allons tout d'abord expliquer les mécanismes de transmission de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries.

### 5.4.1 Mécanismes de résistance

Il faut tout d'abord bien distinguer la résistance naturelle ou intrinsèque et la résistance acquise. La première est présente dans toutes les souches de l'espèce considérée et préexiste à l'usage des antibiotiques. Elle constitue une caractéristique propre à l'espèce et délimite le spectre d'activité des antibiotiques. En revanche, la résistance acquise n'est présente que chez quelques souches d'une espèce et elle est le résultat d'une forme d'apprentissage chez les bactéries.

La question qui se pose est donc comment les bactéries ont-elles appris à résister à des antibiotiques ? Nous l'avons déjà évoqué, c'est par l'intermédiaire d'un mécanisme de pression/sélection qui est le résultat en particulier de l'abus des antibiotiques dans le secteur médical mais aussi des patients qui interrompent leur traitement et de l'utilisation d'antibiotiques dans la nourriture animale.

Comme tous les autres êtres vivants les bactéries s'adaptent aux modifications de leur environnement et les bactéries présentent deux formes de matériel génétique : les chromosomes et les plasmides. La résistance va s'exprimer par leurs intermédiaires.

La première forme de résistance peut être le résultat d'une mutation qui survient sur le chromosome bactérien, dans ce cas, la résistance est transmise uniquement à la descendance, on parle de transmission verticale. La mutation confère un caractère de résistance vis-à-vis d'un antibiotique donné. Les bactéries sensibles meurent, la bactérie résistante survit et donne des clones résistants. Cette forme est rare car peu probable, c'est de l'ordre de une sur 10 à 100 millions de multiplications. Ce taux extrêmement faible rend d'autant plus impossible la multirésistance par cette cause. Par exemple, si l'on considère une bactérie résistante à quatre antibiotiques et qu'une mutation apparaît tout les  $10^6$  réplifications, il faut la bagatelle de  $10^{24}$  duplications pour obtenir les quatre mutations simultanément !

Concernant la résistance d'origine extrachromosomique, la bactérie acquiert une information génétique provenant d'une autre bactérie déjà résistante. Dans ce cas, la résistance se transmet aussi d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) et d'une espèce à l'autre.

Le mécanisme le plus probable se fait par l'intermédiaire des plasmides. Ce sont des éléments génétiques accessoires formés de doubles brins d'ADN, refermés sur eux-mêmes en cercle de petite taille et capable de se dupliquer seuls. Il peut y avoir éventuellement plusieurs milliers de copies d'un plasmide dans une bactérie. Ces plasmides peuvent porter entre trois et trois cents gènes supplémentaires. Les informations portées par les plasmides offrent au micro-organisme des fonctionnalités nouvelles qui ne sont pas dans son répertoire chromosomique, par exemple l'adhérence au tractus gastro-intestinal mais aussi malheureusement la résistance aux antibiotiques. Le procédé utilisé est une conjugaison. Un plasmide portant un facteur de résistance est transféré à une bactérie sensible. L'acquisition de ce plasmide confère la résistance. La conjugaison mérite d'être décrite car c'est un phénomène étonnant. La bactérie qui contient le plasmide développe un filament protéique, le pilus, qui assure la liaison avec une autre bactérie. Une fois le contact établi le pilus rapproche les deux bactéries jusqu'à ce qu'elles se touchent. Le micro-organisme donneur duplique ses plasmides et transmet ses copies à la seconde. Certains plasmides ne sont pas transférables et vont utiliser des plasmides transférables comme des vecteurs. Je ne peux résister à la tentation de décrire une autre forme de transmission des plasmides, car comme dans le cas des fourmis elle va mettre en jeu des phéromones. Une des bactéries produit une phéromone qui attire une autre bactérie, une fois en contact il semblerait qu'il y ait fusion des membranes et libre circulation des éléments cellulaires, dont les plasmides. La phéromone attire des bactéries de la même famille, mais également d'autres bactéries sensibles aux phéromones. C'est le cas des entérocoques, des streptocoques mais aussi des staphylocoques. Il est très étonnant de constater que ce système de reproduction ou plus exactement favorisant la reproduction soit présent aussi bien chez les insectes, les poissons, les oiseaux et les mammifères.

Les virus bactériophages peuvent également intervenir dans la transmission de gènes de résistance, c'est le mécanisme de transduction. Les phages infectent uniquement les bactéries qui possèdent un site sur lequel ils peuvent s'accrocher. Une fois cette liaison faite, ils injectent leur ADN dans la bactérie. Soit l'ADN se multiplie et tue la bactérie, soit il trouve un emplacement sur le chromosome et il pourra ensuite emporter un morceau de chromosome lorsqu'il se déplacera pour se reproduire. Le bactériophage transmet alors à une autre bactérie un fragment d'ADN de la bactérie qui l'hébergeait précédemment.

Le transfert de gène s'effectue également à partir d'ADN libre qui provient d'une bactérie morte, il s'agit de la transformation. La bactérie «récupère» un morceau d'ADN nu et l'intègre à son ADN.

Le dernier mécanisme (connu) met en œuvre les transposons (gènes sauteurs) qui sont des morceaux d'ADN plus petit que les plasmides et qui peuvent être porteurs d'un gène de résistance. Ces transposons sont capables de passer d'un plasmide à un autre, d'un plasmide à un chromosome ou l'inverse.

### 5.4.2 Le modèle

Les infections nosocomiales causées par des agents pathogènes qui sont résistants aux antibiotiques est un problème important de santé publique, en particulier aux États-Unis mais aussi en France. Nous avons donc commencé un travail avec Glen Webb du département de mathématiques de l'université de Vanderbilt, Shigui Ruan de l'université de Miami, Erika D'agata du Beth Israël Deaconness Medical Center de l'université d'Harvard et Pierre Magal du laboratoire de mathématiques du Havre sur ce problème. Pour cela nous avons développé un modèle individus centré basé sur des contacts entre le personnel hospitalier et les malades et intégrant des paramètres quantifiables et mesurables dans le milieu hospitalier. Dans ce modèle le personnel de santé est contaminé par les patients et l'infection des patients se fait par l'intermédiaire de ce même personnel. Nous modélisons également l'évolution de la maladie chez les malades en prenant en compte à la fois la souche non résistante des bactéries, la souche résistante et le traitement antibiotique. Le modèle démontre que plus tôt le traitement antibiotique débute et plus on réduit sa durée plus cela minimise la diffusion de souches résistantes dans le milieu hospitalier (cf. figure 5.23).

