

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : MICROBIOLOGIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention  
Du diplôme de Master Académique**

Par :

MAHMOUDI CHERIFA

ROBEI AHLEM

**Intitulé**

**L'application de Machine Learning pour la prédiction d'une nouvelle variante du covid-19 avec une étude socio-scientifique à la wilaya de M'sila, Algérie.**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Freidja Mohamed Lamine	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. DEHIMAT Abdelouahab	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. ARIECH Mounira	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur
Dr. Benazi Nabil	IPA-M'sila	Examineur

Année universitaire : 2021/2022

## **DEDICACE**

*Au visage qui ne cesse de sourire mon cher père Ahmed et ma cher mère Nadia pour tous les sacrifices.*

*A ma sœur chahrazed, mes frères, Abdesamed tues la joie de vivre, Abednour, Abedali.*

*A mon amie Safia pour tous les conseils, efforts.*

*A mon oncle WALID AMRIOU merci pour les idées, instruction, explication, clarification et soutien.*

*A ma grande mère Hafsa pour toute la volonté que tu m'as donnée.*

*Sans oublier mon binôme Ahlem, merci de votre collaboration dans le cadre de ce travail.*

*Merci à tous ceux qui ont contribué à ce succès et qui n'ont pas trouvé son nom dans cette dédicace.*

**Cherifa MAHMOUDI**

*Je me dédie ce travail avant tout le monde*

*À ma chère grand-mère chamama, que dieu lui fasse miséricorde*

*À mes chers parents*

*À mes frères et sœurs*

*À mes tantes*

*À tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé de près ou de loin*

*Merci à tous*

**Robei Ahlem**

## REMERCIEMENTS

Nous remercions les membres de Jury Dr. Freidja Mohamed Lamine(Président), Dr. ARIECH Mounira (Examineur) d'accepter d'examiner ce travail, Dr. Benazi Nabil pour accepter l'invitation.

Nous tenons à remercier notre encadreur Dr. Abdelouahab Dehimat je tiens à vous remercier d'avoir accepté de nous encadrer et être le promoteur de ce travail, d'une part, pour la confiance que vous avez accordée.

Nous désirons aussi remercier les professeurs Mr Youssef Brik, et Ali Djerioui pour l'effort et le temps qu'ils nous ont fourni pour la réalisation de la partie Machine Learning.

Enfin, nous remercions A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce projet de fin d'études.

## Table de matière

Résumé.....	iii
Liste des abréviations.....	iv
Liste de figure.....	vi
Introduction générale .....	1
Chapitre I: Severe Acute Respiratory syndrome-coronavirus2 (SARS-COV 2).....	3
1. Morphologie.....	3
2. Classification et taxonomie .....	3
3. Caractéristiques génomiques.....	4
4. Cycle de vie.....	5
5. Modes de transmission .....	7
6. Diagnostique .....	8
6.1 Test rapide de covid-19 .....	8
6.2 Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification .....	8
6.3 Clustered regularly interspaced short palindromic repeats(CRISPR) .....	9
7. Symptômes cliniques.....	9
8. Extraction d'échantillon d'un personne .....	10
✓ Scanographie, scanner, CT-scan (CT: computed tomography).....	10
✓ RT-qPCR (Reverse Transcription-Quantitative Polymerase Chain Reaction).....	11
✓ Sérologique .....	12
✓ ELISA or EIA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).....	13
9. Séquençage d'un RNA du SARS-Cov2 .....	14
Chapitre II: Variants, vaccins et stratégies thérapeutiques.....	16
1 Origine et évolution du SARS-CoV2.....	16
2 Variants .....	16
2.1 Généralité sur les variants de SARS-COV-2 .....	17
3 Vaccins .....	20

4	Les stratégies thérapeutiques .....	22
✓	Prevention .....	22
✓	L'inhibition de la réplication virale.....	22
Chapitre III: Machine Learning.....		27
1.	Intelligence artificielle (IA).....	27
2.	Machine Learning (Apprentissage automatique).....	28
2.1	Types de Machine learning .....	28
✓	Les tâches de la ML supervisés(Fig.14).....	29
✓	Algorithmes de ML supervisé(102).....	30
✓	Les tâches de ML non supervisés .....	31
✓	Algorithmes de ML non supervisés.....	31
✓	Comparaison entre le ML supervisé et ML non supervisé (MLs vs MLns) .....	32
3.	Le Machine learning par renforcement .....	32
✓	Les bases de machine learning par renforcement .....	33
✓	Différence entre ML supervisée et ML par renforcement.....	34
2	Machine learning et Deep learning.....	34
✓	Principales différences entre ML, DL .....	35
Chapitre IV : Matériel et Méthodes .....		36
1.	Etude statistique sur le virus (SARS-COV2) et les nouveaux vaccins dans la région de M'sila:.....	36
1.1	Présentation de la zone d'étude( M'sila):.....	36
1.2	Méthodologie de collecte de donnée .....	37
1.3	Population cible .....	37
1.4	Le types des questionnes .....	38
Chapitre V: résultats et discussion .....		39
1.	Détection et prédiction des variantes du SARS-CoV2 par le Machine Learning.....	39
2.	Une étude métaanalyse sur l'utilisation de ML pour répondre aux différents besoins de la santé public pendant la pandémie covid19 .....	40

3. Présentation des Résultats concernant le questionnaire .....	47
3.1 Description générale de la population enquêtée .....	47
3.2 Etat civile.....	50
3.3 Préventions .....	53
3.4 Infection.....	58
3.5 Sémiologie.....	59
3.6 Traitement .....	62
Conclusion .....	30
Références bibliographiques .....	31
Annexes .....	31

## ملخص :

تميزت نهاية عام 2019 بظهور مرض غامض يسمى فيروس كوفيد 19, والذي كان منشأه في مقاطعة ووهان بالصين.

