

Faculté des Sciences Exactes et d'Informatique
Département de Mathématiques et informatique
Filière : Informatique

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Pour l'Obtention du Diplôme de Master en Informatique

Option : **Ingénierie des Systèmes d'Information**

Présenté par :

« **Drahmoune Hafsa** »

« **Berrahal Loubna** »

THÈME :

**Modélisation épidémiologique de la COVID'19
par Bio-PEPA**

Soutenu le : 30/06/2022

Devant le jury composé de :

M ^r Benameur AEK	MAA	Université de Mostaganem	Président
M ^{me} Deddouche Yamina	MAA	Université de Mostaganem	Examinatrice
Dr.Hamami dalila	MCB	Université de Mostaganem	Encadreur

Année Universitaire 2021-2022

Résumé :

La modélisation épidémiologique a pour but essentiel de comprendre et contrôler, dans la mesure du possible, la propagation d'une maladie infectieuse transmissible. Les modèles à compartiment permettent de modéliser une grande variété de situations différentes. Ces modèles diffèrent les uns des autres en termes de dynamique en l'absence de la maladie et en termes d'hypothèses concernant l'infection. Plusieurs méthodes de modélisation des épidémies ont vu le jour comprenant principalement les équations différentielles, les automates cellulaires, les systèmes multi-agents les algèbres des processus. Cette dernière se détache des autres comme étant un outil robuste et évolutif de modélisation destiné à l'étude des systèmes épidémiologiques baptisée : Bio-PEPA. L'objectif principal de ce travail est d'appliquer l'algèbre de processus Bio-PEPA pour la modélisation de l'épidémie de la covid'19.

Mots-clés :

Modélisation épidémiologique, Bio-PEPA, Covid'19.

Abstract:

The essential purpose of the epidemiological modeling is to understand and control, as far as possible, the spread of a transmissible infectious disease. Compartment models can be used to model a wide variety of different situations. These models differ from each other in terms of dynamics in the absence of disease and in terms of assumptions regarding infection. Several methods for modeling epidemics have emerged, mainly including mathematical methods, cellular automata, multi-agent systems and process algebras. The latter stands out from the others as being a robust and scalable modeling tool intended for the study of epidemiological systems called: Bio-PEPA. The main objective of this work is to apply the Bio-PEPA process algebra modeling to the epidemic of COVID'19.

Keywords:

Epidemiological modeling, Bio-PEPA, Covid'19.

List des figures:

Figure N°	Titre de la figure	Page
Figure 1	L'épidémie de covid'19 dans le monde ...	15
Figure 2	Le modèle SI	18
Figure 3	Le modèle SIS	18
Figure 4	Le modèle SEI	19
Figure 5	Le modèle SIR	20
Figure 6	Le modèle SIRS	20
Figure 7	Le modèle SEIR	20
Figure 8	Sémantique opérationnelle Bio-PEPA	38
Figure 9	L'organisation d'outil d'analyse	40
Figure 10	Organigramme du modèle SEIR proposé pour le COVID-19	43
Figure 11	Installer un nouveau logiciel	46
Figure 12	Ajoute d'un référentiel dans eclipse Workbench	47
Figure 13(a)	Sélectionnez BIRT	48
Figure 13(b)	Sélectionnez le plugin Eclipse Bio-PEPA	49
Figure 14	Examiner les éléments à installer	50
Figure 15	Examiner les licences	51
Figure 16	Le modèle covid'19 par la syntaxe Bio-PEPA	52
Figure 17	Déclaration des paramètres	53
Figure 18	Location	53
Figure 19	Les taux fonctionnels	53
Figure 20	Les espèces	54

Figure 21	Le modèle	54
Figure 22	Trajectoires réelles et estimées de la situation épidémique dans la province du Hubei	55
Figure 23	Trajectoires estimées de la situation épidémique dans la province du Hubei par Bio-PEPA	56
Figure 24	Résultats de simulation pour les paramètres β_1 , θ_1 , γ_1 , Λ , λ , α , ϕ_{11}	56
Figure 25	Résultats de simulation pour les paramètres β_2 , X , θ_2	57
Figure 26	Résultat de simulation pour le paramètre γ_2 [0.0050037]	57
Figure 27	Résultat de simulation pour le paramètre γ_2 [0.10010037]	58
Figure 28	Résultat de simulation pour le paramètre ϕ_{21}	58
Figure 29	Résultat de simulation pour le paramètre ϕ_{22}	059
Figure 30	Résultat de simulation pour le paramètre ϕ_{12}	59

Liste des tables :

Table N°	Titre de la table	Page
Table 1	Description des variables système	43
Table 2	Paramètres système du modèle SEIR	44

Liste des abréviations :

Abréviation	Expression Complète	Page
FSEI	Faculté des Sciences Exactes et de l'Informatique	.
VIH	Virus-Immunodéficience-Humaine	16
SI	Susceptible, Infected	18
SIS	Susceptible-Infected-Susceptible	18
SEI	Susceptible-Exposed-Infected	19
SIR	Susceptible-Infected-Recovered	19
SIRS	Susceptible-Infected-Recovered-Susceptible	19
SEIR	Susceptible-Exposed-Infected-Recovered	19
SEIRS	Susceptible-Exposed-Infected-Recovered- Susceptible	19
EDO	Equation Différentielle Ordinaire	21
MST	Maladies-Sexuellement-Transmissibles	21
SMA	Système Multi-Agents	23
SRAS	Syndrome-Respiratoire-Aigu-Sévère	23
ABS	Agent Based System	24
AC	Automates-Cellulaires	25
AP	Algèbre-Processus	26
WSCCS	Weighted Synchronous Calculus-Communicating Systems	27
CCS	Calculus-Communicating System	27
Bio-PEPA	Biochemical Performance Evaluation Process Algebra	27

OMS	Organisation Mondiale de la Santé	29
COVID'19	COrona-Virus- Disease-2019	29
SRAS-COV	Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-Coronavirus	29
MERS-COV	Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient	30
PCR	Polymerase Chain Reaction	31
NAAT	Nucleic Acid Amplification Tests	31
PEPA	Performance Evaluation Process Algebra	33
EDOS	Équations différentielles ordinaires simulation stochastique (Gillespie)	40
PRISM	Probabilistic Symbolic Model Checker	40
SBML	System Biology Markup Language	40
SSA	Stochastic Simulation Algorithms	41
BIRT	Business Intelligence and Reporting Tools	46
PSO	Particle Swarm Optimization	54

Table de matière :

Introduction Générale	4
Chapitre 1 Modélisation épidémiologique.....	6
1.1 Introduction :.....	6
1.2 Modélisation épidémiologique :.....	6
1.2.1 Généralité :.....	6
1.2.2 Concepts de base :	7
1.2.2.1 Épidémiologie :	7
1.2.2.2 Modèle :	7
1.2.2.3 Modélisation:.....	7
1.2.3 Facteurs épidémiologiques :	8
1.2.4 Mode de transmission :.....	8
1.2.5 Paramètres clés :.....	8
1.2.6 Objectifs de la modélisation épidémiologique :	9
1.2.7 Les modèles épidémiologiques :	9
1.2.7.1 Modèle SI:.....	10
1.2.7.2 Modèle SIS:.....	10
1.2.7.3 Modèle SEI:	11
1.2.7.4 Modèles SIR, SIRS, SEIR, SEIRS :.....	11
1.2.8 Les méthodes de modélisation :	12
1.2.8.1 Méthodes mathématiques :	12
1.2.8.2 Système multi-agents :	15
1.2.8.3 Automates cellulaires :	17
1.2.8.4 Algèbre des processus :	18

1.3	Conclusion :	20
Chapitre 2 Modélisation de la COVID'19 par Bio-PEPA		21
2.1	Introduction :	21
2.2	Description de la covid'19 :	21
2.2.1	Le coronavirus :	21
2.2.2	Symptômes de la covid'19 :	22
2.2.3	Type de coronavirus :	22
2.2.4	Les méthodes diagnostiques du covid'19 :	23
2.3	Modélisation de la covid'19 : Etat de l'art	23
2.4	Modélisation par Bio-PEPA :	25
2.4.1	Bio-PEPA :	25
2.4.2	Du PEPA à Bio-PEPA :	25
2.4.3	Notions de base de Bio-PEPA :	26
2.4.3.1	Hypothèses :	26
2.4.3.2	Les techniques d'abstraction :	26
2.4.4	Syntaxe de Bio-PEPA :	26
2.4.4.1	Représentation du système :	26
2.4.4.2	Taux fonctionnels :	27
2.4.5	Définition d'un système Bio-PEPA :	28
2.4.6	Sémantique opérationnelle de Bio-PEPA :	29
2.4.7	Analyse du modèle épidémique par Bio-PEPA :	32
2.4.7.1	Bio-PEPA Workbench :	32
2.5	Conclusion :	33

Chapitre 3 : Conception et Développement	34
3.1 Introduction :	34
3.2 Conception :	34
3.2.1 Travail de référence :	34
3.2.2 Modèle à compartiment :	34
3.3 Les paramètres :	36
3.4 Développement :	38
3.4.1 Les outils et logiciels :	38
3.4.2 Installation :	38
3.4.3 Application :	42
3.5 Etude comparative	44
3.6 Conclusion :	50
Conclusion générale :	51
Bibliographie	53

Introduction Générale

Les modèles épidémiques visualisent l'évolution des maladies infectieuses afin de démontrer le résultat potentiel de l'épidémie et d'aider à orienter les interventions en santé publique. Les modèles utilisent des hypothèses de base ou des statistiques compilées avec des mathématiques pour trouver des critères pour différentes maladies infectieuses et utilisent des paramètres pour calculer les effets de différentes interventions. La modélisation peut aider à déterminer quelles interventions doivent être évitées, lesquelles doivent être essayées, ou peut prédire les modèles de croissance futurs, etc.

La modélisation épidémique est un outil qui a été utilisé pour étudier les mécanismes de propagation des maladies, pour prédire l'évolution future des épidémies et pour évaluer les stratégies de contrôle de l'épidémie.

L'approche comportementale est très souvent utilisée dans la construction des modèles épidémiologiques. Elle consiste à partitionner la population en compartiments disjoints dont la taille varie en fonction du temps. Chaque compartiment regroupe les individus qui se trouvent dans le même état vis-à-vis de la maladie. Les différentes connaissances dont on dispose en ce qui concerne la maladie sont ensuite utilisées pour déterminer les taux de transfert entre les différents compartiments. Les acronymes utilisés pour les modèles épidémiologiques sont : SI, SIS, SEI, SIR, SIRS, SEIR et SEIRS.

Les techniques de modélisation épidémiologique (les équations différentielles, les automates cellulaires, les systèmes multi-agents et les algèbres des processus), ont contribué à la compréhension du comportement des maladies infectieuses transmissibles, de ses impacts possibles et de prévisions futures au sujet de sa propagation. Elles consistent en gros à construire des modèles qui sont utilisés dans la comparaison, la planification, la mise en œuvre, l'évaluation et l'optimisation de divers programmes de prévention, de thérapie et de contrôle.

L'objectif de ce mémoire est d'une part comprendre la modélisation épidémiologique et faire ressortir les plus importantes méthodes de

modélisation, et d'autre part ; comprendre la sémantique du langage Bio-PEPA afin d'acquérir une compréhension approfondie de sa structure interne et de sa fonctionnalité.

Ce mémoire est structuré comme suit :

Le premier chapitre intitulé « modélisation épidémiologique » introduit les concepts de bases de l'épidémiologie, où nous définissons les différents modèles à compartiments et nous citons quelques méthodes de modélisation à la suite d'un état de l'art des méthodes de modélisation en épidémiologie existantes dans la littérature, en particulier : les équations différentielles ordinaires, les automates cellulaires, les systèmes multi-agents et l'algèbre des processus.

Le deuxième chapitre est consacré à la modélisation de la Covid'19 par Bio-PEPA, il est constitué de deux parties, dans la première partie, nous décrivons l'épidémie de la Covid'19. La deuxième partie, est consacrée à la «Modélisation par les algèbres des processus : Bio- PEPA », où nous aborderons plus en détails les principaux concepts de la modélisation par Bio-PEPA.

Dans le troisième chapitre intitulé « Conception et développement » nous allons détailler notre application Bio-PEPA pour l'étude du suivi de la Covid'19, pour lequel nous reprenons un exemple de modèle à compartiment de la Covid'19réalisé par les algorithmes PSO et nous le reproduisons en Bio-PEPA. Une étude comparative enrichira cette dernière partie de notre mémoire.

Finalement, une conclusion générale résumera l'ensemble des chapitres et ce qui a été accomplie.

Chapitre 1

Modélisation épidémiologique

1.1 Introduction :

Les modèles épidémiques visualisent l'évolution des maladies infectieuses afin de démontrer le résultat potentiel de l'épidémie et d'aider à orienter les interventions en santé publique. Les modèles utilisent des hypothèses de base ou des statistiques compilées avec des mathématiques pour trouver des critères pour différentes maladies infectieuses et utilisent des paramètres pour calculer les effets de différentes interventions. La modélisation peut aider à déterminer quelles interventions doivent être évitées, lesquelles doivent être essayées, ou peut prédire les modèles de croissance futurs, etc.

La modélisation épidémique est un outil qui a été utilisé pour étudier les mécanismes de propagation des maladies, pour prédire l'évolution future des épidémies et pour évaluer les stratégies de contrôle de l'épidémie.

1.2 Modélisation épidémiologique :

1.2.1 Généralité :

Les épidémies font partie de l'histoire des hommes [1]. Depuis des décennies, les problèmes d'infection augmentent. Les pandémies les plus récentes dans notre mémoire et documentées furent celle de la peste, le choléra, la grippe espagnole, le SIDA, réémergence de la grippe espagnole, Ebola et enfin plus récemment celle du CORONA virus. Environ 330.746.893 millions de personnes dans le monde ont été infectées et 5.545.576 millions de personnes ont été tuées (**figure1**).



Figure 1 : L'épidémie de covid'19 dans le monde

1.2.2 Concepts de base :

1.2.2.1 Épidémiologie :

L'épidémiologie est une science qui étudie l'occurrence et la distribution de l'épidémie Où :

ÉPI – veut dire « sur » ;

DÉMOS – veut dire « peuple – population » ;

LOGOS – veut dire « Étude ou connaissance » [2].

1.2.2.2 Modèle :

Les modèles épidémiologiques sont souvent définis comme une représentation et/ou une logique des épidémies et des processus associés [3].

1.2.2.3 Modélisation:

La modélisation est un outil largement utilisé pour faciliter l'évaluation des activités de gestion des maladies. La valeur des modèles épidémiologiques réside dans leur capacité à générer des scénarios hypothétiques et à fournir aux décideurs des informations leur permettant de prédire les conséquences de l'entrée de la maladie et des stratégies d'intervention. Le premier modèle épidémiologique a été réalisé par Daniel Bernoulli (1700 -1782) de Suisse pour les épidémies de variole [4].

1.2.3 Facteurs épidémiologiques :

Il existe trois principaux facteurs de risque épidémiques : les facteurs hôtes, les facteurs agents et les facteurs environnementaux. Chaque facteur de risque est expliqué en détail ci-après :

Les facteurs hôtes affectent le risque d'exposition d'un sujet et sa résistance à l'infection. Les facteurs hôtes supplémentaires associés à un risque accru englobent les cancers, l'infection associée au VIH, les graves brûlures et certaines maladies de la peau, la grave malnutrition, le coma, le diabète.

Un agent infectieux peut être une bactérie, un virus, un champignon ou un parasite. La majorité sont causées par des bactéries et des virus ; occasionnellement par des champignons et plus rarement les parasites.

Les facteurs de l'environnement sont des facteurs extrinsèques affectant l'agent infectieux d'une personne risquant d'être exposée à un tel agent. Les facteurs de l'environnement liés englobent à la fois l'environnement animé et inanimé des patients [5].

1.2.4 Mode de transmission :

Un agent pathogène peut être transmis par deux manières : transmission directe et indirecte.

La transmission directe se produit lorsqu'il y a un contact physique entre une personne infectée et une personne sensible.

La transmission indirecte se produit lorsqu'il n'y a pas de contact direct entre humains. Le Contact passe par des objets contaminés, ou à par des vecteurs tels que les moustiques [6].

1.2.5 Paramètres clés :

Taux d'incidence : c'est le rapport entre le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée - population incidente- et la population dont sont issus les cas (pendant cette même période) - population cible. Il est un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie.

Le taux d'incubation est le rapport de jours entre le moment où vous êtes infecté par quelque chose et le moment où vous pourriez voir des symptômes. Les professionnels de la santé et les responsables gouvernementaux utilisent ce numéro pour décider combien de temps les gens doivent rester à l'écart des autres pendant une épidémie. C'est différent pour chaque condition.