Environ 5 à 10% des malades admis aux Etats-Unis développeront une infection liée directement à leur hospitalisation. Ces infections provoquent plus de 90000 décès par an aux USA. On estime que 70% des agents pathogènes en cause sont résistants à un ou plusieurs antimicrobiens [Burke, 2003]. En France, même si les chiffres ne sont pas aussi importants, ils restent non négligeables. Dans [Vasselle, 2006] on trouve les chiffres suivants : les maladies nosocomiales augmentent par 3 les risques de décès à l'hôpital, globalement les maladies nosocomiales sont la cause (unique) de 6,6% des décès durant des courtes hospitalisations. Cela représente environ 9000 morts par an et parmi ces 9000, 4200 avaient un pronostic favorable. Ces chiffres démontrent, si besoin en était, que comparés aux infections dont l'agent pathogène n'est pas résistants, celles dues à une souche résistante augmentent le taux de mortalité, nécessitent des traitements avec des antibiotiques plus toxiques et plus chers et prolongent la durée de l'hospitalisation [Holmberg et al., 1987].

Même si une politique de prévention a été le plus souvent mise en place au niveau des pays riches, il y a encore de fréquentes épidémies causées par les bactéries résistantes dans les hôpitaux [Farr, 2001, Palumbi, 2001]. Ce problème est sans doute dû à une connaissance incomplète du mécanisme de transmission des souches résistantes qui est complexe et qui nécessite de prendre en compte un grand nombre de paramètres dynamiques et interdépendants et leurs interactions qui concernent à la fois les patients mais aussi le personnel de santé. La pression exercée par les antibiotiques doit également être considérée pour bien comprendre les facteurs favorisant la propagation des infections car elle intervient de façon majeure dans l'émergence de la résistance.

Un certain nombre de modèles mathématiques ont été proposés pour, en particulier, modéliser la dynamique de la transmission des bactéries résistantes [Austin et al., 1999, Bergstrom et al., 2004, Casey and Pichichero, 2005, Webb et al., 2005]. Ces modèles en général agrègent les patients et le personnel de soin (Health Care Workers HCW) à l'aide de compartiments comme patients infectés ou non-infectés et HCW contaminés et non contaminés. Le problème de ce type de modèles est qu'ils considèrent les compartiments homogènes et les interactions déterministes, ceci en contradiction avec la réalité

où l'«aléatoire» intervient dans les transmissions lors des interactions patients HCW [Koopman et al., 2002].

Les modèles individus centrés, à l'inverse, considèrent les patients et les HCW comme des entités/agents et permettent de prendre en compte l'hétérogénéité des patients et leurs interactions avec les HCW.

Nous avons développé un modèle individu centré (IBM, Individual Base Model) pour identifier les paramètres qui contribuent à la diffusion de la résistance aux antibiotiques au sein de l'hôpital. Un modèle analytique correspondant [?] a ensuite été établi afin d'étudier plus facilement les trajectoires. Les effets des paramètres principaux dans le modèle différentiel sont représentés par  $R_0$  défini comme le nombre moyen de cas secondaires produits par un patient infectieux. Si  $R_0 < 1$  l'épidémie s'éteint sinon elle devient endémique. Le modèle utilise deux niveaux de population :

1. Au niveau de bactéries, on considère des souches non résistantes et des souches résistantes ;
2. Au niveau des patients, les patients dits «susceptibles d'être infectés» le seront éventuellement par l'intermédiaire des HCW contaminés par un ou plusieurs patients infectés.

D'autre part puisque la pression sélective créée par les antibiotiques est la cause de l'apparition et la diffusion des souches résistantes, nous analysons spécifiquement le rôle de la thérapie antimicrobienne, en prenant en compte la durée du traitement et sa date de début.

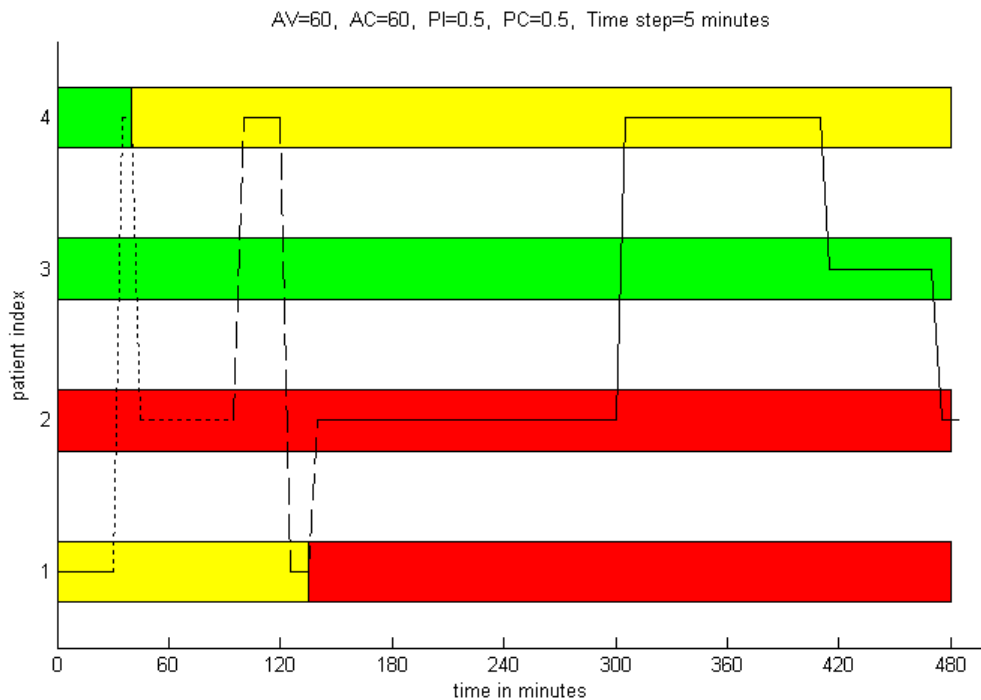
Dans le modèle individus centré nous considérons trois événements :

- L'admission et la sortie des malades ;
- L'infection des malades par les HCW ;
- La contamination des HCW par les malades.

Ces événements se produisent sur une période de plusieurs mois ou années et l'épidémie évolue jour après jour. Chaque jour est décomposé en trois quart de huit heures chacun pour les HCW. Chaque HCW débute son quart non contaminé et peut l'être durant son temps de travail. Durant un quart on utilise un pas de temps  $\Delta t$  pour délimiter le processus stochastique se produisant pendant le quart pour chaque patient et chaque HCW. Ce pas de temps fixe la durée minimale d'une visite. Les patients sont classés suivant les statuts suivants : non infecté ( $U$ ), infecté par des bactéries non résistantes ( $N$ ) ou enfin infecté par des bactéries résistantes ( $R$ ) (cf. figure 5.19). La charge bactérienne des patients infectés est calculée afin de prendre en compte l'influence du traitement sur l'état du malade et sur son infectiosité. Au niveau des patients la charge bactérienne est décomposée en deux classes :

1. Les bactéries qui ne sont pas résistantes au traitement antibiotique ( $N$ ) ;
2. Les bactéries qui sont résistantes au traitement antibiotique ( $R$ ).