التعلم الآلي هو مجموعة فرعية من الذكاء الاصطناعي التي قد لعبت دورًا مهمًا في التنبؤ بمرض COVID-19. هناك العديد من الدراسات التي توضح أن تقنيات التعلم الآلي قد تم تطبيقها لاكتشاف التسلسل الجيني والتنبؤ به، من خلال هذه الدراسة قمنا بتطوير نظام للتنبؤ بالمتحورات الجديدة لفيروس كورونا، قمنا أيضا بدراسة وبائية على مستوى ولاية المسيلة في شكل إستبيان بنوعيه إلكتروني وورقي، المعنون ب: فيروس كورونا المستجد (COVID-19) وأهم اللقاحات الممكنة أظهرت نتائجنا المأخوذة على عينة من 288 إجابة أن: نسبة الإصابة بعدوى فيروس كورونا في ولاية المسيلة قد بلغت 39, وكانت نسبة إصابة الرجال 47% أعلى مقارنة بالنساء 37% و أكثر الأعراض شيوعا لهذا الفيروس هي التعب 6%, فقدان حاية الذوق والشم 5% و تخثر الدم 2%. كما بلغت نسبة إستعمال الأدوية والمكملات الغذائية 64% منها البراسيتامول والفيتامينات, و 62% بالنسبة لإستعمال العلاجات البديلة ، أضفنا خاتمة على شكل نتيجة عامة لهذا العمل مع ذكر تطلعات مستقبلية.

**الكلمات المفتاحية:** فيروس كورونا, التعلم الآلي, الذكاء الاصطناعي, إستبيان.

## **Abstract**

The end of 2019 was marked by the emergence of an obscure disease called Covid-19, which originated in Wuhan Province, China.

Machine learning is a subset of artificial intelligence that has played an important role in predicting COVID-19 disease. Many studies show that ML techniques have been applied to discover and predict genetic sequences, in this study; we developed a system to predict new SARS-CoV2 virus variants.

We also did an epidemiological study at the level of the wilaya of M'sila in the form of a questionnaire both electronic and paper type, entitled: Form on the virus (SARS-COV 2) and new vaccines.

Our results, taken from a sample of 288 responses, showed that: The percentage of covid19 infection in the Wilaya of M'sila 39%, the infection rate in men was 47% higher than in women 37 %, and the most common symptoms of this virus are fatigue 6%, loss of taste and smell 5%, and blood clotting 2%. The percentage of use of drugs and nutritional supplements, at 64% including paracetamol and vitamins, and at 62% for the use of alternative treatments we have added a conclusion in the form of the general result of this work with a mention of future aspirations.

**Keywords:** Corona virus, machine learning, artificial intelligence, M'sila questionnaire.

## Résumé

La fin de l'année 2019 a été marquée par l'émergence d'une obscure maladie appelée virus Covid-19, qui avait son origine dans la province de Wuhan, en Chine.

Le machine learning est un sous-ensemble de l'intelligence artificielle qui a joué un rôle important dans la prédiction de la maladie COVID-19. De nombreuses études montrent que des techniques de ML ont été appliquées pour découvrir et prédire des séquences génétiques, dans cette étude, nous avons développé un système pour prédire les nouveaux variants du virus SARS-CoV2.

Nous avons également fait une étude épidémiologique au niveau de wilaya de M'sila sous la forme d'un questionnaire à la fois de type électronique et papier, intitulé : Formulaire sur le virus (SARS-COV 2) et les nouveaux vaccins.

Nos résultats, pris sur un échantillon de 288 réponses, ont montré que : Le pourcentage d'infection du covid19 dans la Wilaya de M'sila 39%, le taux d'infection chez les hommes était de 47% supérieur par rapport aux femmes 37%, et les symptômes les plus courants de ce virus sont la fatigue 6 %, la perte du goût et de l'odorat 5 % et la coagulation sanguine 2 %. Le pourcentage d'utilisation des médicaments et compléments nutritionnels, à 64% dont le paracétamol et les vitamines, et à 62% pour le recours aux traitements alternatifs. Nous avons ajouté une conclusion sous forme de résultat général de ce travail avec une mention des aspirations futures.