Taux guérison : taux guérison est le rapport de guérison d'une maladie, disparition des symptômes associée ou la cicatrisation des lésions endoscopiques de la maladie.

Taux de mortalité : est le rapport du nombre de décès de l'année à la population [7].

1.2.6 Objectifs de la modélisation épidémiologique :

La modélisation peut aider à améliorer le contrôle des maladies :

- en analysant rétrospectivement les foyers antérieurs et en évaluant différentes stratégies de lutte ;
- en étudiant différentes stratégies à appliquer lorsqu'il existe d'hypothétiques points focaux ;
- en recherchant les moyens nécessaires aux stratégies de lutte contre d'éventuelles épidémies ;
- par l'évaluation des risques, permettant de définir les priorités, c'est-à-dire celles liées au risque potentiel maximal, et de mieux cibler les activités de préparation et de suivi
- par l'évaluation de l'efficacité des différentes stratégies de surveillance ;
- en soutenant des études d'impact économique ;
- en proposant des scénarios réalistes d'exercices d'entraînement simulés et en communiquant sur l'épidémiologie et la prévention des maladies envisagées [3].

1.2.7 Les modèles épidémiologiques :

Un modèle épidémique est un moyen simplifié de décrire la transmission des maladies infectieuses par les individus. La modélisation des maladies infectieuses est un outil qui a été utilisé pour étudier les mécanismes par

lesquels les maladies se propagent, pour prédire l'évolution future d'une épidémie et pour évaluer les stratégies de contrôle d'une épidémie. Les modèles épidémiques sont de plusieurs types [8].

Les modèles de compartiments jouent un rôle crucial en épidémiologie. Leur étude permet d'en apprendre beaucoup sur les comportements de base des systèmes épidémiologiques et aide au raisonnement lorsque l'on doit faire face à des modèles plus complexes.

La structure de l'habitable peut varier selon le type de maladie. Par exemple, la classe de personnes infectées peut ne pas récupérer du tout et mourir ; ou bien une classe peut être constituée d'individus, qui se rétablissent à l'immunité temporaire ou permanente, ce qui est en outre la subdivision des compartiments épidémiologiques. L'utilisation de ces notations fait apparaître sept classes de modèles à compartiments : *SI*, *SIS*, *SEI*, *SIR*, *SIRS*, *SEIR* et *SEIRS*.

1.2.7.1 Modèle SI:

Le modèle SI (Susceptible, *Infecté*) est le plus simple parmi les modèles épidémiques. C'est pourquoi on l'appelle aussi le modèle simple. La population est divisée en deux compartiments : susceptible $S(t)$ et infectieux $I(t)$, où il est supposé que les infectieux continuent à propager la maladie jusqu'à la fin de l'épidémie. Le taux d'infection est proportionnel au nombre d'infections [9].

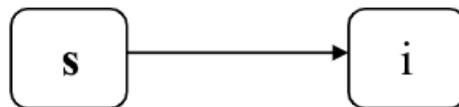


Figure 2 : Le modèle SI

1.2.7.2 Modèle SIS:

Le modèle SIS (Susceptible-Infected-Susceptible) est un modèle mathématique biologique de base décrivant le processus épidémique susceptible et infecté. Il a été introduit pour la première fois par Kermack et McKendrick 1927. Le modèle SIS est défini de tel sorte que les individus sensibles, attrapent la maladie à un certain stade et, après une courte période infectieuse, redeviennent sensibles [10].

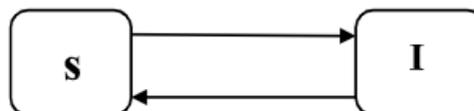


Figure 3: Le modèle SIS

1.2.7.3 Modèle SEI:

L'hôte est divisé en trois compartiments, la population susceptible, exposée (latente) et infectieuse, dont la taille est indiquée par S, E, I, respectivement. Généralement, après l'infection initiale, un hôte reste en période latente avant de devenir infectieux [11].



Figure 4 : Le modèle SEI

1.2.7.4 Modèles SIR, SIRS, SEIR, SEIRS :

$S(t)$, $I(t)$, $E(t)$, $R(t)$ désignent respectivement le nombre d'individus sensibles à la maladie, des membres infectés et des membres qui ont été soustraits à la possibilité d'infection grâce à une immunité totale, Exposés qui portent la maladie mais ne sont pas encore contagieux.

Les modèles SIR décrivent soit une épidémie (c'est-à-dire une épidémie rapide d'une maladie infectieuse), soit une endémie (une maladie présente dans la population pendant une longue période où la classe de susceptibilités est alimentée par de nouveaux arrivants issus des naissances ou des individus établis qui ont perdu leur immunité temporelle) [12].

Les modèles SIRS supposent que les individus guéris peuvent perdre leur immunité et revenir à l'état sensible.

Les modèles SEIR supposent qu'Après l'infection, un individu passe du compartiment sensible au compartiment exposé, puis au compartiment infectieux puis, à la suite d'une guérison ou d'un isolement, au compartiment retiré. La guérison implique une immunité permanente, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de retour des individus retirés dans le compartiment susceptible [13].

Modèle SEIRS dans lequel les deux modèles décrits ci-dessus sont combinés.

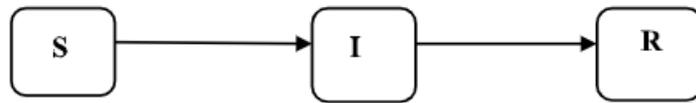


Figure 5 : Le modèle SIR



Figure 6 : Le modèle SIRS



Figure 7 : Le modèle SEIR

1.2.8 Les méthodes de modélisation :

Depuis l'avènement de l'épidémiologie et de la propagation de maladies graves, plusieurs maladies ont été modélisées, aboutissant ainsi à différentes techniques de modélisation : Les méthodes mathématiques, les modèles à base d'agent, les automates cellulaires ou les algèbres de processus.

1.2.8.1 Méthodes mathématiques :

La grande majorité des modèles mathématiques est basée sur les équations différentielles : une équation différentielle est une équation contenant une ou des dérivées d'une fonction (inconnue) d'une ou plusieurs variables.

Le degré d'une équation différentielle est l'ordre de la dérivée qui apparaît le plus souvent dans l'équation. Lorsque nous disons que x est une fonction de t , nous avons t comme variable indépendante et x comme variable dépendante. Si dans une équation différentielle la fonction inconnue ne dépend que d'une

variable indépendante, nous disons alors que nous avons une équation différentielle ordinaire (EDO) [14].

La plupart des modèles épidémiques sont fondés sur une compartimentation des individus ou des hôtes selon leur état pathologique Kermack et al [15]. Les modèles de base décrivent le nombre de personnes (ou la proportion de la population) qui sont sensibles à une maladie particulière, infectées et guéries. Beaucoup des détails de la progression de l'infection sont donc négligés, comme le sont les différences de réponse entre les individus, mais la simplification a eu une longue et réussie histoire. Les hypothèses génèrent deux ensembles standards d'équations différentielles qui fournissent les bases de la quasi-totalité de l'épidémiologie mathématique : le modèle SIR

$$\frac{ds}{dt} = bN - \lambda s - ds.$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda s - gI - dR.$$

$$\frac{dR}{dt} = gI - dR.$$

Et le modèle sensible-infectieux-sensible (SIS)

$$\frac{ds}{dt} = gI - \lambda s$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda s - gI$$

Le modèle SIR convient aux maladies infectieuses qui confèrent une immunité à vie, comme la rougeole ou la coqueluche Kermack et al [15]. Le modèle SIS est principalement utilisé pour les maladies sexuellement transmissibles (MST), comme la chlamydia ou la gonorrhée, où les infections répétées sont courantes Kermack et al [15].

Anderson et al [16]. Ont porté une attention considérable, à l'aide de modèles d'équations différentielles, au rôle des maladies infectieuses dans la dynamique observée des populations d'hôtes, y compris les hôtes invertébrés. Ils ont examiné le rôle des parasites - largement définis comme incluant les virus, les bactéries, les protozoaires et les helminthes.

Li et al [17] ont utilisé le modèle SEIR pour modéliser de nombreux types de maladies infectieuses, notamment le VIH/sida, la rougeole, ainsi que divers types de grippe et le nouveau coronavirus. Pour un examen approfondi des modèles épidémiques compartiments, ainsi que d'autres approches de modélisation des épidémies dans les populations.

En 1995, Blower et al [18]. Ont présenté deux modèles d'équations différentielles de la tuberculose, un modèle plus simple et un modèle plus détaillé. Les deux sont des modèles de type SEIR.

Plusieurs auteurs comme Ho & Al., Perelson & Al. [19] ont utilisé des équations différentielles ordinaires (EDO) pour décrire l'évolution de plusieurs populations : les lymphocytes T CD+ 4 (infectés ou non) et le virus.

Liu et al [20]. Ont mis en œuvre un modèle classique SEIR basé sur les équations différentielles ordinaires. Les auteurs explorent le comportement spatial des maladies épidémiques qui sont saisonnières. Pour simuler le mouvement spatio-temporel associé aux différentes ondes qu'ils ont émises, un modèle dit de "voisinage", qui est une modification du modèle telle que les équations non seulement génèrent croissent à t , mais elles dépendent aussi de l'espace, donc conduisant à un système d'équations dérivées distinctes dans le fichier et dans l'espace.

Quoique les méthodes mathématiques ont l'avantage d'une mise en œuvre simple et à faibles coûts de calcul.

Ils ont aussi certaines limites :

- Certaines équations différentielles ne se comportent pas aussi bien et présentent des singularités dues à l'incapacité de modéliser correctement le problème ou à une limitation du modèle qui n'était pas apparente.
- Un modèle qui est simplifié à l'extrême peut refléter de manière inexacte la situation réelle.
- Si la personne qui construit un modèle ne sait pas ce qu'elle fait, le résultat du modèle sera incorrect.
- Les modèles peuvent parfois s'avérer trop coûteux à l'origine lorsque leur coût est comparé au rendement attendu de leur utilisation.

- A défaut d'exprimer les relations entre niveau micro et macro Les paramètres d'entrée et de sortie au même niveau doivent être définis pour construire des équations différentielles.
- Exigences rigoureuses en matière de données. Premièrement, la structure interne du système au niveau macro n'est généralement pas claire. Deuxièmement, il est difficile d'obtenir des données car de nombreuses caractéristiques macros des sociétés sont émergentes. Troisièmement, il n'est pas approprié de traiter les données qualitatives de manière numérique.
- Négliger la structure de réseau dans les modèles basés sur des équations différentielles, les structures de réseau des systèmes complexes sont toujours supposées être des réseaux réguliers ou aléatoires.

1.2.8.2 Système multi-agents :

Un système multi-agents (SMA) est une extension de la technologie des agents, dans laquelle un groupe d'agents autonomes agissent dans un environnement pour atteindre un objectif commun. Cela se fait par la coopération ou la compétition, le partage ou non des connaissances entre eux [21].

Les méthodologies de modélisation de l'épidémie sont principalement axées sur les systèmes multi-agents.

Les systèmes multi-agents (SMA) sont l'intégration de la théorie des systèmes adaptatifs complexes, de l'intelligence artificielle distribuée et des techniques de vie artificielle. Liu et al [22]. Ont utilisé les techniques SMA pour simuler l'apparition de l'épidémie de SRAS ainsi que le processus de stabilisation sous contrôle. Dans cette étude, les auteurs ont examiné comment les différents facteurs affectent le développement de la maladie, et ils ont essayé de trouver des approches efficaces pour contrôler l'épidémie. Dans ces modèles, la transmission de l'épidémie n'est reconnue que comme un phénomène dans le temps. Mais une maladie se produit également dans l'espace. Un modèle de simulation de la transmission des épidémies basé sur le modèle SMA est proposé. Les facteurs temporels et spatiaux de l'infection sont explicitement pris en compte.

Mosson et al. [23]. Ont proposé une simulation à base d'agents (ABS) pour étudier la dynamique de la transmission de la tuberculose et le rôle des différents réseaux de contact. Leur modèle simule le cours d'une épidémie de la tuberculose à travers une seule population et utilise un réseau hiérarchique de contacts à trois niveaux, typique de la transmission des maladies aérogènes.

L'ABS est une approche alternative qui modélise le système au niveau individuel et offre une grande flexibilité pour intégrer diverses hypothèses de modélisation. Les modèles ABS sont largement utilisés dans les sciences sociales et ont été appliqués à l'étude de diverses maladies infectieuses telles que la grippe, la variole et le VIH/SIDA. Espindola et al [24]. Ont utilisé une approche ABS pour étudier l'émergence de la tuberculose résistante aux médicaments due à un traitement aux antibiotiques.

De l'autre côté du spectre des modèles épidémiques, les modèles à base d'agents Eubank et al [25]. Constituent un cadre précieux pour offrir une description réaliste de la façon dont les maladies se diffusent dans les environnements urbains.

Les modèles à base d'agent ont plusieurs avantages clés qui sont :

- Comblent le fossé entre le niveau micro et macro
- Moins de données requises
- Intégrer les connaissances dans différents domaines où la simulation multi-agents peut être appliquée pour intégrer les connaissances dans différents domaines [26].

Cependant, ils ont aussi certaines limites :

Un modèle base d'agent est défini comme un outil "instructif" et ne peut pas représenter de véritables réponses immunitaires dans les maladies infectieuses car il échoue dans la cartographie un à un des composants et des processus aux systèmes biologiques.

Le comportement des agents et les interactions entre les agents dans les maladies infectieuses sont basés sur la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires de base dans les réponses immunitaires. Cependant, les connaissances concernant certaines interactions peuvent ne pas exister ou sont encore en cours d'exploration.

La plupart des modèles à base d'agents existants sont limités dans la validation quantitative des résultats simulés à partir de conceptions expérimentales.

Le modèle à base d'agents est conçu pour décrire le niveau agrégé des composants en simulant le comportement et les interactions des agents individuels, et par conséquent, nécessite un effort de calcul important et l'efficacité de calcul est assez faible [27].

1.2.8.3 Automates cellulaires :

L'origine des automates cellulaires remonte aux années 50 avec Stanislaw Ulam et John Von Neumann [28].

Un automate cellulaire (AC) est un système dynamique discret. L'espace et le temps sont également discrets. L'élément de base d'un AC est la cellule. L'état de chaque cellule est une variable qui prend ses valeurs dans un ensemble fini de valeurs admissibles. Dans le cas le plus simple, chaque cellule peut avoir l'état binaire 1 ou 0. Dans des situations plus complexes, les cellules peuvent avoir différents états [29].

Martín Del Rey [20]. A proposé un modèle SEIR mis en œuvre via un automate cellulaire où chaque cellule représente une population particulière telle qu'un noyau rural ou urbain. Les voisins de chaque cellule sont ceux entre lesquels il existe un canal de communication qui permet le flux de population de l'un à l'autre.

Pour le modèle de Powathil et al [30]. La modélisation des automates cellulaires a été utilisée pour modéliser d'autres maladies, notamment le développement de tumeurs et la progression du cancer.

Keeling et Gilligan [31]. Ont étendu l'analyse d'un modèle de peste qui englobe la dynamique de la maladie chez les rats, les puces et les populations humaines à l'aide des automates cellulaires.

Les automates cellulaires se sont avérés utiles pour les systèmes complexes dans divers domaines scientifiques et l'un des principaux domaines de recherche est la propagation des maladies infectieuses. Ils permettent un plus grand degré d'hétérogénéité en modélisant chaque individu comme une cellule dans la grille.

Un AC permet de modéliser différentes distributions spatiales, ce qui peut donner des zones plus densément peuplées et des zones moins denses, en rapprochant la topologie de la grille de celle d'une ville réelle.

Des situations comme la mise en quarantaine ou d'autres mesures préventives peuvent être modélisées simplement pour évaluer les effets sur l'évolution de la maladie.

Le modèle épidémique des automates cellulaires est un modèle bien défini au sens mathématique, mais il présente de sérieux défauts. En particulier, il ne fournit qu'une représentation limitée de la propagation des maladies infectieuses. Il est également faible dans la modélisation des réseaux sociaux de propagation de la maladie, car chaque changement d'état doit être local et la manipulation à distance est impossible dans les automates cellulaires formels [32].

- Les automates cellulaires sont un outil de modélisation qui sert pour des représentations simplifiées, théoriques, rationnelles et donc limitées d'un phénomène réel.
- Il y a aussi la limite technologique dont Von Neumann a d'ailleurs subi les effets : l'informatique a permis d'outrepasser pour un temps ces « barrières » grâce à des calculs complexes faits de plus en plus rapidement, mais pour modéliser des phénomènes réels, les règles sont très nombreuses et nécessitent de ce fait des machines informatiques encore plus puissantes [32].
- Le facteur humain est l'une des plus importantes limites lorsque la modélisation est utilisée pour les êtres humains. En effet, les automates cellulaires ne peuvent pas modéliser les réactions aussi complexes que déroutantes des humains [33].