La figure 5.19 illustre le processus de contamination pour un HCW qui visite quatre patients durant son temps de travail. Le HCW commence le quart non contaminé et visite le patient 1, durant cette visite il est contaminé par des bactéries non résistantes et il visite le patient 4. Durant cette visite, il contamine le malade. Les visites continuent jusqu'à la fin du quart, les contaminations des HCW par les malades et les infections chez les



Statut du patient : *vert* non infecté, *jaune* infecté uniquement par des bactéries non résistantes, *rouge* infecté au moins par des bactéries résistantes. Statut du HCW : *traits pleins* non contaminé, *pointillés* contaminé par des bactéries non résistantes, *tirets* contaminé par des bactéries résistantes.

FIG. 5.19 – Diagramme de contact pour un HCW et 4 patients durant un quart.

malades dues aux HCW contaminés sont déterminées de façon probabiliste. De la même façon la durée des visites est variable et suit une loi de probabilité exponentielle avec pour durée moyenne de visite  $A_v$ , ( $A_v = 60 \text{ min}$  sur la figure 5.19). Durant une visite un HCW peut être éventuellement contaminé par un malade infecté, le temps de contamination d'un HCW suit également une loi exponentielle, la durée moyenne de contamination est  $A_c$  ( $A_c = 60 \text{ min}$ ). Le patient visité est choisi aléatoirement en respectant le fait qu'un malade n'est visité que par un seul HCW à la fois. La probabilité de contamination d'un HCW par un patient est de  $P_C$  par visite et celle qu'un patient soit infecté par un HCW est de  $P_I$  par visite. Lorsque le pas de temps  $\Delta t$  tend vers 0, le comportement moyen du modèle individus centré approche le comportement du modèle différentiel. Les valeurs des différents paramètres sont présentés dans le tableau 5.1.

On considère un temps moyen de visite de  $A_V = 85$  minutes, ce temps maintient de façon endémique environ 10% de patients infectés par la souche résistante (cf. figure 5.23). Ce pourcentage ainsi que la durée de visite correspondent aux valeurs réelles constatées dans certaines unités de soins intensifs aux États-Unis. C'est un paramètre important, il joue un rôle important dans le modèle IBM, puisqu'il contrôle et régule le nombre de visites *ie* de contacts durant un quart. Ainsi, lorsque  $A_V$  augmente le nombre moyen de visites décroît et le nombre de contacts avec différents malades également.

Notation	Interprétation	Valeur	
$NB_p$	Nombre de patients	400*	
$NB_h$	Nombre de HCW	100*	
$A_U$	Durée moyenne de séjour pour les patients $U$	5*	jours
$A_N$	Durée moyenne de séjour pour les patients $N$	14*	jours
$A_R$	Durée moyenne de séjour pour les patients $R$	28*	jours
$A_V$	Temps moyen de visite	85	minutes
$P_C$	Probabilité de contamination lors d'une visite	0,4 <sup>†</sup>	
$P_I$	Probabilité d'infection lors d'une visite	0,06 <sup>†</sup>	
$A_C$	Temps moyen de contamination	60*	minutes

\* valeur du Beth Israel Deaconess Medical Center [D'Agata et al., 2005].

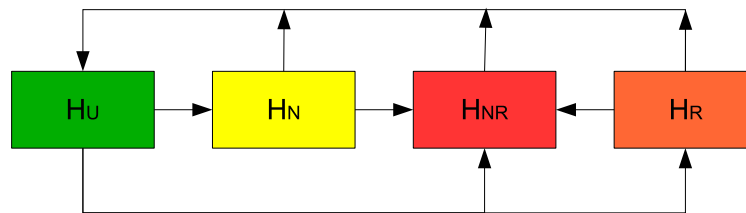
† valeur estimée pour le Cook County Hospital, Chicago [Austin et al., 1999].

TAB. 5.1 – Liste des paramètres de base du modèle IBM

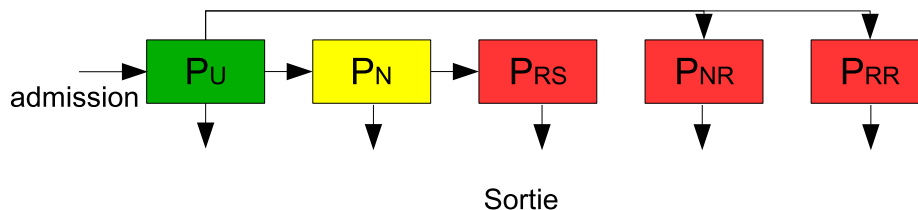
Les HCW se répartissent en quatre classes en fonction de leur état :

1. Non contaminé  $H_U$  ;
2. Contaminé uniquement par des bactéries non résistantes  $H_N$  ;
3. Contaminé à la fois par des bactéries résistantes et non résistantes  $H_{NR}$  ;
4. Contaminé uniquement par des bactéries résistantes  $H_R$ .

Les flux provenant de  $H_N$ ,  $H_{NR}$ ,  $H_R$  vers  $H_U$  surviennent lorsqu'un HCW revient dans l'état non contaminé. Les autres flux proviennent des contacts entre les HCW et les patients (cf. figure 5.20(a)).



(a) Diagramme de flux pour les HCW.



(b) Diagramme de flux pour les patients.

FIG. 5.20 – Diagrammes de flux pour les HCW et les patients.

Les patients sont divisés en cinq classes :

- Les patients non infectés, notés  $P_U$  ;
- Les patients infectés uniquement par des bactéries non résistantes, noté  $P_N$  ;
- Les patients infectés par des bactéries résistantes qui se répartissent en trois catégories :  $P_{RS}$ ,  $P_{NR}$  et  $P_{RR}$ .  $P_{RS}$  correspond aux malades «sur-infectés», c'étaient des patients qui étaient au préalable dans la classe  $P_N$  et qui sont devenus par la suite infectés.  $P_{NR}$  correspond aux malades qui étaient non infectés et qui deviennent infectés à la fois par la souche résistante et la souche non résistante.  $P_{RR}$  correspond aux malades non infectés qui le deviennent uniquement par des bactéries résistantes.