**Mots-clés :** Corona virus, machine learning, intelligence artificielle, questionnaire de M'sila.

## Liste des abréviations

### A

**ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**ADNc** : Acide désoxyribonucléique complémentaire.

**ARN**: Acide ribonucléique.

**ARNm** : Acide ribonucléique messenger.

### C

**COVID-19**: Coronavirus Disease 2019

**CRISPR**: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

**CRP**: Protéine C-réactive.

**CDC**: Centers for Disease Control and Prevention

### D

**DL**: Deep Learning.

### I

**ICTV** : comité international de taxonomie des virus.

**IA**: Intelligence artificielle.

**IgM**: Immunoglobuline type M

**IgG** : Immunoglobuline type G

**IgA** : Immunoglobuline type A

**IL** : Interleukine

**IFN**: Interféron

### N

**NSPS**: Non structural proteins of SARS-CoV-2.

## R

**RdRp** : ARN polymérase ARN-dépendante

**RT-PCR** : Reverse transcriptase polymerase chain reaction

**RBD**: Receptor binding domain.

**RL**: Reinforcement learning

## T

**TMPRSS2**: Transmembrane protease serine 2.

## O

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

## W

**WHO**: World Health Organization

## P

**PCR** : Réaction de polymérisation en chaîne

## S

**SARS-CoV-2**: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

## Liste de figure

<b>Figure 1.</b> Structure de Covid19 .....	<b>3</b>
<b>Figure 2.</b> Schéma représenté le cadre de lecture (covid-19) .....	<b>4</b>
<b>Figure 3.</b> Génome de SARS-Cov2 .....	<b>5</b>
<b>Figure 4.</b> Schéma représente cycle de vie de SARS-CoV-2.....	<b>7</b>
<b>Figure 5.</b> Schéma représente la technique de CRISPR. ....	<b>9</b>
<b>Figure 6.</b> Examen CT du poumon d'un infectent par le covid-19.....	<b>11</b>
<b>Figure 7.</b> Les étapes de technique de RT-qPCR.....	<b>12</b>
<b>Figure 8.</b> Bandelettes de test rapide .....	<b>13</b>
<b>Figure 9.</b> Types d'ELISA, détecter les anticorps COVID-19 (a) ou les antigènes (b) .....	<b>13</b>
<b>Figure 10.</b> séquençage de l'ARN in vivo vs in vitro. ....	<b>15</b>
<b>Figure 11.</b> Sous-ensembles de l'intelligence artificielle. ....	<b>27</b>
<b>Figure 12.</b> Groupes des Types et des tâches -Machine Learning- .....	<b>28</b>
<b>Figure 13.</b> Les phases de machine learning .....	<b>28</b>
<b>Figure 14.</b> Les fonctions de ML supervisée, (a): Classification;(b) : Régression. ....	<b>29</b>
<b>Figure 15.</b> Schéma représenter ML non supervisé.....	<b>30</b>
<b>Figure 16.</b> le fonction de maching learning non supervisée, a. avant appliquée le clustering, b.après appliquée le clustering .....	<b>31</b>
<b>Figure 17.</b> Schéma de maching learning par renforcement .....	<b>33</b>
<b>Figure 18.</b> Différence entre ML & ML .....	<b>34</b>
<b>Figure 29.</b> Localisation géographique de la zone d'étude M'sila par Google Maps. ....	<b>36</b>
<b>Figure 30.</b> Les cinq rubriques pour l'évaluation de questionnaire socio-scientifique sur la pandémie dans la wilaya de M'sila. ....	<b>38</b>
<b>Figure 28.</b> La détection de nouvelle variante, réalise par GitMind.....	<b>39</b>
<b>Figure 19.</b> Résultats sur Les types de machine learning.....	<b>40</b>
<b>Figure 20.</b> Résultats sur Les tâches de machine learning. ....	<b>41</b>
<b>Figure 21.</b> les algorithmes utilisée. ....	<b>41</b>
<b>Figure 22.</b> pourcentage de publication des covid-19 selon les lieux . ....	<b>42</b>

<b>Figure 23.</b> Publications selon bases de données.....	42
<b>Figure 24.</b> les domaine d'artificiel intelligent utilisé en covid 19 .....	43
<b>Figure 25.</b> Publications selon bases de données.....	43
<b>Figure 26.</b> algorithme utilisé en machine learning .....	44
<b>Figure 27.</b> algorithme utilise en deep learning .....	44
<b>Figure 31.</b> Répartition des individus questionnés selon le sexe. ....	47
<b>Figure 32.</b> Répartition des individus enquêtée selon leur âge .....	48
<b>Figure 33.</b> Répartition des individus enquêtés selon la situation familiale .....	48
<b>Figure 34.</b> Répartition des individus questionnée selon leur niveau d'études .....	49
<b>Figure 35.</b> Répartition des individus selon la présence ou l'absence des maladies chroniques. ...	49
<b>Figure 36.</b> Le pourcentage d'infection chez les femmes, les hommes .....	50
<b>Figure 37.</b> résultats d'infection de covid19 selon l'âge des personnes. ....	51
<b>Figure 38.</b> Répartition de l'infection selon niveau d'études.....	52
<b>Figure 39.</b> la croyance en l'existence selon le niveau d'études. ....	53
<b>Figure 40.</b> Pourcentage d'application de protocole sanitaire .....	53
<b>Figure 41.</b> Pourcentage représente les endroits ou les personnes appliquer le protocole de santé .....	54
<b>Figure 42.</b> Proportions des différents tests covid19 effectués avant le vaccin .....	54
<b>Figure 43.</b> Résultat représente les opinions des gens sur la réalité du covid-19 et ces vaccins ...	55
<b>Figure 44.</b> Résultats représentés les personnes vaccinées et non vaccinées répartissent dans les régions de M'sila. ....	56
<b>Figure 45.</b> Dates de vaccinations des personnes .....	57
<b>Figure 46.</b> Pourcentage de la durée de entre les doses des différents vaccins .....	57
<b>Figure 47.</b> Répartition des personnes questionnées selon l'infection.....	58
<b>Figure 48.</b> fréquence de différents jours de quarantaine effectués par les personnes infectées....	59
<b>Figure 49.</b> Différents symptômes qui apparaissent après l'infection aux covid19.....	59
<b>Figure 50.</b> Divers effets indésirables après vaccination selon les types de vaccins.....	61
<b>Figure 51.</b> Coagulation de sang selon le type de vaccin. ....	62

<b>Figure 52.</b> Répartition d'individus selon leur utilisation de traitements ou non .....	62
<b>Figure 53.</b> Types des traitements utilisés après la vaccination.....	63
<b>Figure 54.</b> Répartition des individus selon leur utilisation des recours aux plantes. ....	64
<b>Figure 55.</b> Pourcentage d'usages de quelque alternatifs des médicaments par les individus au période de covid-19.....	64
<b>Figure 56.</b> Résultats représente les diverses alternative utilisées dans la période post vaccinale	66

# **Introduction générale**

## Introduction générale

Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) en 2012 dans la Arabie saoudite qui ont été responsables de syndromes respiratoire souvent mortels(1), Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) est l'agent qui cause de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)(2), il s'agit de la troisième la pandémie sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans(1).

SRAS-CoV-2 pour être considérée comme un nouveau Betacoronavirus infectant l'homme(3), se caractérise par une plus grands génomes viraux, sont des ARN positif simple brin(4),environ 30 kb de longueur, 80 % de séquence d'homologue avec le SARS CoV(5), période d'incubation de 3 à 14 jours(6),et par une infection peut être asymptomatique (7)ou qui s'accompagne de diverses manifestations cliniques; qui principalement affecte les voies respiratoires et parmi les premières symptômes cliniques sont de la fièvre, une toux sèche, diarrhée et une respiration sifflante(8).