1.2.8.4 Algèbre des processus :

L'algèbre des processus a vu le jour à la fin des années soixante-dix du vingtième siècle. L'algèbre des processus est l'étude des systèmes distribués ou parallèles par des moyens algébriques. Le mot processus fait ici référence au comportement d'un système. Un système est tout ce qui présente un comportement, comme l'exécution d'un système logiciel, les actions d'une machine ou même les actions d'un être humain [34].

L'utilisation de l'algèbre des processus dans un contexte épidémiologique est encore assez récente. McCaig et al [35]. Ont étudié l'utilisation de l'algèbre des processus dans un contexte épidémiologique. Les auteurs ont étudié l'utilisation de WSCCS (Weighted Synchronous Calculus of Communicating System), une algèbre de processus inspirée de CCS (Calculus of Communicating System), pour les systèmes épidémiologiques. Les auteurs ont d'abord analysé comment décrire les caractéristiques de base des maladies. Ensuite, ils ont développé un algorithme pour dériver les équations de champ moyen à partir d'un modèle WSCCS. Chiocchetta et Hillston et al [36]. Ont également analysé comment Bio-PEPA pourrait être utilisé pour modéliser des systèmes épidémiologiques, et ont développé un modèle de grippe aviaire. Bradley et al [35]. Ont utilisé PEPA pour décrire le comportement des attaques de vers sur Internet.

Les études épidémiologiques de Chiocchetta et Hillston et al [36]. Ont conduit de nombreux auteurs à étendre l'utilisation de Bio-PEPA à différentes maladies infectieuses. Benkirane et al [36]. Ont mis en évidence les principales caractéristiques de Bio-PEPA en développant un modèle de la rougeole. Ils ont mis en avant les effets saisonniers et l'immigration sur la propagation de la maladie. Hamami et Atmani et al [36]. Ont passé en revue les travaux de Bonmarin sur la varicelle Bonmarin et al et al [36]. Ainsi que le modèle de DeEspíndola sur la tuberculose De Espíndola et al [36].

De Espíndola et al [36]. Ont travaillé sur des modèles SIR/ SEIR en utilisant le cadre Bio-PEPA pour une analyse plus approfondie.

L'intérêt porté à Bio-PEPA est dû principalement à :

- Les modèles d'algèbre de processus sont composés de parties plus petites en interaction. Il en résulte une modularité.
- Un modèle d'algèbre de processus permet d'accéder à une gamme de techniques d'investigation, chacune d'entre elles contribue à la compréhension du système d'une manière différente, ce qui permet d'obtenir une image plus complète.
- Les utilisateurs ne doivent apprendre qu'un seul langage pour rédiger des spécifications et des implémentations.

- L'algèbre fournit un support explicite pour les spécifications et les implémentations compositionnelles, permettant à la spécification (implémentation) d'un système d'être construite à partir des spécifications (implémentations) de ses composants.
- Les spécifications comprennent des informations sur ce qui est interdit et ce qui est autorisé.

1.3 Conclusion :

La modélisation en épidémiologie des maladies infectieuses repose aujourd'hui sur une diversité de méthodes.

Dans ce chapitre, nous avons abordé un ensemble de méthodes, leurs avantages et leurs inconvénients, cela nous motive à choisir l'outil de modélisation « algèbre de processus » Bio-PEPA.

Bio-PEPA offre un haut niveau d'abstraction et permet de représenter facilement les caractéristiques des systèmes épidémiologiques.

Dans le chapitre suivant, nous aborderons plus en détails les principaux concepts de la modélisation par Bio-PEPA ainsi que son application à l'épidémie de la Covid'19.

Chapitre 2

Modélisation de la COVID'19 par Bio-PEPA

2.1 Introduction :

Le coronavirus est actuellement l'une des principales maladies infectieuses mondiales, et son émergence a suscité l'intérêt pour les modèles prédictifs capables de prédire la propagation du virus.

Dans ce chapitre, nous donnons d'abord un aperçu complet du coronavirus. Puis nous présentons une nouvelle approche qui permet la création de modèles épidémiologiques comme outil de modélisation puissant et évolutif pour l'étude des systèmes épidémiologiques : Bio-PEPA.

2.2 Description de la covid'19 :

2.2.1 Le coronavirus :

Covid'19 est le nom donné par l'OMS le 11 février 2020 à une nouvelle maladie infectieuse respiratoire apparue en décembre 2019, en Chine, et causée par le coronavirus SARS-CoV-2[37].

"Co" pour "corona",

"vi" pour "virus"

"D" pour " Disease" ("maladie" en anglais).

19 pour l'année de son apparition : 2019.

Un coronavirus est une sorte de virus courant qui provoque une infection du nez, des sinus ou du haut de la gorge. La plupart des coronavirus ne sont pas dangereux [38].

2.2.2 Symptômes de la covid'19 :

Les principaux symptômes comprennent :

Fièvre, Tousser, Essoufflement, Difficulté à respirer, Fatigue, Frissons, parfois accompagnés de tremblements, Courbatures, Mal de tête, Maux de gorge, Congestion/nez qui coule, Perte d'odorat ou de goût, La nausée, La diarrhée

Certaines personnes hospitalisées pour COVID'19 ont également des caillots sanguins dangereux, notamment dans les jambes, les poumons et les artères [38].

Le virus peut entraîner une pneumonie, une insuffisance respiratoire, des problèmes cardiaques, des problèmes de foie, un choc septique et la mort. De nombreuses complications du COVID'19 peuvent être causées par une affection connue sous le nom de syndrome de libération de cytokines ou une tempête de cytokines. C'est à ce moment qu'une infection déclenche votre système immunitaire pour inonder votre circulation sanguine de protéines inflammatoires appelées cytokines. Ils peuvent tuer les tissus et endommager vos organes. Dans certains cas, des transplantations pulmonaires ont été nécessaires.

2.2.3 Type de coronavirus :

Il existe quatre sous-types de coronavirus – alpha, bêta, gamma et delta – et les scientifiques utilisent ces classifications pour catégoriser les différentes espèces. Parmi tous les coronavirus, sept ont touché l'homme. Quatre d'entre eux sont courants et provoquent des maladies bénignes des voies respiratoires supérieures et inférieures, du nez, des sinus, de la gorge et des poumons [39].

1. 229E (alpha coronavirus)
2. NL63 (alpha coronavirus)
3. OC43 (bêta-coronavirus)
4. HKU1 (bêta-coronavirus)

Les trois autres peuvent causer des maladies plus graves. Ils sont :

- 5- SRAS-CoV
- 6- MERS-CoV
- 7- SARS-CoV-2

2.2.4 Les méthodes diagnostiques du covid'19 :

La première chose à comprendre est qu'il existe deux types de méthodes de test COVID'19 : les tests de diagnostic et les tests d'anticorps. Les tests de diagnostic montrent quand vous êtes activement infecté par le COVID'19, tandis que les tests d'anticorps montrent si vous avez déjà été infecté par le COVID'19. Les tests PCR sont un type de test de diagnostic qui utilise une technique appelée NAAT (Nucleic Acid Amplification Tests) pour déterminer si une personne est actuellement infectée par le COVID'19 (SARS-CoV-2) [40]. Les tests sont très importants pour aider à réduire la propagation du COVID'19[41].

2.3 Modélisation de la covid'19 : Etat de l'art

Cette section a pour objectif de présenter l'état de l'art des différents travaux existants pour une modélisation de la covid'19 afin d'en extraire les éléments clés d'une reproduction correcte de la maladie tel que le modèle à compartiment le plus adapté. La maladie à coronavirus 2019 (COVID'19) a créé une profonde urgence de santé publique dans le monde entier. C'est devenu une épidémie avec plus de 5 000 000 d'infections confirmées dans le monde au 21 mai 2020.

Récemment, le risque de COVID'19 a été une préoccupation de santé publique importante et les gens accordent plus d'attention aux estimations et prévisions précises et opportunes de COVID'19[42], cette crise sanitaire mondiale de COVID'19 a mis en lumière le problème primordial rôle du développement de la recherche et de l'évolution scientifique. En particulier, le rôle de la modélisation mathématique et d'autres méthodes pour comprendre la propagation de la maladie dans le temps. Face à cette situation de la propagation du COVID'19 à l'échelle internationale, l'accès est désormais facilité à beaucoup plus de données et même à des analyses réalisées par des scientifiques et chercheurs du monde entier [43].

Le modèle Susceptible-Infectious-Recovered (SIR) et ses approches de variation, telles que le modèle Susceptible-Infected-Removal-Susceptible (SIRS) (Kermack et McKendrick, 1932, 1933) et le modèle Susceptible-Exposed-Infected-Removal (SEIR) (Hethcote, 2000), ont été largement discutées pour étudier l'évolution dynamique d'une maladie infectieuse dans une certaine région. Il existe une riche littérature produisant des premiers résultats sur le COVID'19 basés sur le modèle SIR et ses variations (Wu et al. 2020 ;

Read et al, 2020 ; Tang et al. 2020). Du point de vue des statisticiens, la construction d'un modèle variant dans le temps sous SIR et ses variations est également discutée en détail pour COVID'19 (Chen et al. 2020 ; Sun et al. 2020 ; Jo et al. 2020) [44].

De nombreux chercheurs ont adopté cette approche pour étudier le nouveau coronavirus. Iwata et Miyakoshi (2020) et Wan et al. (2020) ont mené des études sur cette épidémie à l'aide de modèles SEIR de mélange aléatoire standard. Hou et al. (2020) ont utilisé un modèle SEIR de champ moyen pour décrire cette maladie et ont fait varier le taux de contacts pour modéliser les différences d'événements de transmission causées par les effets de l'auto-isolément. Peng et al. (2020) ont modifié le modèle SEIR de champ moyen en ajoutant les classes Q (mis en quarantaine) et P (insensible). López et Rodo (2020) ont adopté une approche similaire en ajoutant une classe Q pour représenter la mise en quarantaine des individus infectieux, ainsi qu'un compartiment de population protégée (C) pour tenir compte des efforts visant à protéger les membres sensibles de la population en les confinant. Shi, Cao et Feng (2020) ont ajouté trois nouvelles classes au modèle SEIR de champ moyen standard pour tenir compte de la mise en quarantaine des individus sensibles, exposés et infectieux. De même, Wang et al. (2020) ont ajouté de nouvelles classes au modèle SEIR à champ moyen pour tenir compte des cas asymptomatiques et des effets de l'hospitalisation [45].

Reza pour et al [44].Ont fourni un modèle de propagation de la pandémie de coronavirus en utilisant SEIR. Ils ont appliqué la dérive fractionnaire de Caputo. Une solution approximative pour le modèle a été trouvée en appliquant la méthode d'Euler (fractionnelle). Une simulation numérique a également été fournie sur la base de données réelle pour prédire la transmission du nouveau coronavirus. Cependant, le modèle ne peut pas prédire le nombre de personnes mises en quarantaine par jour.

Huang et al [46].Ont étudié la dernière situation pandémique de COVID'19 à l'intérieur et à l'extérieur de la Chine jusqu'au 7 mars 2020. Ils ont développé des modèles SIR variant dans le temps. L'auteur sont considéré la population totale de chaque province de Chine ainsi que d'autres pays comme la population initiale N pour le modèle. Cependant, le modèle n'est applicable qu'en Chine [46].

Malavika et al. (2020)[43] ont utilisé des modèles SIR et de croissance logistique pour la prévision de l'épidémie de COVID'19 en Inde, tandis que Lifshits et Neklyudova (2020) ont utilisé une approche similaire en Russie.

2.4 Modélisation par Bio-PEPA :

2.4.1 Bio-PEPA :

Bio-PEPA est une extension très récente de PEPA, une algèbre de processus pour l'évaluation des performances de systèmes concurrents, qui a été créée pour la modélisation et l'analyse de réseaux biochimiques [47],y compris les réseaux de régulation des gènes, les réseaux de transduction de signaux et les réseaux métaboliques. Un modèle Bio-PEPA peut être considéré comme une représentation intermédiaire, formelle et compositionnelle du système biologique sous-jacent. À partir de cette représentation, plusieurs types d'analyse peuvent être effectués, tels que l'analyse de la chaîne de Markov en temps continu (CMTC), la représentation et la simulation à l'aide d'équations différentielles ordinaires (ODE), la simulation stochastique et la vérification de modèle [48].

2.4.2 Du PEPA à Bio-PEPA :

L'intérêt récent pour l'application des algèbres de processus pour la modélisation des réseaux biochimiques a donné lieu à plusieurs études concernant l'application de PEPA dans la modélisation des réseaux biologiques [49,50].

Deux approches différentes ont été utilisées :

- **Centré sur les réactifs :**

Dans cette approche, l'abstraction des composants du réseau biochimique se produit au niveau des espèces. En effet, les processus représentent des réactifs chimiques et les actions représentent des réactions entre les réactifs.

- **Centré sur le cheminement des espèces :**

Cette approche est une abstraction plus poussée du système au plus bas niveau. En effet, les processus représentant des réactifs et leurs interactions à un niveau supérieur d'abstraction sont prélevés au moyen d'actions.

2.4.3 Notions de base de Bio-PEPA :

Un système Bio-PEPA, en tant que représentation intermédiaire, formelle et compositionnelle d'un réseau biochimique, médiatise la modélisation du système sous-jacent à travers un certain nombre de techniques d'abstraction et d'hypothèses.

2.4.3.1 Hypothèses :

Deux hypothèses sont faites lors de la conversion d'un réseau biochimique en un système Bio-PEPA :

- Les compartiments biologiques ne sont considérés que comme des conteneurs pour les réactions et n'y participent pas activement. Cette hypothèse assure la simplicité du modèle [51],
- Les réactions sont considérées comme des réactions unidirectionnelles irréversibles. Cela n'impose pas de limitations car une réaction réversible peut être facilement scindée en deux réactions irréversibles.

2.4.3.2 Les techniques d'abstraction :

Une abstraction importante du langage est la représentation des concentrations des espèces chimiques en niveaux discrets. Ce type d'abstraction a été inspiré par l'approche centrée sur les réactifs suivie dans [50]. Les espèces sont représentées en tant que composants dans la syntaxe Bio-PEPA.

2.4.4 Syntaxe de Bio-PEPA :

La syntaxe du langage Bio-PEPA ressemble fortement à son prédécesseur PEPA et s'enrichit de certaines fonctionnalités pour exprimer explicitement des coefficients stœchiométriques tout en étant dépourvue d'autres qui ne sont pas pertinentes pour les réseaux biochimiques (par exemple l'opérateur de masquage dans PEPA). Il comprend également une grammaire supplémentaire pour définir les taux fonctionnels.

2.4.4.1 Représentation du système :

La syntaxe de Bio-PEPA est conçue pour représenter l'information biologique :

$$\mathbf{S} := (\alpha, \mathbf{k}) \text{ op } S \mid S + S \mid C$$

$$\mathbf{P} := \mathbf{P} \stackrel{\infty}{L} \mathbf{P} \mid \mathbf{S}(\mathbf{x})$$

Où $op = \downarrow \mid \uparrow \mid \oplus \mid \ominus \mid \odot$

Les composants S et P sont les principaux constituants du langage.

- S est appelé composant séquentiel (ou composant d'espèce) et représente une espèce.
- P est appelé un composant de modèle, décrit le système et les interactions entre les composants.
- (α, k) est le préfixe, où $\alpha \in A$ est le type d'action et k est le coefficient de stœchiométrie de l'espèce dans cette réaction ;
- C est une constante.
- X est un paramètre à valeur réelle positive, généralement interprété comme une concentration [52].
- L'opérateur « op », définit le rôle des espèces S dans lequel la réaction « \uparrow » définit un réactif, « \downarrow » un produit, « \oplus » un activateur, « \ominus » un inhibiteur et « \odot » un modificateur générique. Un modificateur générique est une espèce qui est impliquée dans une réaction biochimique, mais ne peut pas être classée explicitement comme activateur ou inhibiteur.
- Le terme de coopération \bowtie est l'opérateur de composition parallèle de Bio-PEPA et est définie pour le composant du modèle. L'indicateur L sous le symbole est un sous-ensemble de l'ensemble contenant toutes les réactions se produisant dans le réseau biochimique. Les composants du modèle, comprenant le terme de coopération, sont obligés de se synchroniser avec le respect de ce sous-ensemble. Comme il deviendra évident ci-dessous où les règles d'inférence (axiomes) pour Bio-PEPA sera montré, l'indicateur de L dans le terme de coopération définit les réactions dans lesquelles les deux espèces qui forment le terme de coopération participent.