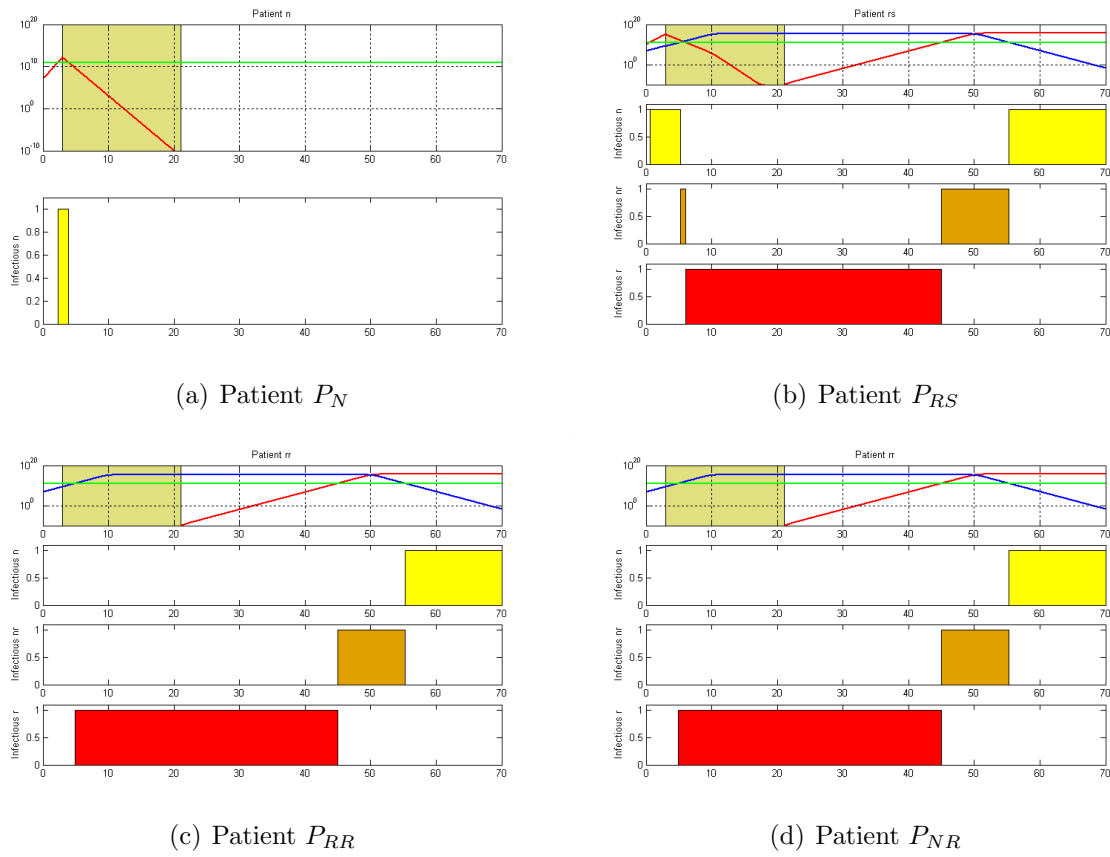
Nous utilisons le modèle proposé dans [Webb et al., 2005, D'Agata et al., 2005] qui décrit l'évolution de la charge bactérienne des malades sous traitement, cela nous permet de déterminer l'infectiosité des patients. Nous considérons, d'autre part, que la dose d'inoculation pour les patients infectés à la fois par les bactéries résistantes et les bactéries non résistantes est comprise entre  $10^6$  et  $10^7$  [Warren et al., 1999]. La classe des patients sur-infectés  $P_{RS}$  est un cas particulier puisque la charge des bactéries non-résistantes est plus importante lors de l'inoculation des bactéries résistantes que dans le cas des classes  $P_{RR}$  et  $P_{NR}$  puisque l'on tient compte de la population préexistante. En l'absence de tout traitement la souche non résistante domine la souche résistante, mais durant le traitement la souche non résistante voit sa population diminuer très fortement, jusqu'à atteindre un niveau très bas. On considère également qu'un patient est infectieux lorsque sa charge bactérienne dépasse un seuil que nous avons fixé à  $T_H = 10^{11}$ . La figure 5.21 représente les doses d'inoculation, la charge bactérienne et la période d'infectiosité pour chaque type de patient sous traitement.

Le modèle IBM se comporte de la façon suivante :

1. Chaque HCW débute la première visite de son quart non contaminé et un patient est choisi aléatoirement.
2. À la fin de sa visite un HCW est éventuellement contaminé avec la probabilité  $P_C$  et le patient est possiblement infecté par un HCW infecté qui le visite avec la probabilité  $P_I$ .
3. La charge charge bactérienne d'un patient infecté dépend de son programme de traitement et les patients infectés sont infectieux pour un HCW quand leur charge bactérienne est au-dessus du seuil  $T_H$ .
4. À chaque pas de temps  $\Delta t$  un HCW contaminé peut redevenir sain avec la probabilité  $1 - \exp(-\Delta t/A_C)$ , sa visite se termine avec une probabilité de  $1 - \exp(-\Delta t/A_V)$ .
5. À chaque pas de temps  $\Delta t$  un patient de  $L$  sort de l'hôpital avec une probabilité  $1 - \exp(-\Delta t/A_L)$  avec  $L = U, N, R$ .

### 5.4.3 Résultats

Dans un premier temps nous avons comparé le modèle différentiel [?], et le modèle IBM afin de démontrer la validité du modèle déterministe en tant que «représentation moyenne» des simulations IBM. Sur la figure 5.22 on constate une bonne concordance des deux modèles, en particulier la vitesse à laquelle les trajectoires atteignent un équilibre.



Le traitement démarre le troisième jour et est arrêté le vingt et unième jour, l'inoculation survient au jour 0. Les courbes bleue et rouge représentent respectivement la charge bactérienne en bactéries résistantes et non résistantes durant la période d'infection. La droite verte correspond à la borne  $T_H = 10^{11}$ . Le fond vert représente la période de traitement. Les fonds jaune, orange et rouge symbolisent respectivement, la période d'infectiosité pour les classes non résistante, résistante et résistante et non résistante à la fois.

FIG. 5.21 – Période d'infection en fonction de la classe du patient.

La souche non résistante décroît jusqu'à un niveau très bas et la souche résistante devient endémique, en approximativement 200 jours, pour environ 60% des patients considérés. On remarque également que le modèle déterministe surestime les trajectoires du modèle IBM. Cette surestimation nous permet d'affirmer que l'extinction d'une souche dans le modèle déterministe implique l'extinction d'une même souche en général dans le modèle IBM.

Nous avons testé au niveau des deux modèles les effets dus à un changement de date de début de traitement ainsi que des variations concernant la durée. Les résultats sont illustrés figure 5.23 pour le modèle IBM et figure 5.24 pour le modèle déterministe.