L'apparition de plusieurs variantes telle que : B.1.351 (bêta), Omicron, P1 (gamma) et B.1.617.2 (delta) cause une difficulté de englobe la pandémie de COVID-19(9), les différentes testes chimique, enzymatique de diagnostic (PCR, sérologie, scanner.....) permet de détecter l'infection de covid 19(10), mais le seul moyen pour identifier, caractériser des nouveaux variantes si le séquençage génomique complète ou des séquences spécifique " Spike, E, M, N"(11),les méthodes d'alignement de séquences, sont différentes telle que BLAST(12), FASTA(13), peut effectuent une classification à l'aide de techniques de séquençage viral qui basée sur la similarité des séquences, ces méthodes d'alignement montre une réussissent, mais généralement peut être difficile d'application.

Le Machine Learning est un sous-ensemble de l'intelligence artificielle, qui se concentre sur la façon dont une machine apprend à partir de données, détecte des modèles et émet des jugements avec une interaction humaine minimale, ya plusieurs études qui démontre que les technique de ML ont été applique pour la détection et la prédiction des séquençages génomique (14).

Le ML peut être catégorise comme; supervisé, non supervisé et par renforcement, ML supervisée est une méthode qui former la machine à l'aide d'ensembles de données étiquetés, dans laquelle les exemples sont correctement étiquetés en fonction de la classe à laquelle ils appartiennent (15), au contraire non supervisé apprend par lui-même sans la présence des données étiquetées, le travail de la machine de déterminer les modèles cachés à partir de

l'ensemble de données. Le ML par renforcement, la machine agit comme un agent l'objectif à détecter les actions les plus appropriées par les méthodes d'expérience, d'erreur et de contrôle l'environnement, (16) se type peut utiliser pour former des robots à la réalisation de besoins humains et à l'aide personnelle.

L'objectif de cette mémoire concentré sur le développement d'une model de ML pour la détection et la prédiction des variantes de covid-19, on fait aussi une étude scientifique sociaux dans la wilaya de M'sila, qui est représentée sous forme une questionnaire, s'est faite principalement au niveau de l'université Mohamed Boudiaf M'Sila, les personnes questionnée appartiennent aux différentes classes de la famille universitaire qui comprenaient étudiants, professeurs, cadres et ainsi de suite.

Notre mémoire est organisée en trois parties principales comme suit:

La première partie se compose de trois chapitre sont des recherche bibliographique qui donne une aperçu sur la SARS-CoV-2; le chapitre I inclure la morphologie de SARS-CoV2, leur classification, diagnostic..., chapitre II contient les variantes de covid-19, vaccins et les stratégies thérapeutiques pendant la pandémie, le chapitre III sur le machine learning; définitions, les trois types et la différence entre elles, les tâches, leur utilisation ....

La deuxième partie nous avons créé un système combiné entre la Machine Learning et la covid19 pour la détection et la prédiction de nouvelles variantes de covid-19 à la base de extrayant des caractéristiques des séquences génomiques, et ont fait une étude épidémiologique dans les différentes régions de wilaya de M'sila.

# **Partie bibliographique**

# **Chapitre I**

## **Severe Acute Respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-COV-2)**

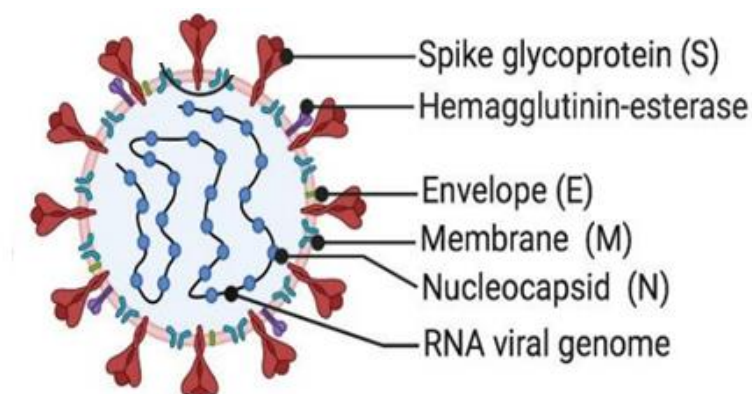
## Chapitre I:Severe Acute Respiratory syndrome-coronavirus2 (SARS-COV 2).

D'abord nommé 19-nCoV, et par la suite, le 11 février 2020 cette maladie a été renommée par l'OMS (COVID-19), abréviation de «Corona virus Disease2019». COVID-19 est une maladie infectieuse respiratoire d'origine zoonotique, il peut infecter les humains et les animaux tels que les mammifères et les oiseaux.

### 1. Morphologie

Le Covid-19 est un virus enveloppé, pléomorphe ou sphérique, d'un diamètre d'environ 60-220 nm avec un génome de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté, de polarité positive (17-18), et de taille comprise entre de 29,8 kb à 30 kb(19).

La particule virale est enveloppée de lipides et porte une protéine de pointe externe à la surface de la membrane, en forme de couronne sous microscopie électronique. La nucléocapside (noyau viral) formée par l'acide nucléique et la protéine de pointe externe est fermée dans la bicouche lipidique et protéine nucléocapside(20) (**Figure 01**).



**Figure 01.**Structure de Covid19(21)

### 2. Classification et taxonomie

Les coronavirus se composent d'une grande famille diversifiée de virus, se subdivise en quatre principaux genres: Betacoronavirus ( $\beta$ CoV) et Alphacoronavirus ( $\alpha$ CoV), Deltacoronavirus ( $\delta$ CoV), et Gammacoronavirus ( $\gamma$ CoV) (22).

Parmi les coronavirus responsables d'infections humaines sont HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 et MERS-CoV, se répartissent dans les genres Betacoronavirus et Alphacoronavirus(23).

Selon la taxonomie de l'ICTV (the International Committee on Taxonomy of Viruses), les Coronavirus appartiennent à :

Domaine: Riboviria.