2.4.4.2 Taux fonctionnels :

Les taux fonctionnels sont exprimés par la grammaire suivante [52]:

$$f_{rate} ::= f_a(\bar{k}, \bar{C}) = sk | f_a(\bar{k})$$

$$sk ::= int | float | name | sk + sk | sk \times sk \left| \frac{sk}{sk} \right| sk - sk | sk^{sk} | \exp(sk) | \log(sk) | \sin(sk) | \cos(sk)$$

Où les paramètres **k** et **C** à la première variante de **f_{rate}** sont les constantes de vitesse de la réaction et les composants des espèces exprimées en tant que constantes, respectivement. Dans la deuxième variante, les composants des espèces ne sont pas présents car ils peuvent être déduits du contexte des lois de vitesse fonctionnelles. Les taux fonctionnels sont définis de l'extérieur à la définition des composantes du modèle du système Bio-PEPA et leur évaluation se fait au point de l'analyse du modèle.

2.4.5 Définition d'un système Bio-PEPA :

Un système Bio-PEPA est un 6-tuple : (V, N, K, FR, Comp, P), où :

- **V** : l'ensemble de compartiments, chaque élément contenant des informations sur le nom du compartiment, le volume, et l'unité dans laquelle le volume est exprimé.
- **N** : l'ensemble d'espèces qui composent le réseau biochimique. Chaque élément contient des informations sur le nom des espèces, la teneur maximale de la concentration, la concentration maximale elle-même, la taille, le compartiment dans lequel se trouvent l'espèce et l'unité de concentration.
- **K** : l'ensemble des constantes de vitesse. Chaque élément est constitué d'un nom pour la constante de vitesse, une valeur et (éventuellement) une unité pour la valeur. Ces constantes de vitesse apparaissent sur la définition des taux fonctionnels.
- **FR** : est l'ensemble des définitions de taux fonctionnels.
- **Comp** : définit les composants espèces indiquées par la grammaire de la syntaxe Bio-PEPA.
- **P** : est le composant du modèle décrivant le système [53].

Si chaque élément du système Bio-PEPA satisfait les conditions suivantes, nous l'appelons un système Bio-PEPA bien défini :

1. N doit contenir tous les composants de l'espèce (au moins un compartiment doit être défini).
2. Dans FR, chaque variable d'un taux fonctionnel fait référence à une composante d'espèce dans N ou à un paramètre constant dans K.
3. Chaque élément de Comp doit avoir la forme préfixe (α, k) op S et les actions doivent être toutes distinctes.
4. La composante du modèle P doit être définie en termes de composantes d'espèces (Comp), et chaque ensemble de coopération L_i dans P, est contenu dans $A(P)$. (L'ensemble de tous les types d'action du composant de modèle P est noté $A(P)$)[54].

2.4.6 Sémantique opérationnelle de Bio-PEPA :

Bio-PEPA est basé sur une sémantique opérationnelle qui constitue la base d'axiomes utiles pour traduire le système Bio-PEPA avec des niveaux en un système de transition stochastique, qui à son tour peut être utilisé pour la vérification du modèle. Essentiellement, ces axiomes comprennent des règles de réduction qui, lorsqu'elles sont appliquées en tandem, entraînent une modification du niveau de certaines espèces en fonction de la réaction qui se produit.

Ces axiomes sont résumés dans la figure 8 ... (Galpin et Hillston, 2011 ; Ciocchetta et Hillston, 2009a)

prefixReac	$((\alpha, \kappa) \downarrow S)(l) \xrightarrow{(\alpha, [S: \downarrow(l, \kappa)])} C S(l - \kappa) \quad \kappa \leq l \leq N$
prefixProd	$((\alpha, \kappa) \uparrow S)(l) \xrightarrow{(\alpha, [S: \uparrow(l, \kappa)])} C S(l + \kappa) \quad 0 \leq l \leq N - \kappa$
prefixMod	$((\alpha, \kappa) op S)(l) \xrightarrow{(\alpha, [S: op(l, \kappa)])} C S(l) \quad \text{with } op = \odot, \oplus, \ominus \text{ and } 0 < l \leq N \text{ if } op = \oplus, 0 \leq l \leq N \text{ otherwise}$
choice1	$\frac{S_1(l) \xrightarrow{(\alpha, w)} C S'_1(l')}{(S_1 + S_2)(l) \xrightarrow{(\alpha, w)} C S'_1(l')}$
choice2	$\frac{S_2(l) \xrightarrow{(\alpha, w)} C S'_2(l')}{(S_1 + S_2)(l) \xrightarrow{(\alpha, w)} C S'_2(l')}$
constant	$\frac{S(l) \xrightarrow{(\alpha, S: [op(l, \kappa)])} C S'(l')}{C(l) \xrightarrow{(\alpha, C: [op(l, \kappa)])} C S'(l')} \text{ with } C \stackrel{def}{=} S$
coop1	$\frac{P_1 \xrightarrow{(\alpha, w)} C P'_1}{P_1 \underset{\mathcal{L}}{\bowtie} P_2 \xrightarrow{(\alpha, w)} C P'_1 \underset{\mathcal{L}}{\bowtie} P_2} \text{ with } a \notin \mathcal{L}$
coop2	$\frac{P_2 \xrightarrow{(\alpha, w)} C P'_2}{P_1 \underset{\mathcal{L}}{\bowtie} P_2 \xrightarrow{(\alpha, w)} C P_1 \underset{\mathcal{L}}{\bowtie} P'_2} \text{ with } a \notin \mathcal{L}$
coop3	$\frac{P_1 \xrightarrow{(\alpha, w)} C P'_1 \quad P_2 \xrightarrow{(\alpha, w)} C P'_2}{P_1 \underset{\mathcal{L}}{\bowtie} P_2 \xrightarrow{(\alpha, w)} C P'_1 \underset{\mathcal{L}}{\bowtie} P'_2} \text{ with } a \in \mathcal{L}$
Final	$\frac{P \xrightarrow{(\alpha, w)} C P'}{\langle \mathcal{V}, \mathcal{N}, \mathcal{K}, \mathcal{F}_R, Comp, P \rangle \xrightarrow{a_j, r_a} S \langle \mathcal{V}, \mathcal{N}, \mathcal{K}, \mathcal{F}_R, Comp, P' \rangle}$
	$r_a = \frac{f_a[w, \mathcal{N}, \mathcal{K}]}{H}$

Figure 8 : Sémantique opérationnelle Bio-PEPA

Cette description schématisée sous forme de règle, permet de suivre l'évolution de l'espèce pour chaque type d'action invoquée.

- **Les 3 premières règles** concernant l'altération d'un niveau d'espèce selon les termes préfixés élémentaires. Lorsque **S** est un réactif, alors le niveau de concentration est réduit d'une quantité déterminée à partir du coefficient stœchiométrique κ . La contrainte du niveau supérieur ou égal à κ est nécessaire pour que la réaction se produise (**prefixReac**). Lorsque **S** est un produit, alors son niveau augmente en conséquence et la contrainte est que le

niveau ne soit pas supérieur à N (**prefixProd**). Lorsque S est un modificateur (**prefixMod**), il n'y a pas d'altération du niveau de l'espèce. Certaines contraintes de concentration du modificateur selon le type existent (par exemple si le modificateur est un activateur, son niveau de concentration doit être supérieur à 0).

- **Les deux axiomes** suivants (**choix1 et choix2**) définissent la composition alternative des opérateurs préfix élémentaires qui constituent la définition de l'espèce. Étant donné que chaque opérateur de préfixe est associé à une action, la signification du choix est que l'une des actions se poursuivra. En ce qui concerne le système de transition marqué sous-jacent au système Bio-PEPA, nous ne pouvons avoir qu'une seule réaction par transition dans le système.
- **L'axiome** suivant (**constante**) révèle l'utilisation du terme constant dans la syntaxe Bio-PEPA, à savoir pour encapsuler une expression complexe d'un composant d'espèce, contenant des choix de combineurs de préfixes ou d'autres constantes, à un nom.
- **Les trois axiomes** suivants (**coop1, coop2, coop3**) définissent le comportement du terme de coopération dans le composant du modèle. Dans **coop1** et **coop2**, l'action à qui apparaît entre parenthèses n'appartient pas à l'ensemble de synchronisation L donc chaque processus se déroule seul. Si l'action appartient à L , alors **coop3** s'applique et les composants procèdent ensemble par rapport à cette action. La règle **coop3** est peut-être la plus importante sémantiquement car elle définit l'espèce comprenant une réaction spécifique. Tous les axiomes ci-dessus sont appelés relations de capacité car ils déterminent le comportement quantitatif de l'espèce.
- **Le dernier axiome** est appelé **la relation stochastique**. Le taux r_a qui apparaît sur le terme entre parenthèses contenant le système Bio-PEPA est un paramètre d'une distribution exponentielle négative.

L'axiome stipule que de toutes les activités (actions) activées, la plus rapide par rapport à r_a procède. Cette vitesse est calculée par rapport à la loi de vitesse de chaque réaction, évaluée sur les concentrations des espèces qui participent à la réaction et les constantes de vitesse, divisées par la taille du pays H . La règle "Final" est la pierre angulaire pour la création du système de transition marqué stochastique décrivant le système Bio-PEPA [54].

2.4.7 Analyse du modèle épidémique par Bio-PEPA :

La spécification formelle de Bio-PEPA permet d'accomplir différents types d'analyses : les équations différentielles ordinaires (EDO), simulation stochastique (Gillespie) et les modèles de validation PRISM et SBML. Plus de détails dans Galpin et Hillston (2011).

L'utilité d'une telle analyse réside dans la possibilité d'effectuer une étude comparative entre les différentes analyses pour une profonde validation. Ainsi, le développeur n'a plus à se soucier de la nature de l'épidémie pour l'adapter à la méthode de modélisation, Bio-PEPA lui permet amplement de vaciller entre un modèle stochastique et déterministe sans pour autant changer d'outil ou de formalisme.

2.4.7.1 Bio-PEPA Workbench :

Le Bio-PEPA Workbench est une chaîne d'outils de modélisation dont la fonction principale est de compiler les modèles Bio-PEPA dans une variété de formats pour l'analyse. Le Workbench peut exporter vers des outils bien connus tels que Matlab et PRISM mais permet également aux utilisateurs de travailler avec le StochKit (Li, Cao, Petzold et Gillespie 2008) et la suite de solveurs Sundials ODE (Hindmarsh, Brown, Grant, Lee, Serban, Shumaker et Woodward 2005). StochKit est une bibliothèque C++ pour la simulation stochastique et Sundials est une suite de logiciels numériques qui comprend des intégrateurs numériques pour les systèmes d'équations différentielles ordinaires.

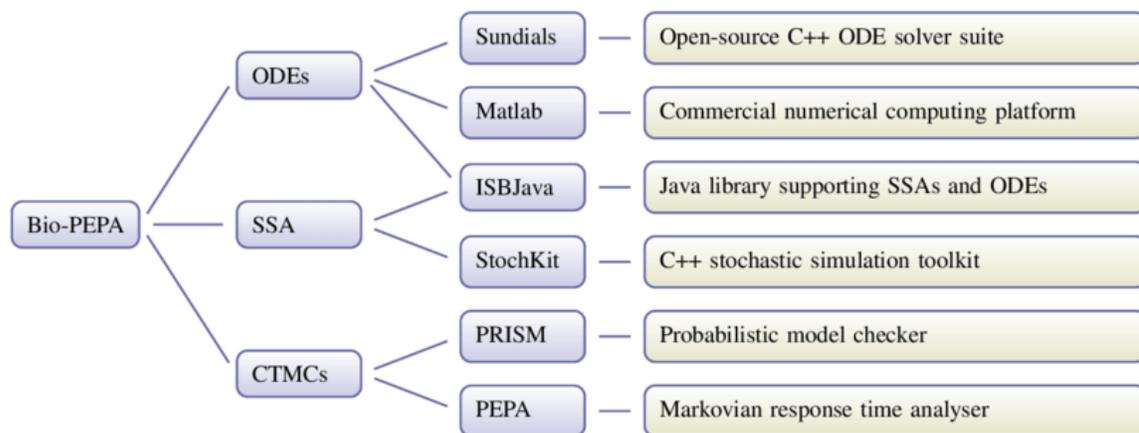


Figure9 : L'organisation d'outil d'analyse

En ce qui concerne la simulation stochastique, le Bio-PEPA Workbench génère les lois cinétiques et les descriptions des fonctions de propension nécessaires pour effectuer une analyse du modèle via une simulation stochastique à l'aide de l'algorithme de simulation stochastique (SSA) de Gillespie et d'autres algorithmes de simulation stochastique tels que Gibson-Bruck[55].

2.5 Conclusion :

Les méthodes de modélisation jouent un rôle important dans la dynamique des épidémies comprenant principalement le Bio-PEPA, ils sont satisfaisants pour expliquer les phénomènes de la covid'19.

Pour cette raison les experts s'appuient habituellement sur un nouvel outil de modélisation « les algèbres des processus », ainsi que sur la simulation pour essayer de comprendre le comportement de ces systèmes.

La description de la syntaxe de Bio-PEPA permet de visualiser son importance par rapport aux autres méthodes de modélisation, du fait qu'elle regroupe les avantages de chacune d'elles tout en facilitant au développeur son implémentation.

Chapitre 3 : Conception et Développement

3.1 Introduction :

Dans ce chapitre, nous allons détailler notre application Bio-PEPA pour l'étude du suivi de la Covid'19. Nous avons repris un exemple de modèle à compartiment de la Covid'19 réalisé par les algorithmes PSO et nous l'avons reproduit en Bio-PEPA.

Dans ce contexte nous allons nous baser sur une étude comparative, ou le travail ciblé est celui d'He et al [56].

3.2 Conception :

3.2.1 Travail de référence :

Dans notre travail, nous nous sommes appuyés sur un article sous le titre "SEIR modeling of the COVID-19 and its dynamics", dont nous avons tiré un modèle à compartiment de la COVID-19. Dans cet article, un modèle SEIR est proposé pour COVID-19.

3.2.2 Modèle à compartiment :

Le modèle SEIR classique comporte quatre éléments qui sont S (sensible), E (exposé), I (infectieux) et R (récupéré). Ainsi, $N = S + E + I + R$ correspond à la taille totale de la population. L'hypothèse de base du modèle SEIR est que tous les individus du modèle auront les quatre rôles au fil du temps. Le modèle SEIR a certaines limites pour les situations réelles, mais il fournit un modèle de base pour la recherche de différents types d'épidémies.

Basé sur le modèle SEIR de base, Shaobo He et al. (2020) ont proposé un nouveau modèle illustré dans la figure 10 :

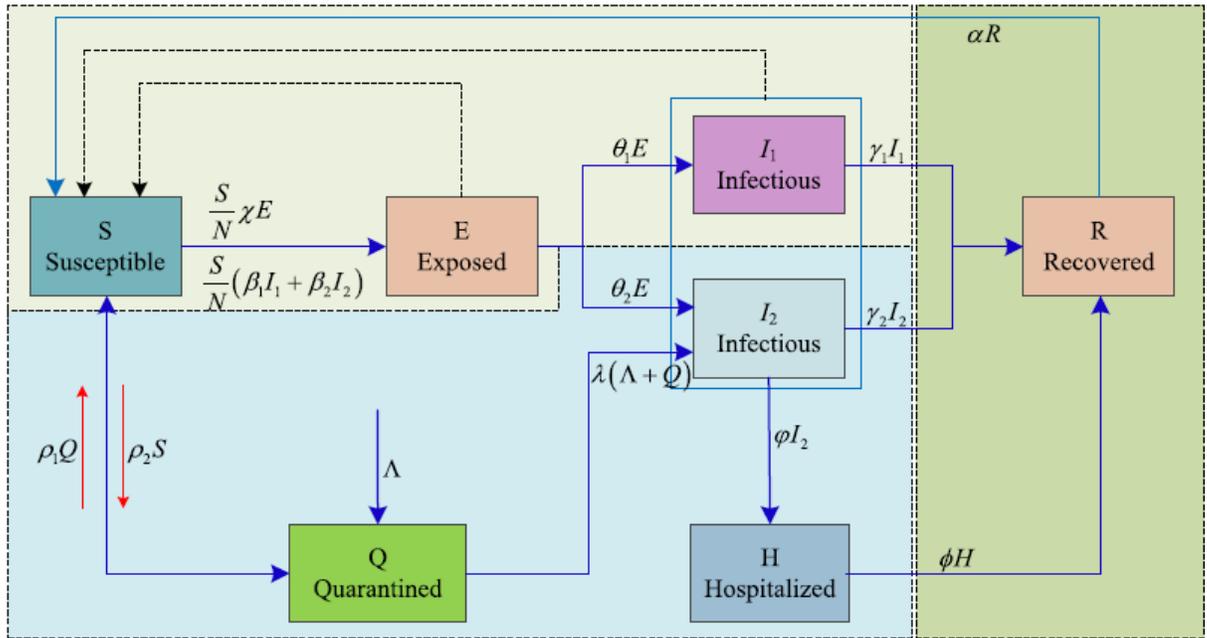


Figure10 : Organigramme du modèle SEIR proposé pour le COVID-19

Où S, E, I1, I2, R, H et Q sont les compartiments du système. Les descriptions de ces compartiments sont présentées dans le tableau 1. La description des paramètres du système est illustrée dans le tableau 2.