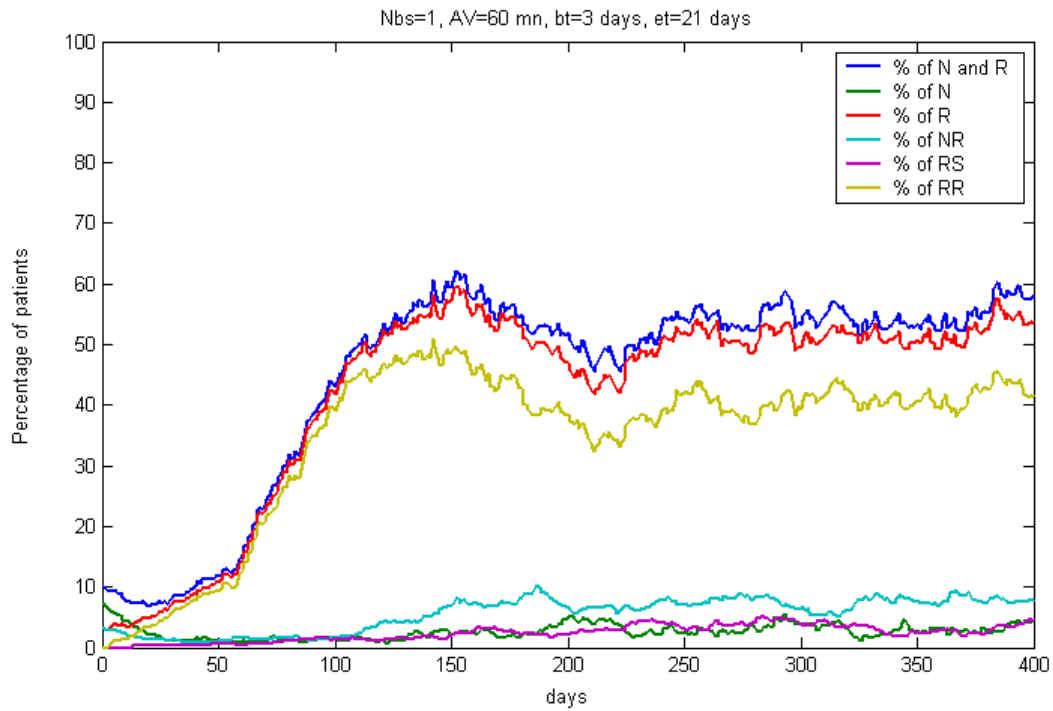
On constate sur les deux modèles que lorsque le traitement démarre très tôt sur une courte période, la souche résistante et non résistante sont toutes deux éliminées. Le déclenchement précoce du traitement réduit la quantité de bactéries non résistantes et de ce



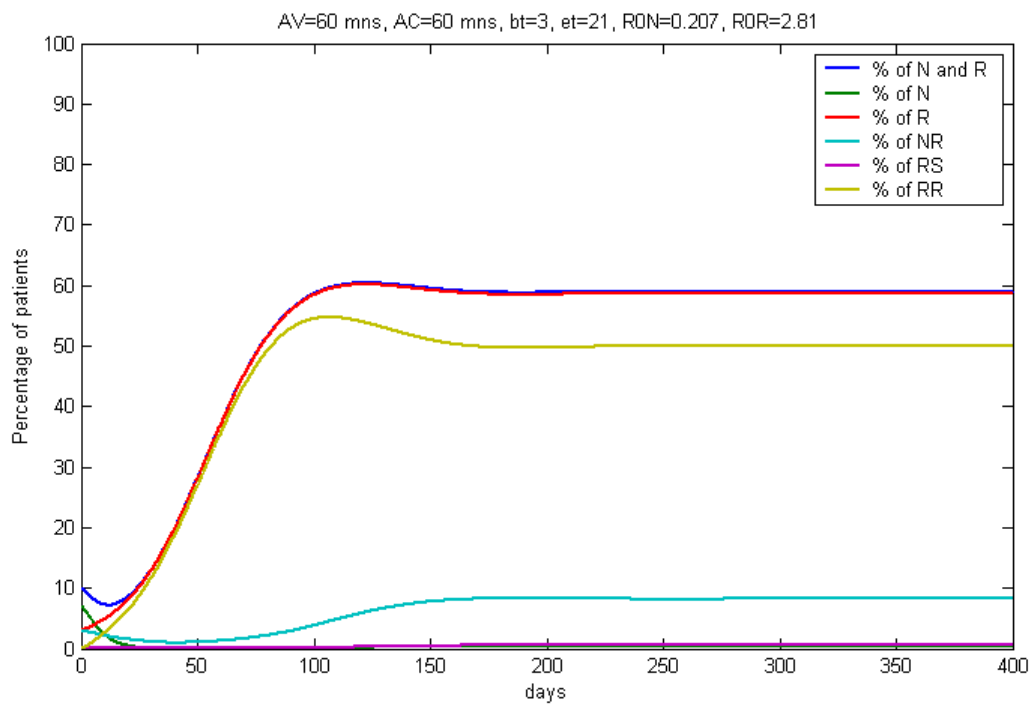
fait les conjugaisons, cela permet une durée de traitement plus courte et minimise donc le mécanisme de pression sélection. Les malades sont alors infectés moins longtemps par la souche résistante et sont par conséquent contagieux sur une période moins longue. Les figures 5.23 et 5.24 montrent également la concordance entre les deux modèles.

D'autres résultats ont été obtenus en particulier au niveau du modèle déterministe, pour lequel on montre qu'un paramètre  $R_0$  qui correspond globalement au nombre de cas secondaires induits par un patient permet de caractériser l'évolution de la contamination [?].  $R_0$  est décomposé en  $R_0^N$  pour la souche non résistante et  $R_0^R$  pour la souche résistante. La figure 5.25 illustre les effets sur  $R_0^N$  (fig. 5.25(a)) et  $R_0^R$  (fig. 5.25(b)), de la conjugaison des modifications à la fois de la durée du traitement et de la date de début de celui-ci. Lorsque  $R_0^N < 1$ , la souche non résistante s'éteint systématiquement pour les différents traitements. D'autre part,  $R_0^R < 1$  ou  $R_0^R > 1$  en fonction du jour de début de traitement et de sa durée.  $R_0^N$  et  $R_0^R$  augmentent quand le délai entre le début de l'infection et le début de traitement augmente. La cause est que le traitement démarre lorsque la charge bactérienne est plus haute lorsque le ce dernier est retardé donc les malades sont beaucoup plus infectieux (voir figure 5.21) auprès du personnel hospitalier. De plus  $R_0^N$  décroît et  $R_0^R$  croît à mesure que la durée de traitement augmente, en effet la souche résistante domine et n'est pas affectée par les antibiotiques.