L'ordre: Nidovirale.

Sous-ordre: Coronidovirineae.

La famille: Coronaviridae.

La sous-famille: Orthocoronavirinae.

Genre: Betacoronavirus.

À la base de relations phylogéniques et génomiques les Alphacoronavirus et les Betacoronavirus n'infectent que les mammifères et provoquent généralement des syndromes respiratoires chez l'homme. Les Gammacoronavirus infectent les espèces aviaires Deltacoronavirus infectent à la fois les oiseaux et les mammifères, SARS-CoV et Les MERS-CoV sont des Betacoronavirus (24).

### 3. Caractéristiques génomiques

Le virus du SARS-COV 2 contient le plus grand génome d'ARN monocaténaire (simple brin) positif et linéaire non segmenté, d'une longueur d'environ 27-30 kb(25), le génome de tous les coronavirus contient un ensemble de gènes de base, disposés avec l'ordre 5'-Rep1a-1b-S-E-M-N-3', le nombre des gènes non structurales est variable, le pourcentage de GC variés est de 32 % à 43 % (26).

Le génome du SRAS- CoV-2 comprend 10 cadres de lecture ouverts (ORF). Dans le premier (67% de génome pour ORF 1a/ab), environ deux tiers de l'ARN viral est présent et code pour la polyprotéine 1a/1b et la protéine non structurale 1-16. Les ORF restants codent pour quatre protéines structurales ; Spike (S), l'enveloppe (E), la membrane (M), Nucléocapside (N), et des protéines accessoires (33%) telles que les ORF 3a/ b, 6, 7a/b et 8a/b, 9b ; et une région 3' non traduite (27) (**Figure 2**).



**Figure 2.** Schéma représenté le cadre de lecture (covid-19), (15)

La poly-protéine de réplicase pp1a/ab est codée et clivée protéolytiquement en 16 nsps putatifs, y compris nsp3 (protéase de type papaïne), nsp5 (protéase de type 3C), nsp12 (ARN polymérase ARN-dépendante [RdRp]), nsp13 (hélicase) et autres nsps (28).

Le génome du covid-19 contient le gène de l'hémagglutinine-estérase que l'on trouve de manière caractéristique dans la lignée A  $\beta$ -CoV<sub>s</sub> (29).

L'analyse phylogénétique a révélé que le SRAS-CoV-2 est étroitement apparenté du SRAS-CoV 1(environ 79 % de similarité) et du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) (environ 50 % de similarité) (30)(Figure 3).

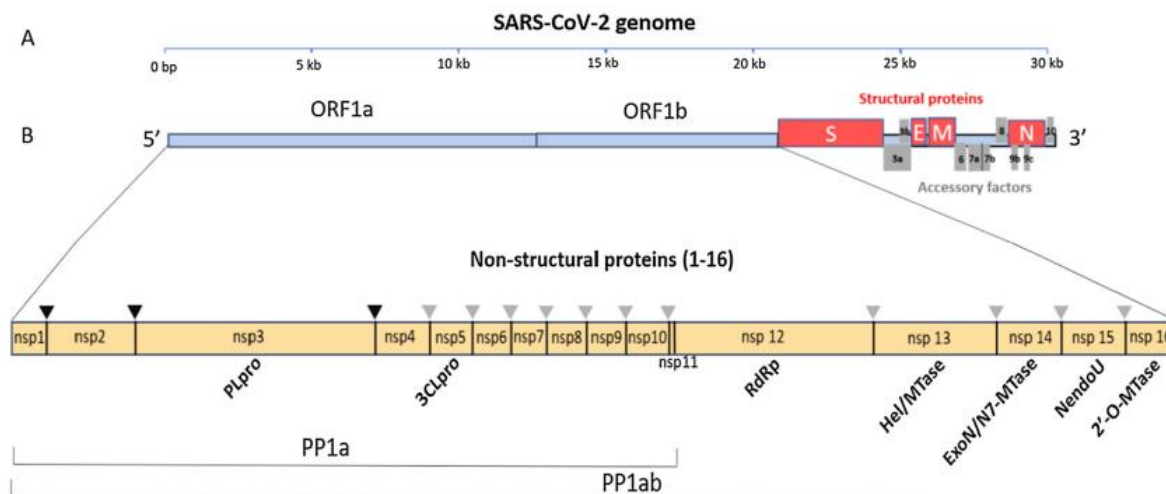


Figure 3. Génome de SARS-Cov2 (31)

#### 4. Cycle de vie

Les coronavirus ciblent les cellules épithéliales et sont généralement associés aux maladies respiratoires et des infections gastro-intestinales (32).

Le cycle de vie du covid-19 commence par la liaison de la protéine de l'enveloppe Spike à son récepteur apparenté, et l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2). L'entrée efficace des cellules hôtes dépend alors : premièrement clivage du site S1/S2 par la protéase transmembranaire de surface sérine 2 (TMPRSS2); et/ou deuxièmement la cathepsine L endolysosomale, qui médie la fusion virus-membrane cellulaire à la surface cellulaire et les compartiments endosomaux, respectivement (33).

Par l'un ou l'autre mécanisme d'entrée, le génome de l'ARN est libéré dans le cytosol, où il est traduit dans les protéines de la réplicase (cadre de lecture ouvert 1a/b : ORF1a/b), les polyprotéines (pp1a et pp1b) sont clivées par une protéase codée par un virus en protéines non structurales complexes de réplicase individuelles (nsps) (y compris l'ARN polymérase ARN - dépendante : RdRp) (33).

La réplication commence dans les vésicules à double membrane induites par le virus (DMV) dérivées du réticulum endoplasmique (ER), qui s'intègrent finalement pour former des réseaux

complexes de membranes convolutées. Ici, le génome de brin positif entrant sert alors de matrice pour l'ARN de brin négatif et l'ARN (sg) sous génomique (33).