Dans ce modèle, la classe infectieuse est divisée en deux parties, I1 et I2. Pendant ce temps, nous considérons la classe en quarantaine et la classe hospitalisée dans le modèle en fonction de la situation réelle. Par exemple, si quelqu'un présente des symptômes de type coronavirus ou vient d'un autre endroit comme l'étranger, il doit être en quarantaine pendant au moins 14 jours. Évidemment, comme le montre la figure 10, nous considérons deux canaux principaux dans le modèle proposé. Le premier suit la dynamique $S \rightarrow E \rightarrow I1 \rightarrow R$, et le second canal suit la dynamique $S \rightarrow Q \rightarrow I2 \rightarrow H \rightarrow R$. Le premier cas montre le processus naturel de l'épidémie, et c'est un modèle SEIR typique. Le deuxième canal considère le contrôle du gouvernement, y compris la quarantaine et l'hôpital. En conséquence, le modèle conçu est une version améliorée du modèle SEIR.

Table 1 : Description des variables système

Variable	Description
S	Classe sensible

E	Exposé
I1	Infectieux sans intervention
I2	Infectieux avec intervention
R	Récupéré
Q	Mis en quarantaine
H	Hospitalisé

3.3 Les paramètres :

Table 2 : Paramètres système du modèle à compartiments SEIR

Paramètres	Paramètres dans Bio-PEPA	Description	Valeurs
β_1	beta_1	Le contact et le taux d'infection de transmission par contact de la classe infectée	0.10538
β_2	beta_2	Le contact et le taux d'infection de transmission par contact de la classe infectée	0.10538
X	X	Probabilité de transmission par contact des personnes exposées	0.16221
ρ_1	rho_1	Taux de transition de quarantaine exposé entre la classe infectée mise en quarantaine et la communauté au sens large	0.0028133

ρ_2	rho_2	Taux de transition de quarantaine exposé entre la classe infectée mise en quarantaine et la communauté au sens large	0.12668
θ_1	theta_1	Taux de transition des individus exposés vers la classe infectée	0.00095
θ_2	theta_2	Taux de transition des individus exposés vers la classe infectée	0.35412
γ_1	gamma_1	Taux de récupération des personnes infectées symptomatiques pour récupérer	0.0085
γ_2	gamma_2	Taux de récupération des personnes infectées symptomatiques pour récupérer	0.0010037
λ	lambda	Taux de la classe mise en quarantaine à la classe récupérée	0.094522
A	Alpha	Taux d'immunité temporaire	0.00012048
Λ	Lambda	Apport externe des pays étrangers	10
Φ	phi_11	Taux d'infectieux avec symptômes à hospitalisé	0.2910
Φ	phi_12	Taux d'infectieux avec symptômes à hospitalisé	0.0973
ϕ	phi_21	Taux de récupération des personnes infectées en quarantaine	0.0107
ϕ	phi_22	Taux de récupération des personnes infectées en quarantaine	0.0416

3.4 Développement :

Dans cette partie nous présentons l'environnement matériel ainsi que les outils de développements.

3.4.1 Les outils et logiciels :

➤ Eclipse :

Eclipse est un IDE (Integrated Development Environment-EDI environnement de développement intégré), c'est-à-dire un logiciel qui simplifie la programmation en proposant un certain nombre de raccourcis et d'aide à la programmation. Il est développé par IBM Il est gratuit et disponible pour la plupart des systèmes d'exploitation. Universel et polyvalent, en s'appuyant principalement sur Java [57].

➤ Le plug-in Bio-PEPA Eclipse:

Le plug-in Bio-PEPA est un environnement de modélisation riche pour Bio-PEPA qui vise à fournir un support solide pour étudier le comportement dynamique moyen des systèmes. Le plug-in Bio-PEPA Eclipse prend en charge le processus expérimental en permettant aux utilisateurs d'exécuter des ensembles stochastiques de simulations indépendantes et de calculer des moyennes sur celles-ci, ce qui constitue un type d'analyse.

➤ Hardware

Pour la réalisation de ce projet nous disposons d'un ordinateur de type DELL de Windows 10 équipé d'un Processeur Intel(R) Core(TM) i5-7200U CPU @ 2.50GHz 2.71 GHz, possédant 4,00 Go de RAM installé et de 3,76 Go d'espace de disque.

3.4.2 Installation :

Tout d'abord, nous avons téléchargé une copie de la plate-forme Eclipse à partir du lien [<https://www.eclipse.org/downloads/packages/release/neon/r/eclipse-ide-eclipse-committers>]. Ces instructions concernent l'Indigo (3.7.2) version d'Éclipse. L'IDE Eclipse pour les Commîtes Java est recommandé en raison de sa petite taille. Puis, choisissez Help Install →New Software... (Voir Figure 11).

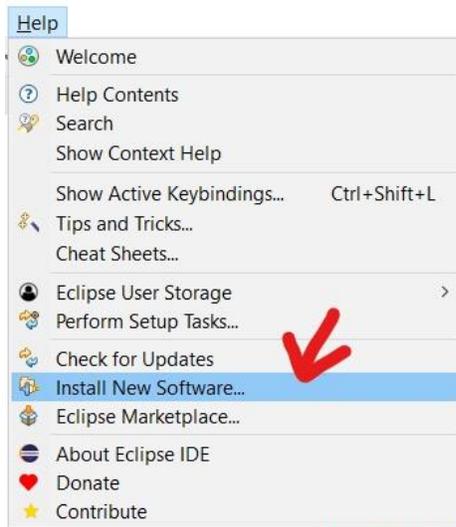


Figure 11 : Installer un nouveau logiciel

La boîte de dialogue de l'assistant qui apparaît vous aidera tout au long du processus d'installation. Cliquez sur le bouton Add en haut à droite de la fenêtre et ajoutez les sites de mise à jour suivants (voir Figure 12) :

Bio-PEPA | <http://groups.inf.ed.ac.uk/pepa/update/>

BIRT | <http://download.eclipse.org/birt/update-site/4.9.0>

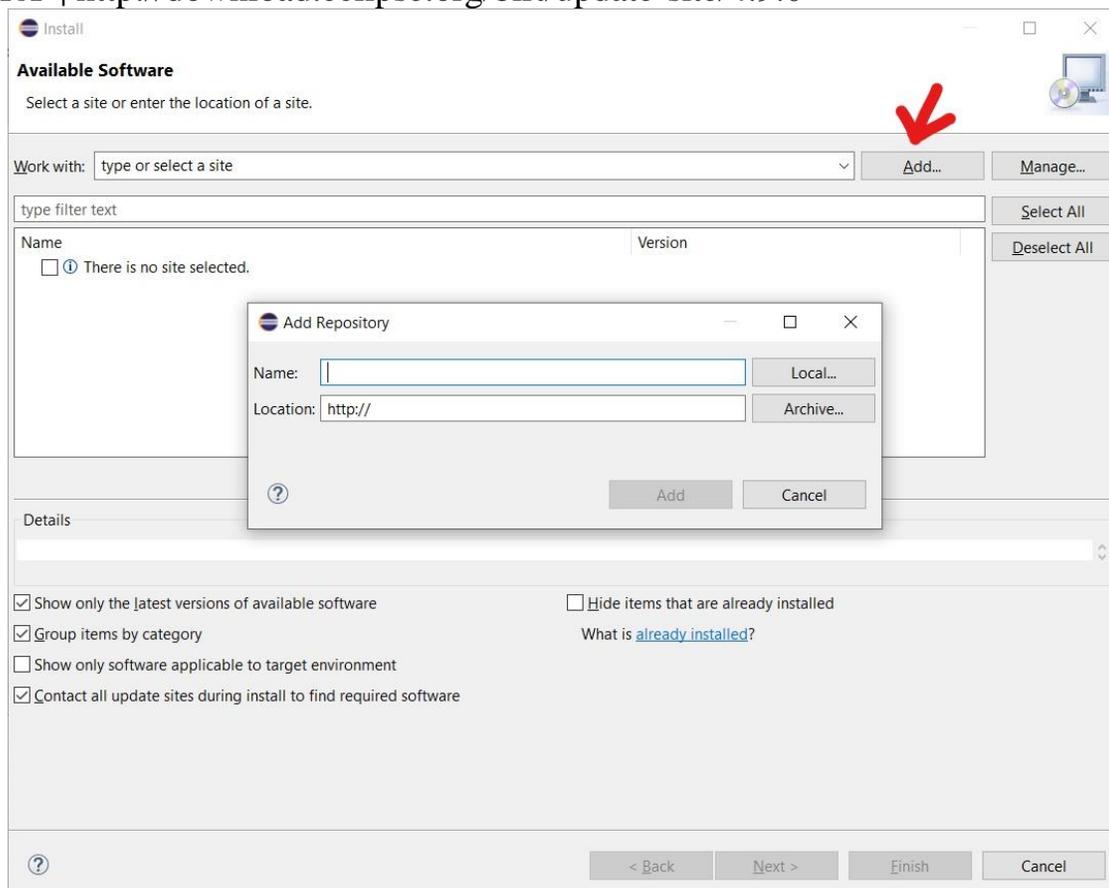


Figure 12 : Ajout d'un référentiel dans eclipse Workbench

Dans le menu déroulant sélectionnez le cadre de graphique BIRT et le plug-in Eclipse Bio-PEPA comme indiqué dans Figure 13a et Figure 13b. Cliquez ensuite sur Next.

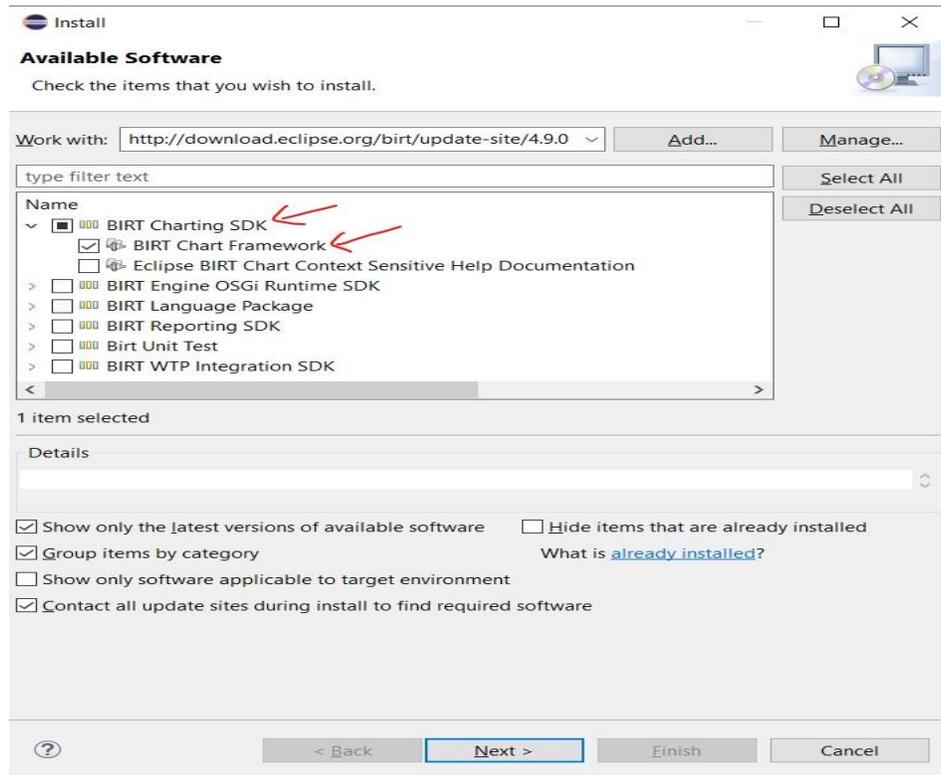


Figure 13(a) : Sélectionnez BIRT

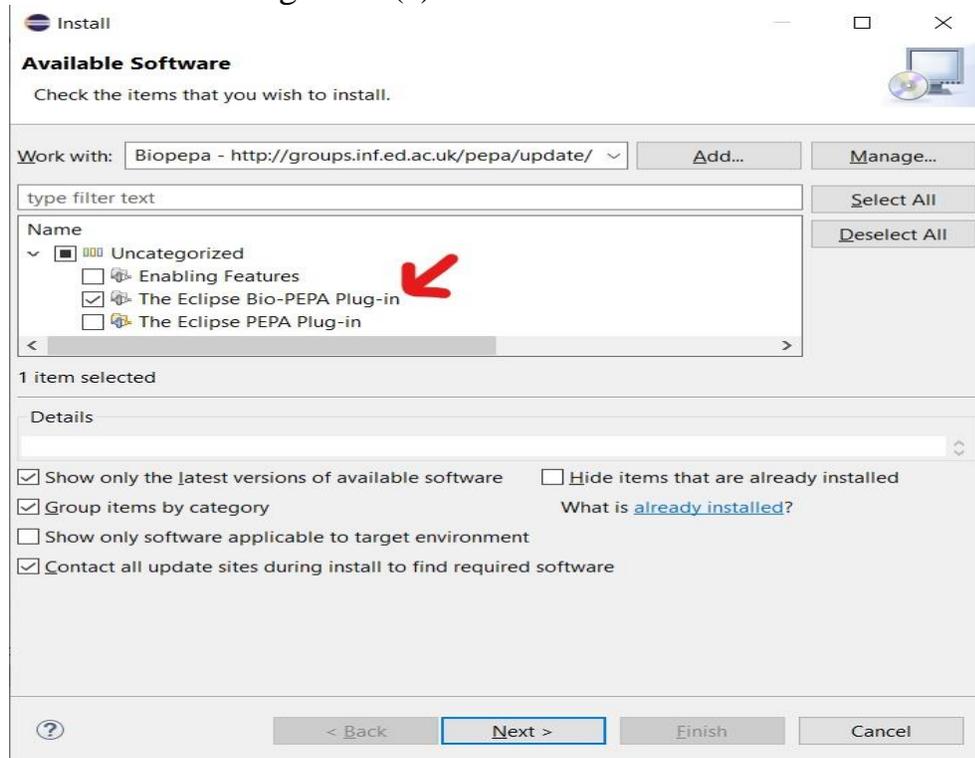


Figure 13 (b) : Sélectionnez le plugin éclipse Bio-PEPA

Eclipse déterminera quels plug-ins qui sont requis, puis affichera les résultats (voir Figure 14). Cliquez sur Next.

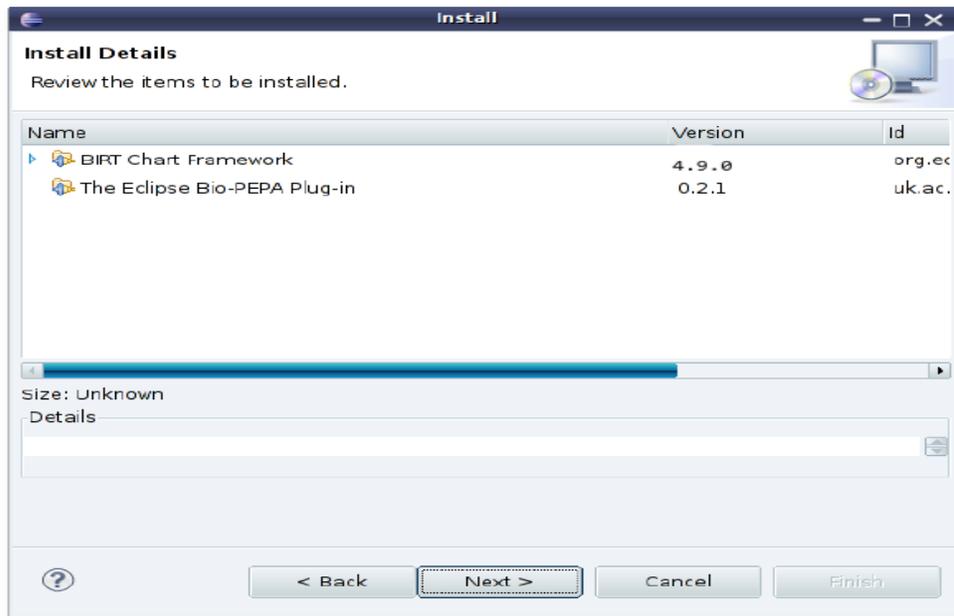


Figure 14 : Examiner les éléments à installer

Ensuite, acceptez les termes du contrat de licence avant de cliquer sur Finish (voir Figure 15).