La figure 5.26 illustre la dépendance de  $R_0^N$  et  $R_0^R$  en fonction du temps moyen de visite  $A_V$  et de la durée moyenne de contamination  $A_C$ .  $R_0^N$  et  $R_0^R$  diminuent lorsque  $A_V$  augmente et croissent lorsque  $A_C$  croît également. La dépendance est linéaire dans le cas de  $A_C$  et quadratique pour ce qui concerne  $1/A_V$ . La raison est que  $A_C$  est spécifique aux HCW, alors que  $A_V$  est spécifique à la fois aux patients et aux HCW.



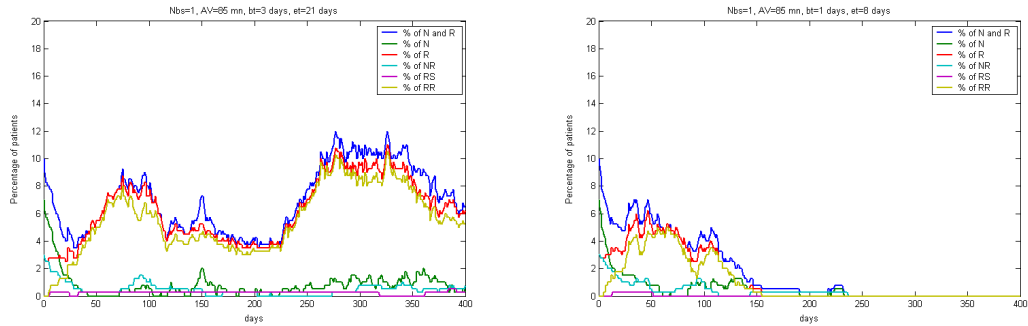
(a) Modèle IBM,  $\Delta t = 5min$



(b) Modèle analytique

Le traitement débute le troisième jour et stoppe le vingt et unième jour,  $A_V = 60min$ .

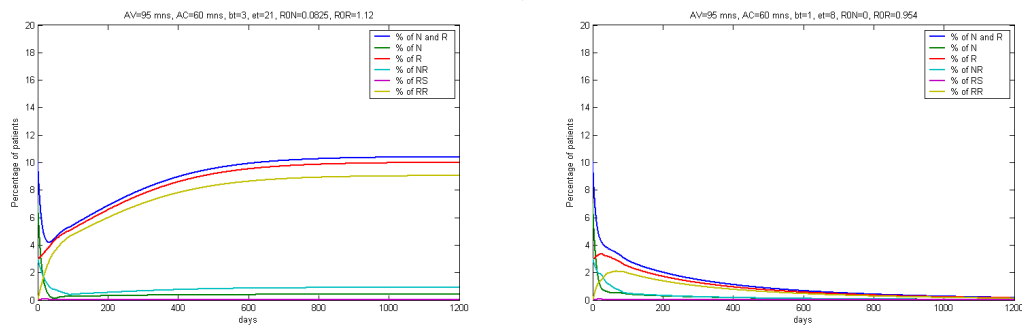
FIG. 5.22 – Simulation numérique du modèle IBM et du modèle déterministe sur 1 an.



(a) Le traitement débute le troisième jour et stoppe le vingt et unième jour (b) Le traitement débute le premier jour et stoppe le huitième jour

On constate qu'à gauche la souche résistante devient endémique alors qu'à droite les deux souches sont éliminées.

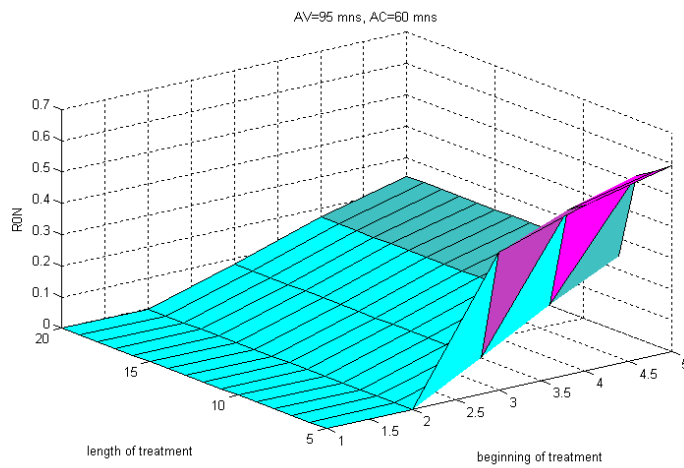
FIG. 5.23 – Modèle IBM sur 1 an quand  $A_V = 85min$ .



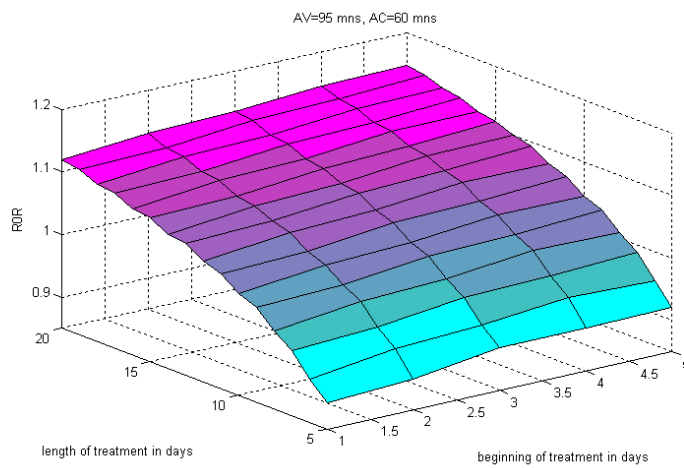
(a) Le traitement débute le troisième jour et stoppe le vingt et unième jour (b) Le traitement débute le premier jour et stoppe le huitième jour

On constate qu'à gauche la souche résistante devient endémique alors qu'à droite les deux souches sont éliminées.

FIG. 5.24 – Modèle déterministe sur 1 an quand  $A_V = 95min$ .