Les protéines S, M et E, traduites simultanément, sont ensuite adressées au réticulum endoplasmique de la cellule. Des groupements glycosides sont alors ajoutés aux protéines natives S et M. Celles-ci seront ensuite transportées, par voie vésiculaire, vers le compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (ERGIC), qui est le site d'assemblage des coronavirus(34).

La protéine N encapsule le génome d'ARN nouvellement produit et forme ainsi une nucléocapside hélicoïdale. Ensuite, l'assemblage du virion est déclenché par la protéine M via de multiples interactions protéine-protéine qui ont aidé à l'incorporation de protéines nucléocapsidiques, d'enveloppe et de spicule dans des particules virales(35).

Plus tard, la descendance virale a germé dans le compartiment intermédiaire réticulum-Golgi endoplasmique (ERGIC) et a été libérée sous forme de vésicules sécrétoires qui ont fusionné avec la membrane plasmique ; secrété finalement de la cellule hôte par exocytose(35) (**Figure 4**).

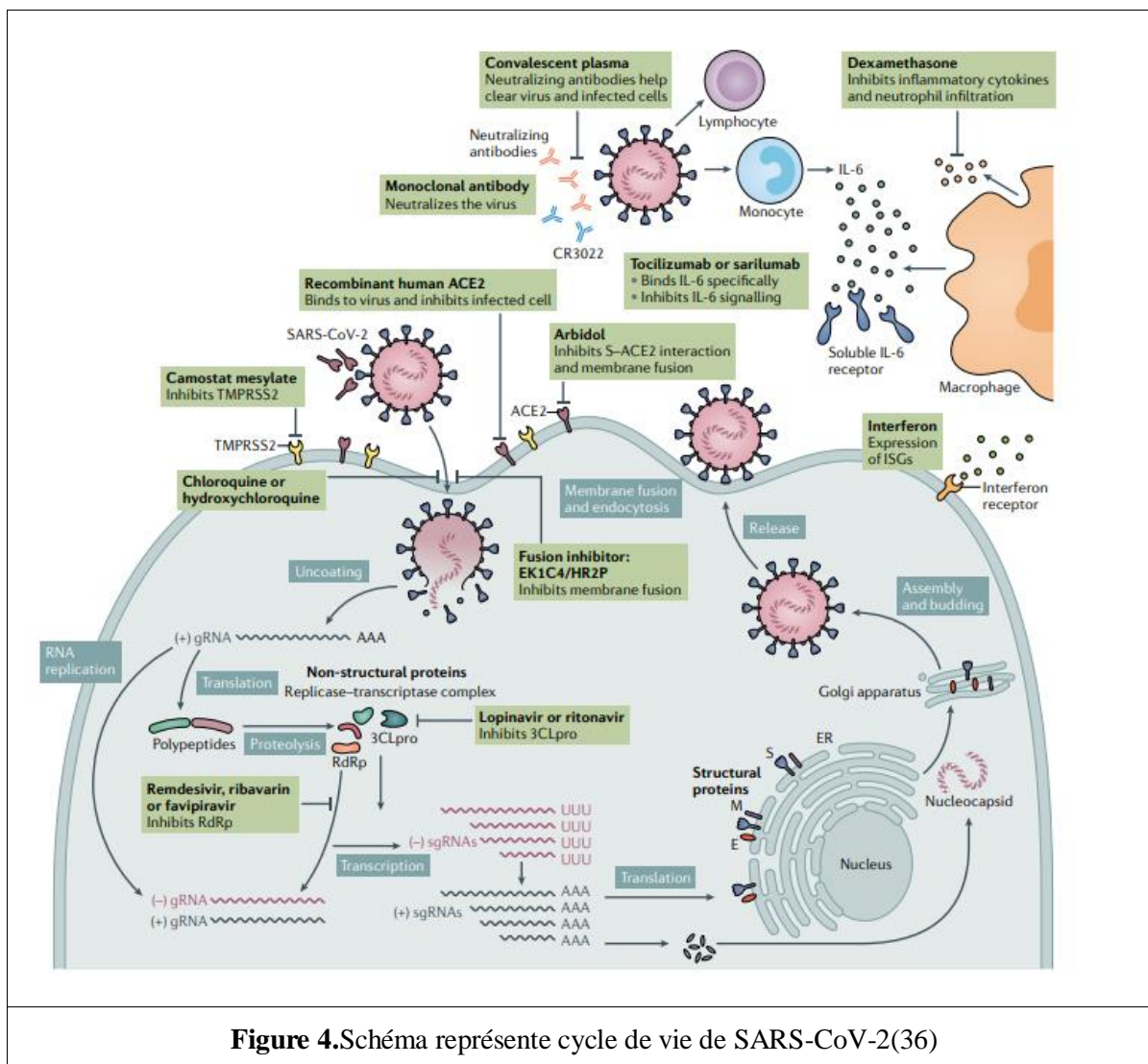


Figure 4.Schéma représente cycle de vie de SARS-CoV-2(36)

## 5. Modes de transmission

**Transmission par des gouttelettes respiratoires :** l'aérosol sortant des parties saillantes du visage de la personne infectée pendant qu'elle éternue ou tousse peuvent entraîner le risque de contaminer d'autres personnes en contact étroit (37) dans un rayon d'environ 6 pieds ou 2 mètres, ou sur lieux publics (arrêts de bus, toilettes, ascenseurs..), les surfaces des transports publics et les restaurants..... (38).

**Transmission via objet:** (transfert d'un virus via un objet), selon les disponibles les coronavirus restent viable et infectieux sur des surfaces inanimées telles que le verre, le métal ou le plastique de 2h à 9 jours(39).

**Transmission orale-fécale :** a été proposée, l'origine du virus dans le tractus gastro-intestinal (salive avalée et/ou exsudat rhino-pharyngé) (40).