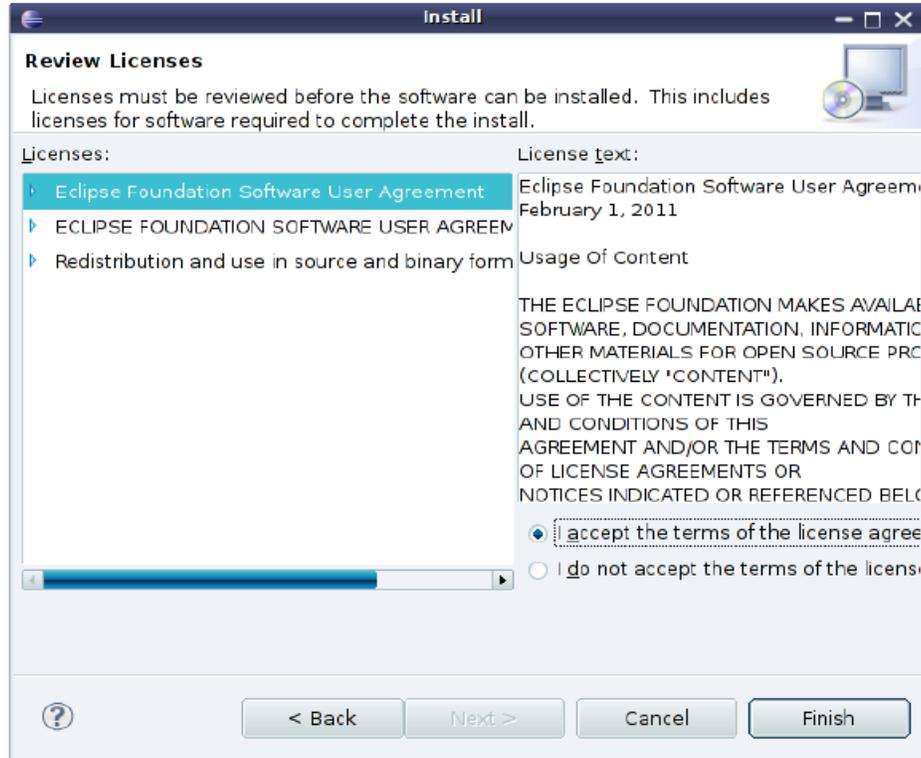


Figure 15 : Examiner les licences

3.4.3 Application :

Une fois l'installation terminée, nous passons à la traduction du modèle à compartiments de la figure 16, en respectant la syntaxe de Bio-PEPA.

Où le nombre de personnes sont définis selon leur statut par les variables suivantes : Susceptible s , Exposé E , Infectieux sans intervention $I1$, Infectieux avec Intervention $I2$, Récupéré R , mis en Quarantaine Q , Hospitalisé H . Cette étape démontre l'importance de l'utilisation d'un tel outil.

```
// Parameters
// N=65563;
beta_1=0.10538;
beta_2=0.10538;
.
.
.
.
phi_11=0.02910;phi_12=0.2973;
phi_21=0.0055; phi_22=0.0335;

N=S@Intern+E@Intern+I1@Intern+I2@Intern+R@Intern+H@Intern+Q@Intern;

location world : size = 65563, type = compartment;
location Intern in world : size=65563, type = compartment;
location Extern in world : size=10, type = compartment;

tsummer = 1;
twinter = 5; //For the seasons in a year 4:8

month = floor(time/20);
season_time = H( ((month - 6*floor(month/6)) - tsummer)*(twinter - (month - 6*floor(month/6))) );

// fonction
kineticLawOf f1 : (E@Intern * S@Intern * X) / N;
.
.
.
kineticLawOf f14 : Lambda;

//compartment
S=(f1,1) << S@Intern + (f2,1) << S@Intern + (f3,1) >> S@Intern + (f4,1) << S@Intern + (f5,1) >> S@Intern + (f15,1) << S@Intern;
.
.
Q=f14[Extern -> Intern] (.) Q + (f4,1) >> Q@Intern + (f11,1) (.) Q@Intern + (f12,1) << Q@Intern + (f3,1) << Q@Intern;

//modele
S@Intern[70000] <*> E@Intern[4077] < * > I1@Intern[262] < * > I2@Intern[24] < * > R@Intern[31] < * > H@Intern[100] < * > Q@Intern[1000]
```

Figure 16: Le modèle covid'19 par la syntaxe Bio-PEPA.

```

// Parameters
// N=65563;
beta_1=0.10538;
beta_2=0.10538;
X=0.16221;
rho_1=0.0028133;
rho_2=0.12668;
theta_1=0.00095;
theta_2=0.035412;
gamma_1=0.0005;
gamma_2=0.0010037;
lambda=0.094522;
alpha=0.00012048;
Lambda=10;
phi_11=0.02910;phi_12=0.2973;
phi_21=0.0055; phi_22=0.0335;

```

Figure 17: Déclaration des paramètres

La Figure17, décrit la première partie du code qui comprend la déclaration des paramètres en tant que taux de transition d'un état à un autre comme suit.

```

location world : size = 65563, type = compartment;
location Intern in world : size=65563, type = compartment;
location Extern in world : size=10, type = compartment;

```

Figure18 : Location.

La figure18, représente l'environnement où les individus sont situés, il est à remarquer qu'il y a deux compartiments : interne et externe.

```

// fonction
kineticLawOf f1 : (E@Intern * S@Intern * X) / N;
kineticLawOf f2 : (I1@Intern * S@Intern * beta_1) /N;
kineticLawOf f15 : (I2@Intern * S@Intern * beta_2) /N;
kineticLawOf f3 : rho_1 * Q@Intern;
kineticLawOf f4 : rho_2 * S@Intern;
kineticLawOf f5 : alpha * R@Intern;
kineticLawOf f6 : theta_1 * E@Intern;
kineticLawOf f7 : theta_2 * E@Intern;
kineticLawOf f8 : gamma_1 * I1@Intern;
kineticLawOf f9 : gamma_2 * I2@Intern;
kineticLawOf f10 : (phi_11 * I2@Intern)* (1-season_time) + (season_time)*((phi_12 * I2@Intern));
kineticLawOf f11 : lambda * Lambda ;
kineticLawOf f12 : lambda * Q@Intern;
kineticLawOf f13 : (phi_21 * H@Intern) * (1-season_time) + (season_time)*((phi_22 * H@Intern));
kineticLawOf f14 : Lambda;

```

Figure 19: Les taux fonctionnels.

La figure 19, décrit les fonctions de transition des individus d'un état vers un autre qui sont en fonction des paramètres définis dans la figure 17.

```
//compartiment
S=(f1,1) << S@Intern + (f2,1) << S@Intern + (f3,1) >> S@Intern + (f4,1) << S@Intern +(f5,1) >> S@Intern + (f15,1) << S@Intern;
E=(f1,1) >> E@Intern + (f2,1) >> E@Intern + (f6,1) << E@Intern + (f7,1) << E@Intern+ (f15,1) >> E@Intern;
I1=(f6,1) >> I1@Intern + (f8,1) << I1@Intern + (f2,1) (.) I1@Intern;
I2=(f7,1) >> I2@Intern + (f9,1) << I2@Intern + (f10,1) << I2@Intern + (f12,1) >> I2@Intern +(f11,1) (.) I2@Intern;
R=(f8,1) >> R@Intern + (f9,1) >> R@Intern + (f13,1) >> R@Intern + (f5,1) << R@Intern;
H=(f10,1) >> H@Intern + (f13,1) << H@Intern;
Q=f14[Extern -> Intern] (.) Q + (f4,1) >> Q@Intern + (f11,1) (.) Q@Intern + (f12,1) << Q@Intern + (f3,1) << Q@Intern;
```

Figure 20: Les espèces.

La figure 20, représente l'évolution des espèces selon les fonctions exécutées, où, par exemple F2 (susceptible_infected) est exécutée par un susceptible (S) et qui exprime le contact entre un susceptible et un infecté, suite à cette exécution le nombre des susceptibles va diminuer.

```
//modele
S@Intern[70000] <*> E@Intern[4077] < * > I1@Intern[262] < * > I2@Intern[24] < * > R@Intern[31] < * > H@Intern[100] < * > Q@Intern[1000]
```

Figure 21: Le modèle.

La figure 21, illustre l'initialisation des différentes espèces ainsi que le mode d'interaction.

3.5 Etude comparative

L'objectif de cette étude est de comparer les résultats de notre modèle Bio-PEPA au modèle de Shaobo Heet et al [67] réalisé par l'algorithme PSO. Cette étude nous a conduits à constater que les résultats sont similaires pour toute la période de simulation du 24 janvier au 12 avril. Afin de mener à bien notre analyse, nous avons suivi les mêmes modèles et même paramètres que ceux entrepris par Shaobo Heet al réalisé nos simulations avec Bio-PEPA.

Les figures 23 présentent l'évolution de la Covid'19 pour une population de taille N=65563. Pour ce type de simulation, Shaobo He et al [67] proposent La situation épidémique de la COVID-19 divisée en deux phases : la phase épidémique (les 19 premières Jours) et la phase d'inhibition (du 20ème jour à la

fin). Par rapport à la phase épidémique, nous remarquons une augmentation rapide du taux d'hospitalisation, jusqu'à 30 000, ce qui indique que le nombre de cas de patients augmente, tandis qu'une augmentation très lente du taux de guérison, jusqu'à 4000. Pour la phase d'inhibition, le taux d'hospitalisation a beaucoup diminué pour atteindre presque zéro et le taux de guérison a presque quadruplé jusqu'à 68000, ce qui signifie que le nombre de cas infectés confirmés diminue beaucoup et que le nombre de patients en convalescence augmente rapidement.

Nous pouvons clairement observer que les résultats de simulation de notre modèle Bio-PEPA de la figure 23 présentent la même évolution que le modèle PSO de la figure 22

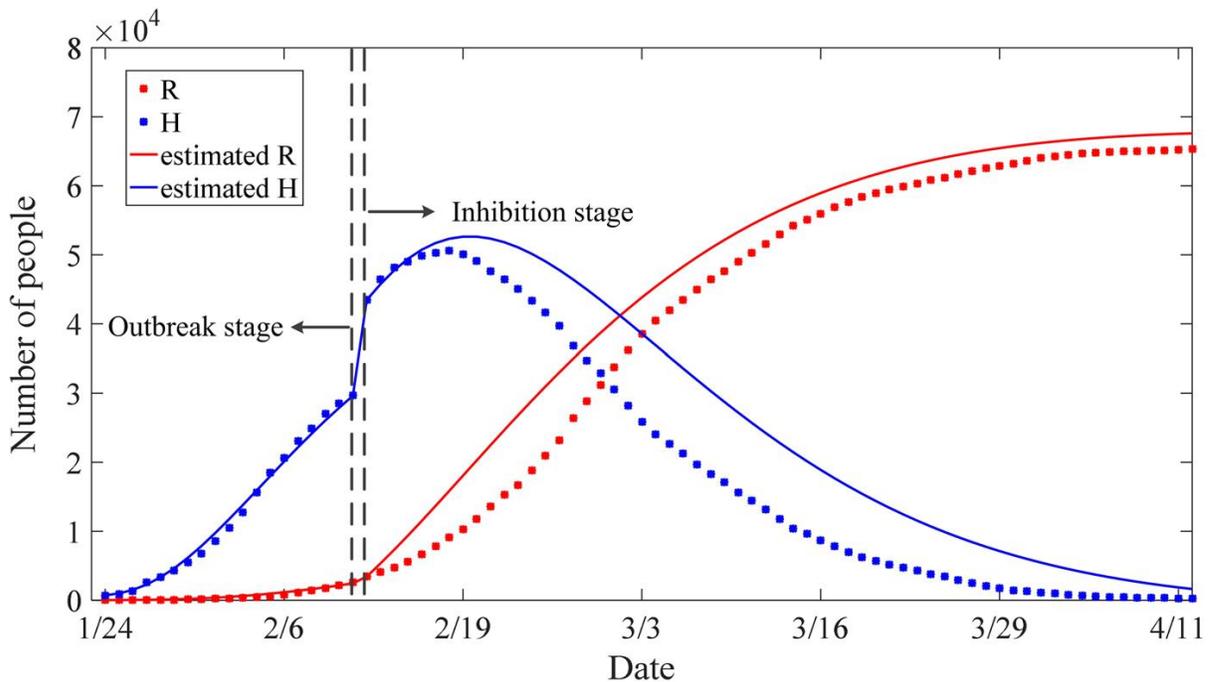


Figure 22 : Trajectoires réelles et estimées de la situation épidémique dans la province du Hubei

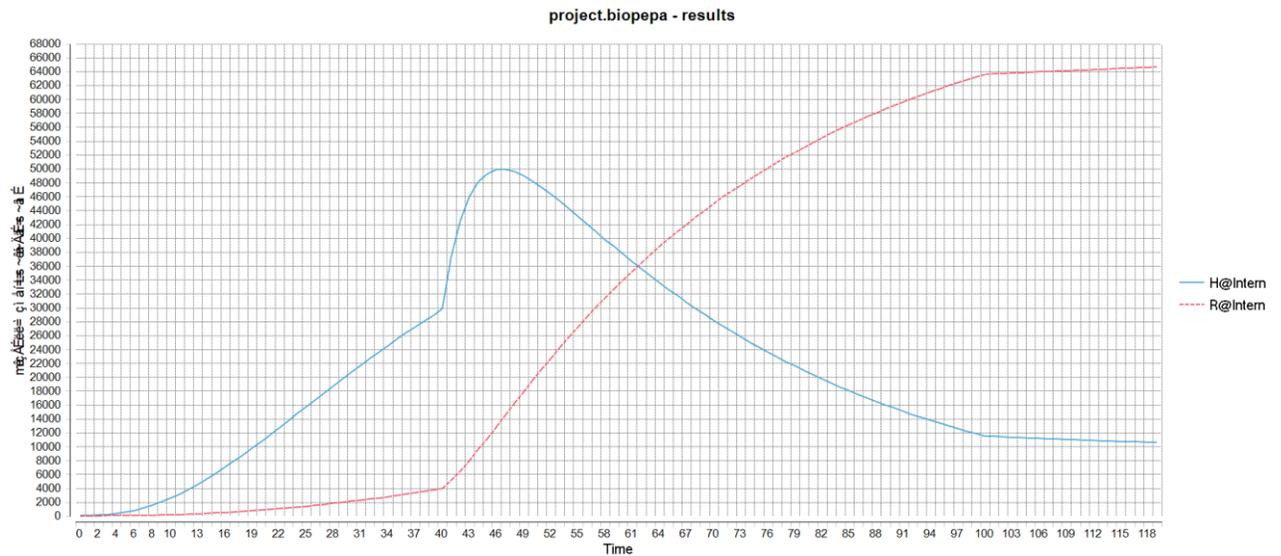


Figure 23 : Trajectoires estimées de la situation épidémique dans la province du Hubei par Bio-PEPA

Le but de cette étude est également de savoir quel paramètre a un impact sur le modèle.