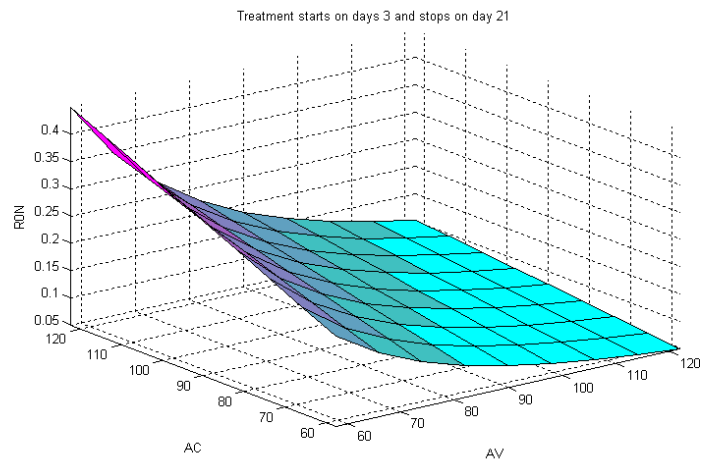


(a)  $R_0^N$

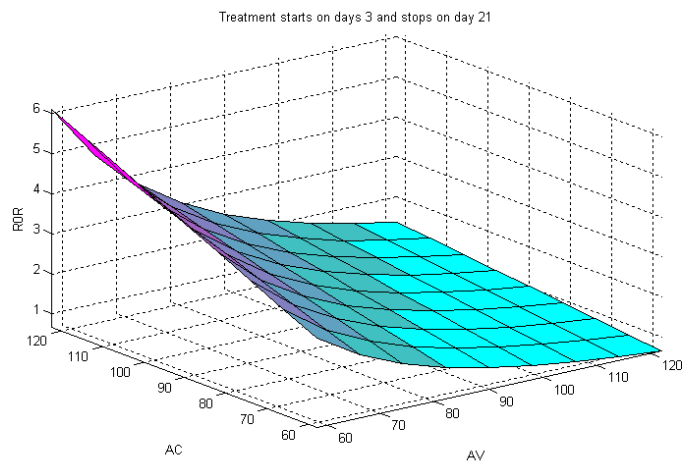


(b)  $R_0^R$

FIG. 5.25 – Évolution de  $R_0^N$  et  $R_0^R$  en fonction de la durée et de la date de début de traitement.



(a)  $R_0^N$



(b)  $R_0^R$

FIG. 5.26 – Évolution de  $R_0^N$  et  $R_0^R$  en fonction du temps moyen de visite  $A_V$  la durée moyenne de contamination  $A_C$ .

## 5.5 Informatique destinée à un public handicapé

Ce travail s'est décliné dans le cadre d'un projet européen Information Society and Technology du sixième PCRD [49]. L'objectif du projet était de proposer à des jeunes handicapés visuels (figure 5.27) des jeux multimédia auxquels ils puissent jouer indépendamment sans assistance.

Les enfants concernés sont des enfants de 3 à 10 ans, aveugles ou déficients visuels (vision < 0,05) avec éventuellement des handicaps additionnels. La démarche s'est orientée suivant deux axes principaux :

1. L'adaptation de jeux déjà existant en s'assurant que le contenu ludique et éducatif était conservé.
2. Le développement de jeux spécifiques prenant en compte les besoins particuliers des enfants aveugles ou déficients visuels.

Ce projet était pluridisciplinaire puisqu'il a impliqué des spécialistes de sciences de l'éducation, des ergonomes, des informaticiens, des musiciens, des spécialistes des problèmes de handicap . . .

### 5.5.1 Interfaces multimodales

Une interface multimodale est une interface qui est capable d'utiliser différentes modalités et offrir aux utilisateurs, aux travers de différents canaux de communication, différents types d'interaction. Par exemple, les interfaces standards actuelles, utilisent un écran, un clavier, une souris et une sortie sonore.

Les personnes déficientes visuelles peuvent accéder aux informations par l'intermédiaire de périphériques spécialisés qui correspondent aux différentes modalités :

- Terminal braille (cf. photo 5.28) ;
- Synthèse vocale ;
- Tablette tactile (cf. photo. 5.30) pour les enfants qui ne peuvent pas utiliser un clavier, soit parce qu'ils sont trop jeunes ou bien parce qu'ils ont des handicaps supplémentaires ;
- Périphériques spéciaux comme des interrupteurs ou des détecteurs de mouvements ;
- Affichages adaptés pour différents utilisateurs :
  - Grandes polices de caractères pour les enfants atteints d'amblyopie ;
  - Très petites polices pour les enfants avec un champ de vision très réduit ;
  - Contraste adapté ou couleurs pour d'autres ;
  - Pas d'animation pour les utilisateurs qui ont besoin de temps pour percevoir une image fixe.

### 5.5.2 Méthodologie

L'approche méthodologique (cf. figure 5.30) retenue s'est articulée autour de trois points :



FIG. 5.27 – Gabriel entrain de jouer.

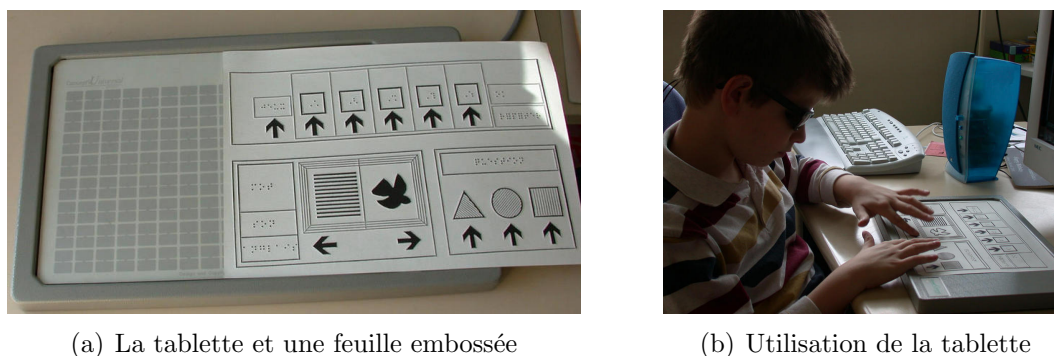


(a) Le terminal.



(b) Braille affiché sur le terminal.

FIG. 5.28 – Terminal braille.



(a) La tablette et une feuille embossée

(b) Utilisation de la tablette

FIG. 5.29 – Tablette tactile et son utilisation.

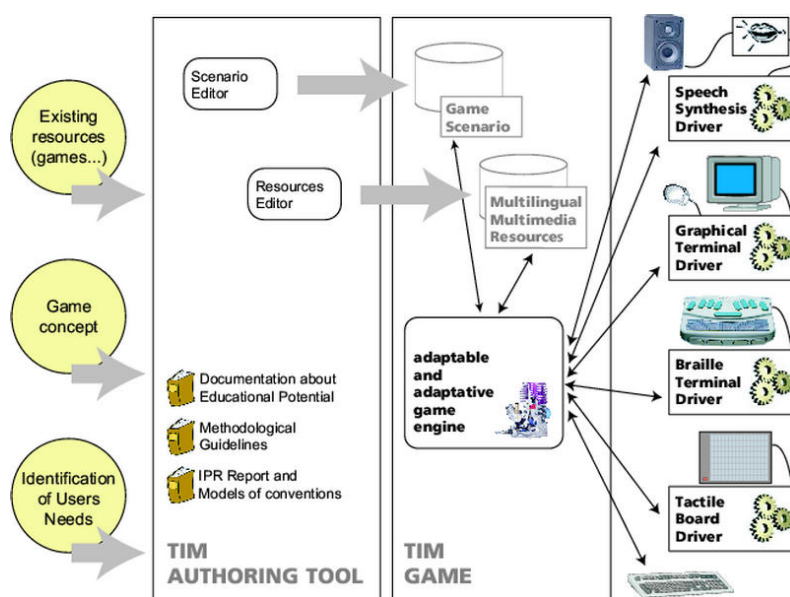


FIG. 5.30 – Méthodologie.