**Transmission Animale –Humaine :**

Les coronavirus sont généralement présents dans diverses espèces animales domestiques et sauvages, y compris les bovins, les chevaux, les furets, les chauves-souris, les chiens et autres, les autorités sanitaires ont découvert que les premières infections au covid19 étaient liées au marché des animaux vivants en Chine (41), puisqu'il existe une similitude entre le SRAS CoV-2 et le RaTG13 du CoV de la chauve-souris (un gène détecté chez une chauve-souris), les chercheurs ont supposé que la chauve-souris est un hôte initial, les études suivantes ont suggéré le porc ou le pangolin comme hôte intermédiaire possible (42).

**6. Diagnostique**

Dans cette pandémie de maladie de coronavirus, un diagnostic fiable, précoce et précis est très crucial pour fournir une aide médicale opportune à la personne infectée et pour aider les organismes gouvernementaux à prévenir sa propagation à d'autres personnes et à sauver des vies, et la collecte d'échantillons appropriés est essentielle à la détection de la plupart des cas de covid19 infectés.

Parmi les techniques disponibles, on peut citer :

**6.1 Test rapide de covid-19**

Un Test diagnostique rapide (TDR) est un test simple et rapide basé sur la technologie de dosage immunologique par flux latéral (LFIA), couramment trouvée dans les kits de test de grossesse, par exemple. La TDR peut éventuellement être administrée sous forme de test au point de service ou d'autotest. Typiquement, les bandelettes de test TDR utilisent une goutte de sang pour détecter la présence d'anticorps du patient (IgG, IgM ou IgA) produits contre un antigène spécifique du SRAS-CoV-2. Un TDR est simple à utiliser avec un temps de résultat compris entre 10 et 30 min. Par conséquent, il peut être utilisé dans des enquêtes sérologiques à grande échelle (43).

**6.2 Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification**

La méthode moléculaire La réaction d'amplification isotherme par boucle (LAMP) pourrait servir de méthode alternative à la RT-qPCR pour détecter la COVID-19. La LAMP est une technique d'amplification d'acide nucléique qui amplifie l'ADN dans un état isotherme avec rapidité et grande spécificité. Cette méthode peut être utilisée pour le diagnostic de COVID-19 sans nécessiter d'équipements spécialisés et d'analystes formés. Dans un proche avenir, le dispositif de point de soins, peut être un outil de diagnostic potentiel pour le diagnostic des personnes infectées par la COVID-19(44).

### 6.3 Clustered regularly interspaced short palindromic repeats(CRISPR)

Les systèmes CRISPR-Cas agissent comme des techniques de ciblage d'ARN, d'ADN ou d'ARN guidées par ARN, qui confèrent aux procaryotes une immunité adaptative héritable contre les éléments génétiques étrangers(45).

Cet essai effectue simultanément la transcription inverse et l'amplification isotherme de l'ARN extrait des écouvillonnages nasopharyngé ou oropharyngés en utilisant l'amplification médiée par boucle (RT-LAMP), suivie par la détection Cas12 des séquences de coronavirus.

La détection du virus est confirmée par clivage d'une molécule rapporteur, le test cible les régions enveloppe(E) et nucléoplasme (N).le test peut être exécuté en 30-40 min et est visualisé sur une bande d'écoulement latéral (46).

Figure représente la technique de CRISPR(

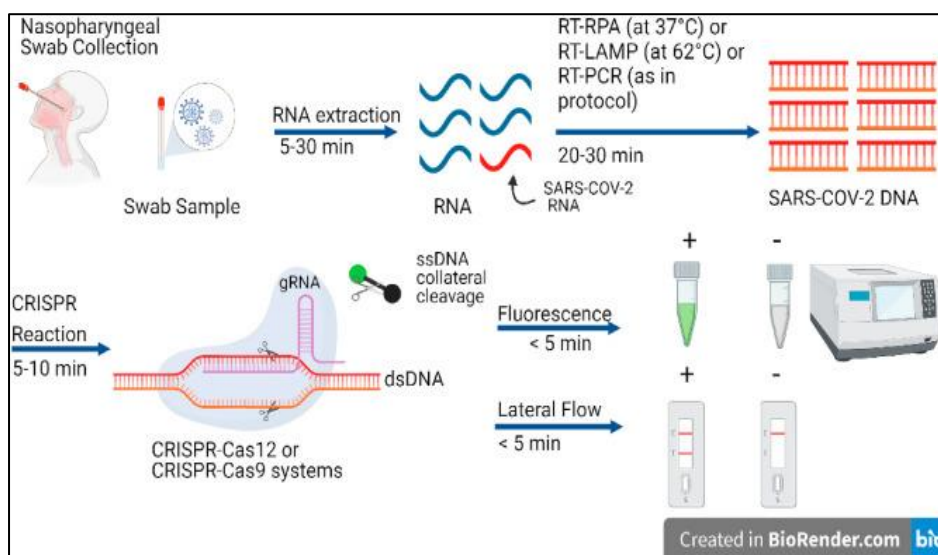


Figure 5)

Figure 5.Schéma représente la technique de CRISPR(44).

## 7. Symptômes cliniques

Généralement la moyenne d'âge infecte 47 ans mais il menace tous les âges, généralement les symptômes est apparus après quatorze jours(47).

La COVID-19 a été associée à un état augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Mais si rare en remarque une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes (48).

Dans 60,7 %-85,6 % des cas, élévation de la CRP, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L). (49), des autre symptômes peuvent avoir telle que; cela indique que la fièvre est l'un des

symptômes plus dominante mais n'est le seul symptôme de l'infection fatigue, perte d'odorat, perte de gout, diarrhée, nausées, (selon les résultats des questionnaires de wilaya de m'sila)

Aussi les troubles du goût ou d'odorat, y compris anosmie et d'autres manifestations extra pulmonaires comprennent des manifestations cutanées et oculaires (50).