Par exemple lorsque nous modifions les paramètres : β_1 (β_1) [0.00538], θ_1 (θ_1) [0.00005], γ_1 (γ_1) [0.0005], Λ (Λ) [20], λ (λ) [0.095522], α (α) [0.00012048] et ϕ_{11} (ϕ_{11}) [0.02910], il n'y a pas de changement dans le graphe. Voir figure 24

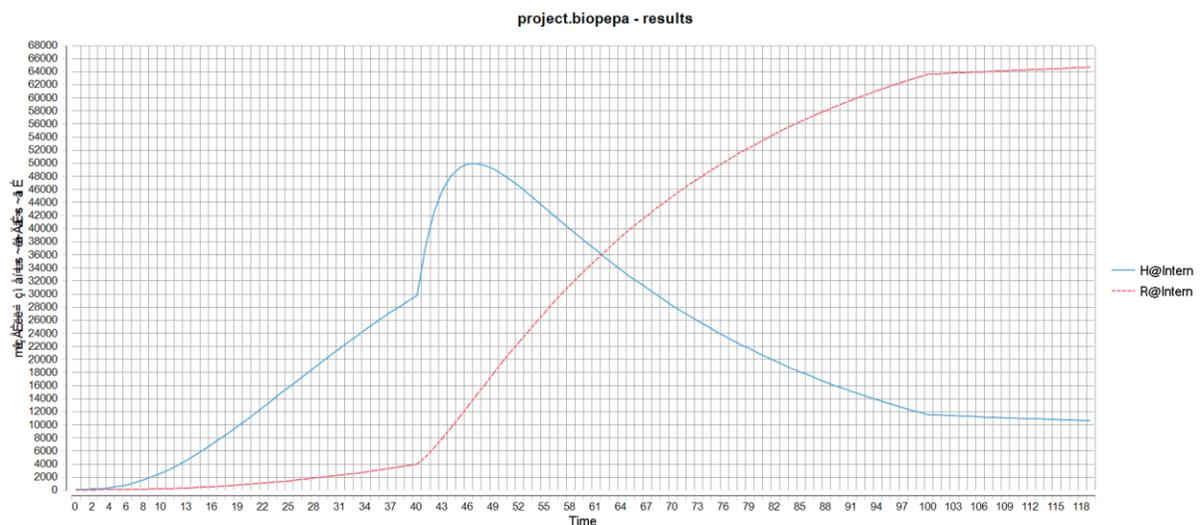


Figure 24 : Résultats de simulation pour les paramètres β_1 , θ_1 , γ_1 , Λ , λ , α , ϕ_{11}

D'autre part, lorsque les paramètres β_2 (β_2) [0,00538], X [0.00221] et θ_2 (θ_2) [0.235412] changent, on observe un changement dans la courbe H mais par une petite déviation dans le pic qui atteint jusqu'à 51000 cas où le point intersection entre les deux lignes (rouge et bleu) atteint la valeur de 37000, tel qu'illustré sur la Figure 25.

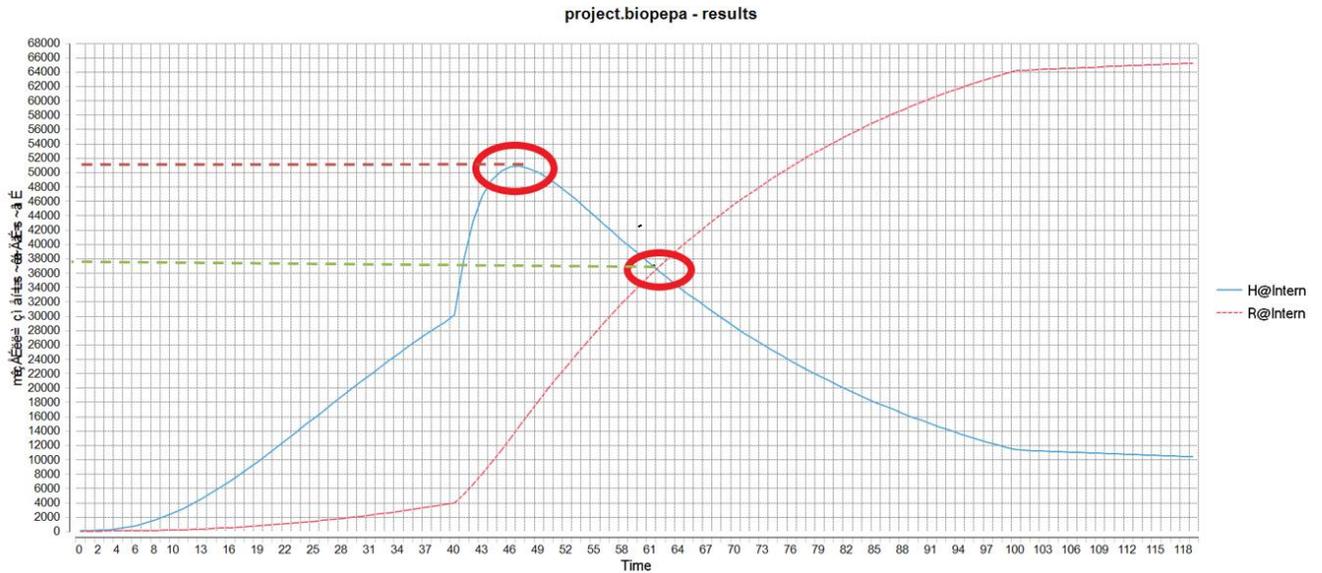


Figure 25 : Résultats de simulation pour les paramètres β_2 , X , θ_2

Par contre, lorsque le paramètre γ_2 (γ_2) change [0.0050037], on observe l'évolution de la courbe R, où le point de bifurcation atteint 8000 personnes. Le pic de la courbe H décroît jusqu'à 46000. Et même le point de bifurcation atteint 28000. Voir Figure 26.

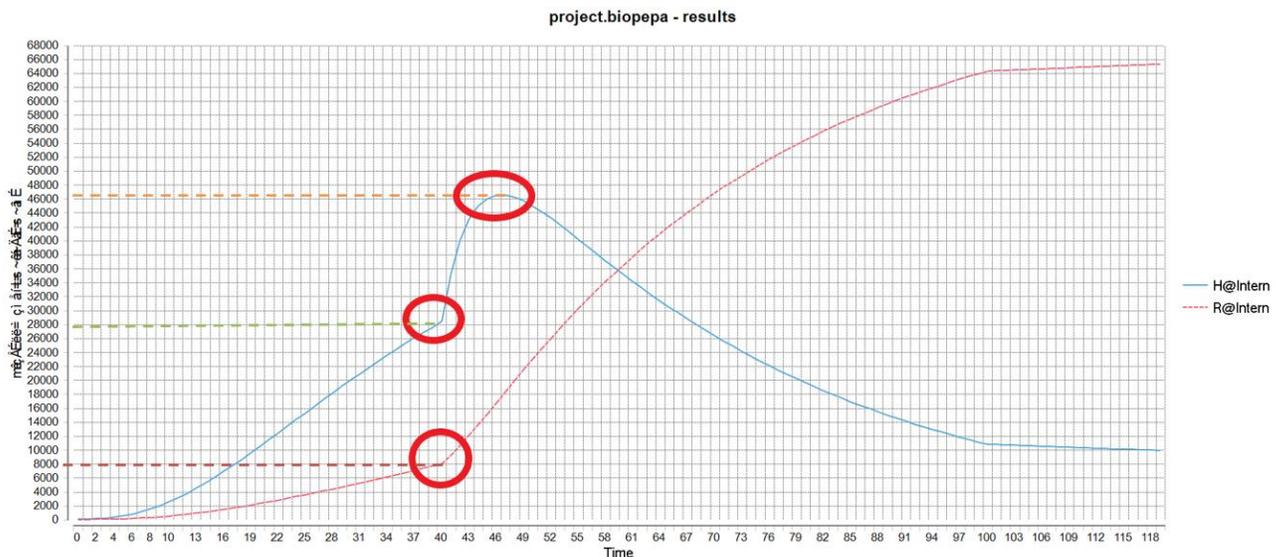


Figure 26 : Résultats de simulation par le paramètre γ_2 [0.0050037]

En changeant le paramètre γ_2 (γ_2) [0.10010037], nous observons une modification totale du graphe pour les deux lignes, où aucun point de bifurcation n'a été constaté ainsi que la disparition du pic.

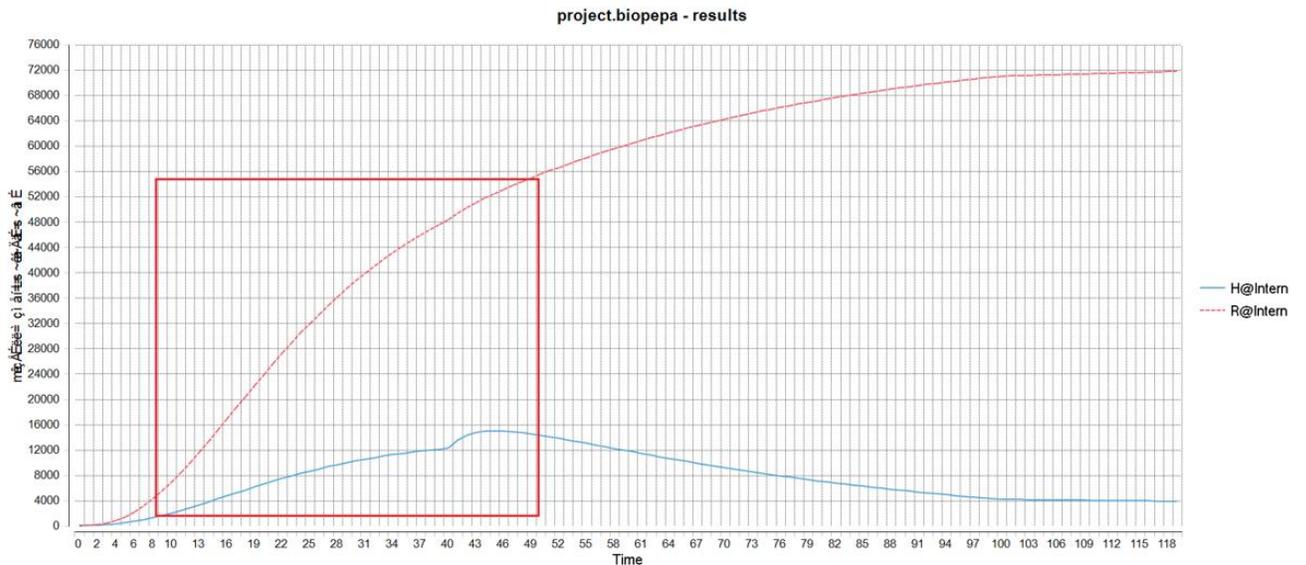


Figure 27 :Résulta de simulation par le paramètre γ_2 [0.10010037]

Quand nous changeons le paramètre ϕ_{21} (ϕ_{21}) [0.0085] nous ne constatons que la courbe H décroît dans le point de bifurcation jusqu'à 28000 et le pic jusqu'à 49000. Et la courbe R décroît dans le point de bifurcation jusqu'à 5000. Voir Figure 28

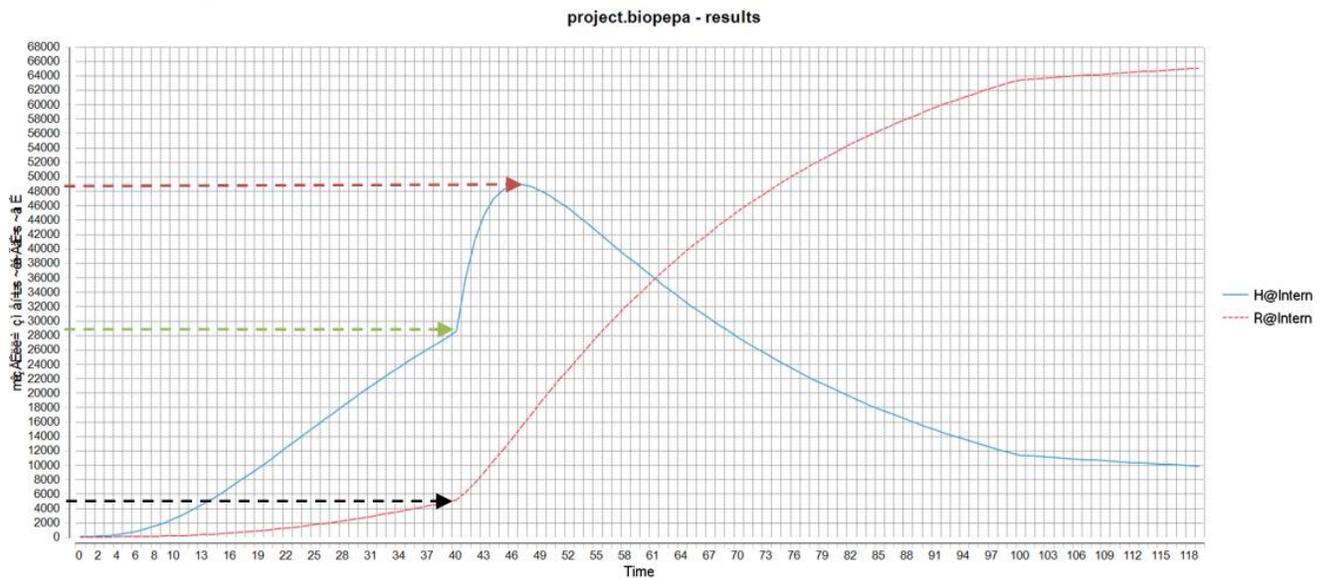


Figure 28 :Résultat de simulation pour le paramètre ϕ_{21}

Quand nous avons changé le paramètre ϕ_{22} (ϕ_{22})[0.0435] nous avons constaté que le pic de la courbe de H décroît jusqu'à 47000. Voir Figure 29

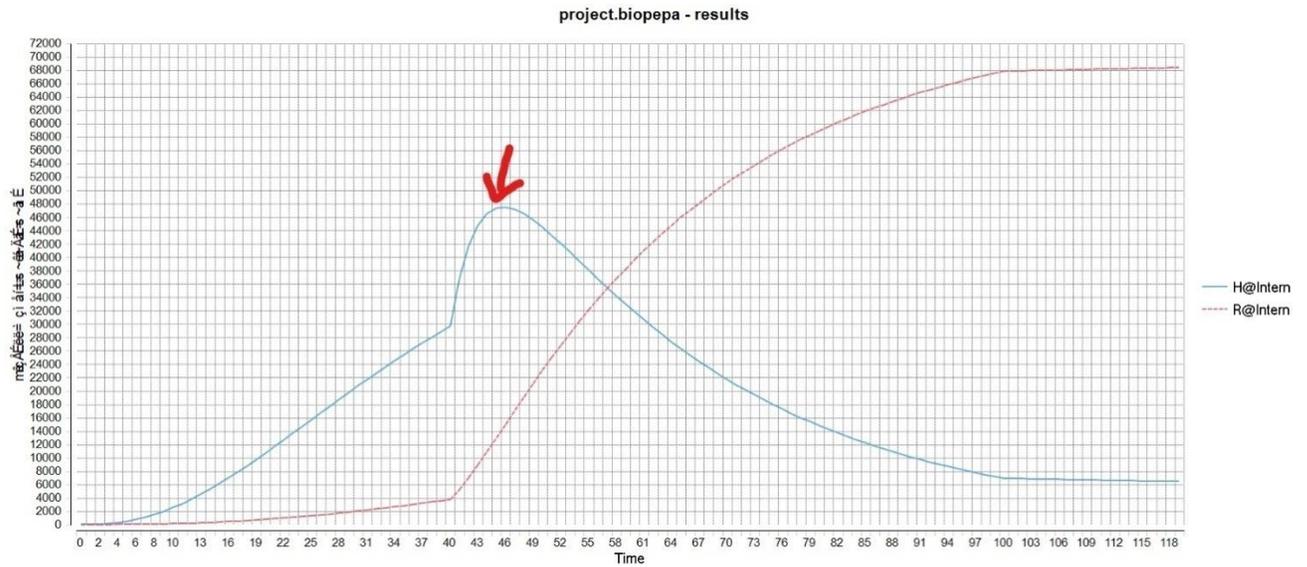


Figure 29 :Résultat de simulation pour le paramètre ϕ_{22}

Et quand nous changeons le paramètre ϕ_{12} (ϕ_{12}) [0.0973], nous apercevons dans la courbe H une diminution du pic jusqu'à 39000. Voir Figure 30

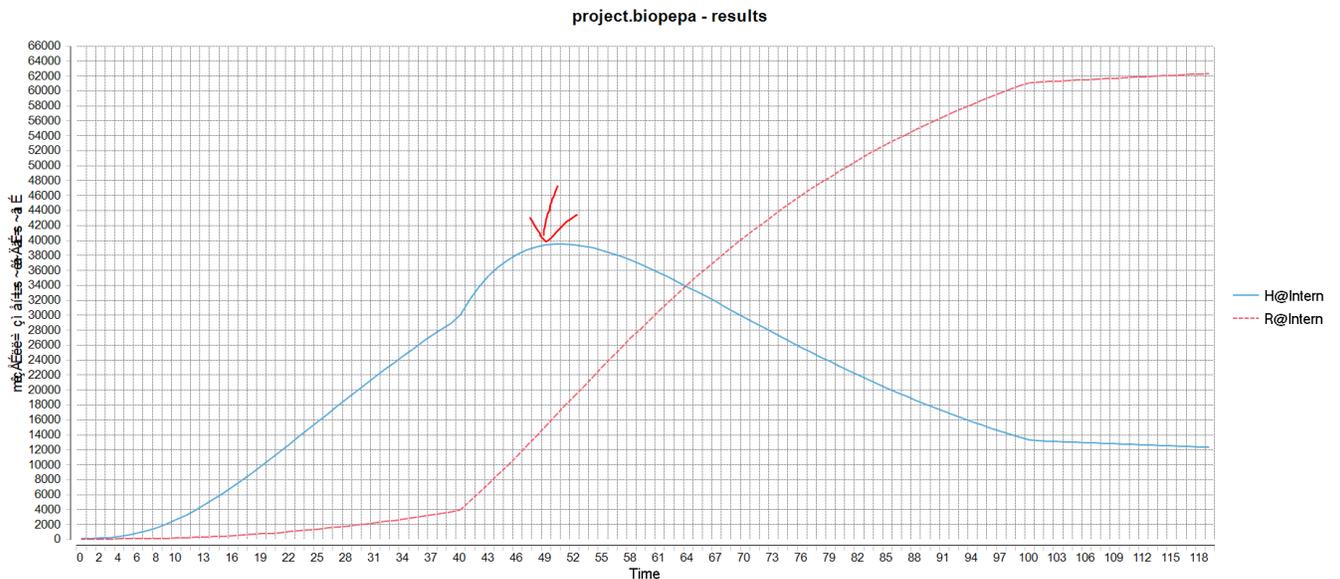


Figure 30:Résultat de simulation pour le paramètre ϕ_{12}

Ces différentes expérimentations nous poussent à constater que les paramètres qui ont une grande influence sur notre modèle sont : ϕ_{22} [0.0335], ϕ_{21} [0.0055], ϕ_{12} [0.2973].