1. Les utilisateurs. Ce travail s'est effectué autour et avec des enfants handicapés. Cela a consisté en grande partie à étudier les enfants lorsqu'ils jouent afin de valider les modèles d'adaptation et également chercher à comprendre les processus cognitifs mis en jeu. D'autre part une réflexion a été conduite sur le potentiel éducatif des jeux en particulier pour ce qui concerne le handicap, comme par exemple l'autonomisation. Les enfants ont également été acteurs du développement des scénarii de jeux dans une démarche incrémentale.
2. L'environnement logiciel. C'est la partie informatique et un moteur de jeux a été développé ainsi qu'un outil d'adaptation et de conception de jeux.
3. La préparation de la diffusion. Cette partie concernait en particulier tous les aspects de diffusion que ce soit des jeux mais aussi de la connaissance, mais également les aspects juridiques. Elle a donné lieu à la rédaction de documents concernant le développement et l'adaptation de jeux pour les enfants aveugles.



Nos partenaires se sont focalisés sur les points 1 et 3 et nous nous sommes concentrés sur le point 2 avec des membres du laboratoire INOVA de l'INSERM.

### 5.5.3 Architecture

L'architecture se décompose en :

- Un moteur de jeux permettant l'exécution de jeux avec les différentes modalités spécifiques. Il supporte donc :
  - Les périphériques standards et spécialisés utilisés par les déficients visuels (tactile, audio, braille, loupe, claviers ...). Ainsi au niveau du projet un effort très important a été effectué en direction des terminaux braille, en effet ils sont souvent très coûteux et spécifiques. La démarche que nous avons retenue est donc une démarche d'ouverture en développant une librairie la plus généraliste possible et extensible.
  - Un langage spécifique afin de décrire les scénarii de jeux indépendamment des modalités.
  - Le multilinguisme. The TiM Games can be created in multiple languages and easily translated.
- Une plate-forme de développement, pour créer et adapter des jeux, comportant :
  - Des modèles pré-établis à compléter et à enrichir (Quizz, memory ...);
  - Un environnement de conception décrivant les objets et les interactions au travers d'une interface graphique. Le résultat est projeté dans le langage spécifique.
  - Un éditeur de scénario pour les parents, les éducateurs, ... qui souhaitent développer des jeux plus complexes.
  - Un éditeur de ressources, pour créer et modifier les différents éléments multimédia. Cette partie est encore en cours de développement.

## 5.6 Conclusion et perspectives

Nous avons fait part de notre ambition de modéliser des phénomènes biologiques et de nous en inspirer. Si nous espérons en avoir fait la preuve au cours de ce chapitre, nous pouvons également évoquer rapidement, les pistes qui s'ouvrent à nous.

Le système immunitaire est sans aucun doute, un système complexe adaptatif et auto-organisé et déjà un certain nombre de travaux [DeCastro and Timmis, 2001] reprennent la métaphore en s'inspirant de la sélection clonale ou de la théorie du danger. Le réseau idiotypique nous semble également une source d'inspiration intéressante que nous avons commencée à explorer pour la détection des organisations [42].

Au niveau des problèmes épidémiologiques, nous avons débuté des travaux [41] qui couplent des données réelles issues de l'hôpital du Havre, la modélisation du développement bactérien et des mécanismes de contamination chez des malades virtuels afin de tester la validité des modèles. Cela nous permet de mettre en évidence des chaînes de contamination soit via l'environnement, soit via le personnel soignant hospitalier.

Enfin tout comme les fourmis numériques, on constate que les bactéries utilisent l'environnement. On l'a vu pour par exemple afin d'échanger des plasmides, mais certaines l'utilisent aussi pour exprimer leur virulence via un mécanisme de *quorum sensing* (cf. figure 5.31). La transcription des gènes de virulence se faisant alors sous le contrôle d'un mécanisme de régulation qui dépend de la densité bactérienne. Cela permet aux bactéries de lancer des attaques coordonnées sur l'organisme quand leur population a atteint un certain seuil et alors déborder soudainement les défenses immunitaires.

Le quorum-sensing présente donc une cible intéressante pour de futurs antibiotiques. Ceux-ci ne tueraient plus les bactéries mais les empêcheraient de nuire en les désorganisant. Nous pensons donc introduire ce mécanisme dans nos modèles, afin d'aider à mieux le comprendre et démontrer s'il en est besoin que bloquer le quorum sensing diminue la pression/sélection et donc limite le développement de résistances via la sélection naturelle.

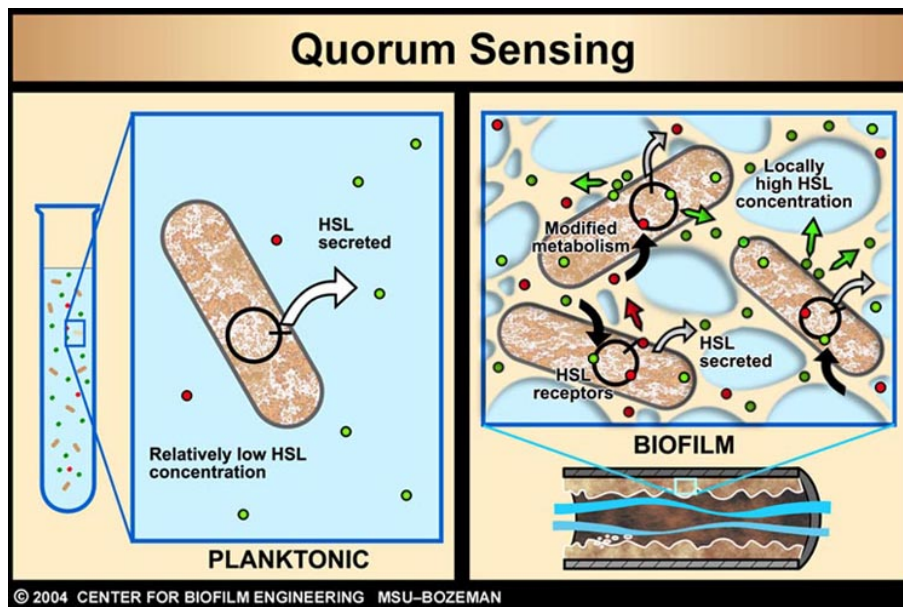


FIG. 5.31 – Mécanisme du quorum sensing.