Nous rappelons que pour les travaux de Shaobo He et al [67]. Les paramètres que nous venons de citer ont aussi été sujet de variabilité où les auteurs ont constaté que les valeurs Au stade de l'éclosion, selon les données réelles de R et H, le ϕ et le ϕ sont estimés à $\phi = 0,2910$, $\phi = 0,0107$, respectivement. Après le stade de l'épidémie, grâce à l'assistance continue d'autres provinces et pays, l'épidémie du Hubei a commencé à entrer dans le stade d'inhibition et ϕ est estimé et ϕ modifié à $\phi = 0,0973$; $\phi = 0,0416$ tout droit.

Il est important de rappeler que notre but ici, n'est pas d'améliorer les travaux de Shaobo He. [67], mais de confirmer d'abord les résultats de reproduction du modèle et ainsi par la suite confirmer les avantages de Bio-PEPA (chapitre 1, section 1.2.8.4) en outre que la modélisation par Bio-PEPA est plus simple et efficace que tout autre modèle.

3.6 Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons présenté des résultats pour l'épidémie de la Covid '19 par Bio-PEPA. Le travail effectué au cours de cette modélisation nous a permis de ressortir les points forts de Bio-PEPA par rapport aux autres méthodes en outre le méta heuristique PSO.

Nous pouvons dire que la modélisation par Bio-PEPA est très simple, et facile à comprendre, surtout en utilisation elle ne prend pas de temps pour comprendre. Il est très simple de traduire n'importe quel modèle que ce soit pour la reproduction à partir du schéma graphique ou encore à partir d'équations mathématiques, bien au contraire le méthode PSO est très coûteuse en temps de calcul et complexe en implémentation.

Conclusion générale :

La modélisation des épidémies nous permet d'extrapoler à partir des informations actuelles sur l'état et la progression d'une épidémie, de prédire l'avenir dans le but de comprendre et contrôler, dans la mesure du possible, la propagation d'une maladie infectieuse transmissible.

Les modèles épidémiologiques se distinguent par les modèles à compartiments. Ces derniers sont très largement employés, car ils peuvent intégrer les caractéristiques du pathogène (contagiosité, virulence), ses modes de transmission (direct, indirect, par vecteur), les facteurs de vulnérabilité des populations, les mobilités, les mesures barrières ou de préventions pour limiter l'exposition. Le modèle à compartiments est un modèle qui décrit comment une population évolue entre différents états de santé.

Nous avons présenté dans la première partie du premier chapitre une variété de modèles qui permettent de modéliser une grande variété de situations différentes. Ces modèles diffèrent les uns des autres en termes de dynamique en l'absence de la maladie et en termes d'hypothèses concernant l'infection. Nous avons aussi revu les méthodes de modélisation des épidémies comprenant principalement les équations différentielles, les automates cellulaires, les systèmes multi-agents et les algèbres des processus.

De nombreux modèles ont été définis afin de décrire l'évolution d'une maladie dans une population. La modélisation des maladies est utile pour comprendre les mécanismes de leur propagation et prévoir leur évolution future. Nous avons présenté à travers du deuxième chapitre, une nouvelle approche permettant la création des modèles épidémiques comme un outil robuste et évolutif de modélisation destiné à l'étude de systèmes épidémiologiques : Bio-PEPA. Ce dernier a prouvé son apport dans ce contexte : il offre un niveau élevé d'abstraction et nous permet de représenter facilement les caractéristiques des systèmes épidémiologiques, tels que la dynamique complexes, les lois, les structures spatiales, abstraites et les changements apportés au système en raison de certaines conditions de déclenchement. Ces fonctionnalités sont représentées dans Bio-PEPA en utilisant les taux fonctionnels, les lieux et les événements. L'objectif principal de ce travail est d'appliquer l'algèbre de processus Bio-PEPA pour la modélisation de COVID'19. Comme Bio-PEPA a été défini à

l'origine pour les réseaux biochimiques, sa variante adaptée à la représentation de modèles épidémiologiques, lui permet de profiter de certaines caractéristiques utiles dans le contexte de l'épidémiologie : le lieu peut résumer la structure spatiale et l'événement peut décrire l'introduction d'une prophylaxie dans une population infectée par une maladie à un jour donné. En ce qui concerne l'analyse, nous pouvons tirer parti des différents types d'analyse pris en charge par Bio-PEPA. Il possède plusieurs caractéristiques qui facilitent la modélisation épidémiologique. La recherche bibliographique que nous avons entreprise, nous amène à adopter un modèle à compartiments SEIR pour la représentation de la COVID'19 en Bio-PEPA.

Les modélisations épidémiologiques sont très utiles pour comprendre et prédire la dynamique des maladies infectieuses comme COVID'19. L'approche Bio-PEPA semble être une approche intéressante et puissante pour résoudre ces problèmes. A travers ses différentes fonctionnalités ce qui aide à une représentation fidèle du phénomène étudié.

Comme perspective, nous proposons d'étendre notre modèle à d'autres compartiments tels que la vaccination.

Bibliographie

Articles

- [1] Biaggi, C., arroué, L., Foucher, M., Gay, J. C., Gascon, A., Ghorra-Gobin, C., ... &&& ; Vigneron, E. La pandémie de Covid-19, regards croisés de géographes.
- [3] Reeves, A., Salman, M. D., && Hill, A. E. (2011). Approaches for evaluating veterinary epidemiological models: verification, validation and limitations. *Rev Sci Tech Oie*, 30, 499-512.
- [8] Shah, N. H., &&& Gupta, J. (2013). SEIR model and simulation for vector borne diseases.
- [10] Qi, H., Liu, L., && Meng, X. (2017). Dynamics of a nonautonomous stochastic SIS epidemic model with double epidemic hypothesis. *Complexity*, 2017.
- [11] Guihua, L., &&& Zhen, J. (2004). Global stability of an SEI Epidemic model. *Chaos, Solitons &&& Fractals*, 21(4), 925–931.
- [13] Korobeinikov, A. (2004). Lyapunov functions and global properties for SEIR and SEIS epidemic models. *Mathematical Medicine and Biology*, 21(2), 75–83.
- [14] PICARD, G. (1930). *Equations Différentielles*. Gauthier-Villars, Paris.
- [15] Keeling, M. J., &&& Eames, K. T. (2005). Networks and epidemic models. *Journal of the royal society interface*, 2(4), 295-307.
- [16] Getz, Wayne M.; Pickering, John (1983). Epidemic Models: Thresholds and Population Regulation. *The American Naturalist*, 121(6), 892–898. Doi:10.1086/284112

- [17] Groendyke, C., &&& Combs, A. (2021). Modifying the network- based stochastic SEIR model to account for quarantine: an application to COVID-19. *Epidemiologic Methods*, 10(s1).
- [18] COLIJN, CAROLINE; COHEN, TED; MURRAY, MEGAN (2007). [World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. BIOMAT 2006 - International Symposium on Mathematical and Computational Biology - Manaus, Brazil (2006.11.27-2006.11.30)] BIOMAT 2006 - International Symposium on Mathematical and Computational Biology - MATHEMATICAL MODELS OF TUBERCULOSIS: ACCOMPLISHMENTS AND FUTURE CHALLENGES., (), 123–148
- [19] Jolly, D., &&& Commenges, D. (2009). Une approche par vraisemblancehiérarchique pour les modèles dynamiques appliqués au VIH. In 41èmes Journées de Statistique, SFdS, Bordeaux.
- [20] Burguener, G., López, L., &&& Giovanini, L. (2011). Modelling population heterogeneity in epidemics using cellular automata. *Mecánica Computacional*, 30(45), 3501-3514.
- [21] Balaji, P. G., &&& Srinivasan, D. (2010). An Introduction to Multi- AgentSystems. *Studies in Computational Intelligence*, 1–27.
- [22] Liu, T., Li, X., Fu, J., Ai, B., && Zhang, X. (2008, November). A multi-agent-based approach for simulating epidemic transmission. In *Geoinformatics 2008 and Joint Conference on GIS and Built Environment: Geo-Simulation and Virtual GIS Environments* (Vol. 7143, p. 71431V). International Society for Optics and Photonics.
- [23] Kasaie, P., Dowdy, D. W., &&& David Kelton, W. (2013). An agent- basedsimulation of a Tuberculosis epidemic: Understanding the timing oftransmission. 2013 Winter Simulations Conference (WSC).
- [24] Graw, F., Leitner, T., &&& Ribeiro, R. M. (2012). Agent-based andphylogenetic analyses reveal how HIV-1 moves between risk groups:Injecting drug users sustain the heterosexual epidemic in Latvia. *Epidemics*, 4(2), 104–116.

- [25] Nadini, M., Zino, L., Rizzo, A., &&& ; Porfiri, M. (2020). A multi-agent model to study epidemic spreading and vaccination strategies in an urban-like environment. *Applied Network Science*, 5(1).
- [26] Shi, Z. Z., Wu, C. H., &&& Ben-Arieh, D. (2014). Agent-based model: a surging tool to simulate infectious diseases in the immune system. *Open Journal of Modelling and Simulation*, 2014.
- [27] Gong, Xiaoguang and Xiao, Renbin (2007). ' Research on Multi-Agent Simulation of Epidemic News Spread Characteristics'; *Journal of Artificial Societies and Social Simulation* 10(3)1
- [28] Jonathan Baram, Lancelot Semal, Clara Deldaele, Toyo Vignal, Saad Ghallab, Pawel Krynski. ULB – Faculté des Sciences – Département de Mathématiques. « Printemps des sciences 2017-Exposition des Sciences- Bruxelles »
- [29] El Yacoubi, S., Jacewicz, P., &&& ; Ammor, N. (2003). Analyse et contrôle par automates cellulaires. *Annals of the University of Craiova- Mathematics and Computer Science Series*, 30, 210-221.
- [30] Bowness, R., Chaplain, M. A. J., Powathil, G. G., &&& Gillespie, S.H. (2018). Modelling the effects of bacterial cell state and spatial location on tuberculosis treatment: Insights from a hybrid multiscale cellular automaton model. *Journal of Theoretical Biology*, 446, 87–100.
- [31] Keeling, M. J., &&& Gilligan, C. A. (2000). Bubonic plague: a metapopulation model of a zoonosis. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 267(1458), 2219-2230.
- [33] Dai, J., Zhai, C., Ai, J., Ma, J., Wang, J., &&& ; Sun, W. (2020). Modeling the Spread of Epidemics Based on Cellular Automata. *Processes*, 9(1), 55.
- [34] Baeten, J. C. M., Van Beek, D. A., &&& Rooda, J.

- E. (2006). Process algebra for dynamic system modeling. Eindhoven University of Technology, The Netherlands, Tech. Rep. CS-Report, 06-03.
- [35] Benkirane, S. (2011). Process algebra for epidemiology: evaluating and enhancing the ability of PEPA to describe biological systems.
- [36] Hamami, D., Baghdad, A., &&& Shankland, C. (2017). Decision support based on Bio-PEPA modeling and decision tree induction: a new approach, applied to a tuberculosis case study. *International Journal of Information Systems in the Service Sector (IJISSS)*, 9(2), 71-101.
- [42] Groendyke, C., && Combs, A. (2021). Modifying the network-based stochastic SEIR model to account for quarantine: an application to COVID-19. *Epidemiologic Methods*, 10(s1).
- [43] Huang, Y., Yang, L., Dai, H., Tian, F., && Chen, K. (2020). Epidemic situation and forecasting of COVID-19 in and outside China. *Bull World Health Organ*, 10.
- [44] Rezapour, S., Mohammadi, H., && Samei, M. E. (2020). SEIR epidemic model for COVID-19 transmission by Caputo derivative of fractional order. *Advances in difference equations*, 2020(1), 1-19.
- [45] REF: Zisad, S. N., Hossain, M. S., Hossain, M. S., && Andersson, K. (2021). An Integrated Neural Network and SEIR Model to Predict COVID-19. *Algorithms*, 14(3),
- [46] Hu, G., && Geng, J. (2020). Heterogeneity learning for SIRS model: an application to the COVID-19. *arXiv preprint arXiv:2007.08047*.
- [47] Markakis, K. Extending the Bio-PEPA workbench into a modelling platform.
- [48] Ciocchetta, F., && Hillston, J. (2009). Bio-PEPA: A framework for the modelling and analysis of biological systems. *Theoretical Computer Science*, 410(33-34), 3065-3084.

- [49] Calder, M., Duguid, A., Gilmore, S., & Hillston, J. (2006, October). Stronger computational modelling of signalling pathways using both continuous and discrete-state methods. In *International Conference on Computational Methods in Systems Biology* (pp. 63-77). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [50] Calder, M., Gilmore, S., & Hillston, J. (2006). Modelling the influence of RKIP on the ERK signalling pathway using the stochastic process algebra PEPA. In *Transactions on computational systems biology VII* (pp. 1- 23). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [51] Ciocchetta, F., & Guerriero, M. L. (2009). Modelling biological compartments in Bio-PEPA. *Electronic Notes in Theoretical Computer Science*, 227, 77-95.
- [52] Aliye, K. (2016). Dynamic modelling trophic networks with Bio-PEPA.
- [54] Konstantinos Markakis, Extending the Bio-PEPA workbench into a modeling platform, Master of Science School of Informatics University of Edinburgh (2009)
- [55] Ciocchetta, F., Duguid, A., Gilmore, S., Guerriero, M. L., & Hillston, J. (2009, September). The Bio-PEPA tool suite. In *2009 Sixth International Conference on the Quantitative Evaluation of Systems* (pp. 309-310). IEEE.
- [56] He, S., Peng, Y., & Sun, K. (2020). SEIR modeling of the COVID-19 and its dynamics. *Nonlinear dynamics*, 101(3), 1667-1680.

Mémoires

- [2] Dr Moussaoui Hiba, 2019 – 2020, INTRODUCTION A L'EPIDEMIOLOGIE, UNIVERSITE FERHAT ABBAS DE SETIF1FACULTE DE MEDECINE Département de chirurgie dentaire.

Sites web

- [4] https://www.bnf.fr/sites/default/files/2018-11/biblio_bernoulli.pdf
- [5] Facteur Unahalekhaka, A. *Épidémiologie des in-fections associées aux soins.*

- [6] <https://dhss.delaware.gov/dph/files/directindtranspi.pdf>
- [7] <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definitions#lettre-T>
- [9] https://moam.info/the-mathematics-of-infectious-diseases-diplomovka_5a14f9101723dd65148a3c67.html
- [12] https://moam.info/the-mathematics-of-infectious-diseases-diplomovka_5a14f9101723dd65148a3c67.html
- [32] <http://automatecellulaire.altervista.org/>
- [37] <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2619933-maladie-covid-19-coronavirus-signification-definition-nom-incubation-traitement-depistage-duree-evolution/#temps-incubation-covid-19>
- [38] <https://www.webmd.com/lung/coronavirus>
- [39] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/types-of-coronavirus#types>
- [40] <https://lincolnurgentcare.com/what-is-the-pcr-naat-covid-19-test/>
- [41] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html#>
- [53] https://homepages.inf.ed.ac.uk/stg/research/biopepa/eclipse/manual/manual_new/sec-The-Bio-PEPA-plugin-syntax.html
- [57] <https://www.techno-science.net/definition/517.html>