**Tableau 1.** Symptômes de maladie covid-19(77).

Fièvre	88.70%
Fatigue	29.40%
Diarrhée	6.10%
Nausées ou vomissements	5%
Mylagie	14.80%
Dyspnée	45.60%
Mal de gorge	13.90%
Maux de tête	8%
Vertige	3.7%

Si vous soupçonnez qu'une personne est infectée, vous devez suivre ces étapes

## 8. Extraction d'échantillon d'un personne

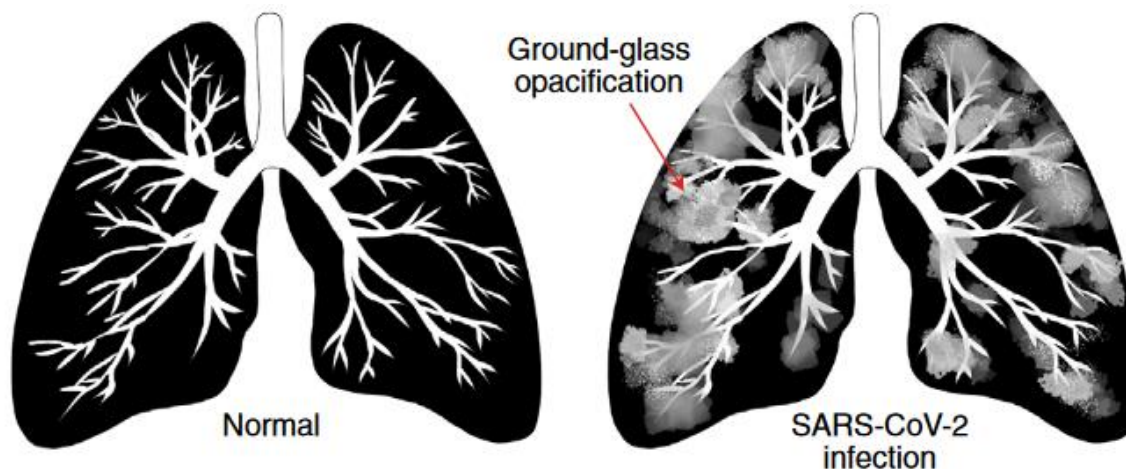
### ✓ **Scanographie, scanner, CT-scan (CT: computed tomography)**

Le scanner est un teste utilisé largement dans le diagnostic des patients qui infectés par le covid-19, et sont spécifique que la RT-qPCR(51).

Les symptômes chez certaines patients infectés est présentent au cours de premier stades de l'infection. Il ya des cas on trouve les résultats des Écouvillonnage nasopharyngé et prélèvements oropharyngés ainsi que les prélèvements de selles, on été positifs mais les résultats de sang négatifs(52).

Ainsi, il existe des arguments pour confirmer l'utilisation d'un scanner du thorax.Dans les maladies covid19 lorsque les patients ont des tests RT-PCR négatifs mais présentent une forte suspicion clinique ou des symptômes de coronavirus5(53).

Comparaison entre le tissu pulmonaire d'une personne non infectée (à gauche) et d'une personne infectée par le covid-19 (à droite) dans un scanner représentatif(**Figure 6**).

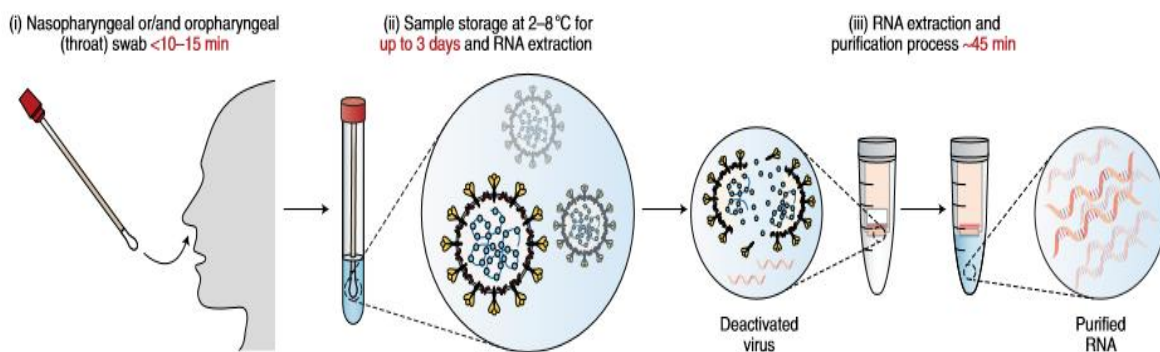


**Figure 6.**Examen CT du poumon d'un infectent par le covid-19(54).

#### ✓ **RT-qPCR (Reverse Transcription-Quantitative Polymerase Chain Reaction)**

La RT-qPCR est une technique qui permet de faire une PCR (réaction en chaîne par polymérase) à partir d'une molécule d'ARN, la détection de matériel génétique cible est par des marqueurs radioactifs (fluorescents). La RT-qPCR est très spécifique, mais donne parfois des résultats négatifs ou incorrects en raison de la contamination des échantillons ou de problèmes techniques, problèmes qui ne peuvent être ignorés en raison des graves implications diagnostiques. De plus, la RT-qPCR est un protocole chronophage qui nécessite une extraction d'ARN, nécessite des professionnels de laboratoire bien formés et augmente le risque d'exposition à des échantillons viraux. Les étapes :

1. Prélèvement sur les parties où le virus COVID-19 s'accumule (nasopharyngé, oropharyngé, gorge).
2. stockage de prélèvement à 2°-8° jusqu'a 3 jours.
3. Extraction et purification d'ARN
4. la purification avec des solutions chimiques pour le éliminer des certaines substances; les protéines et les graisses, et extraire uniquement l'ARN qui contient la matériel génétique de la personne et de virus.



**Figure 7.** Les étapes de technique de RT-qPCR(54)

- on placé le mélange dans un appareil de RT-PCR, L'ARN est d'abord rétrotranscrit grâce à une enzyme (transcriptase inverse) en ADN complémentaire qui utilisé pour le PCR.

## ✓ Sérologique

### • Tests sérologiques

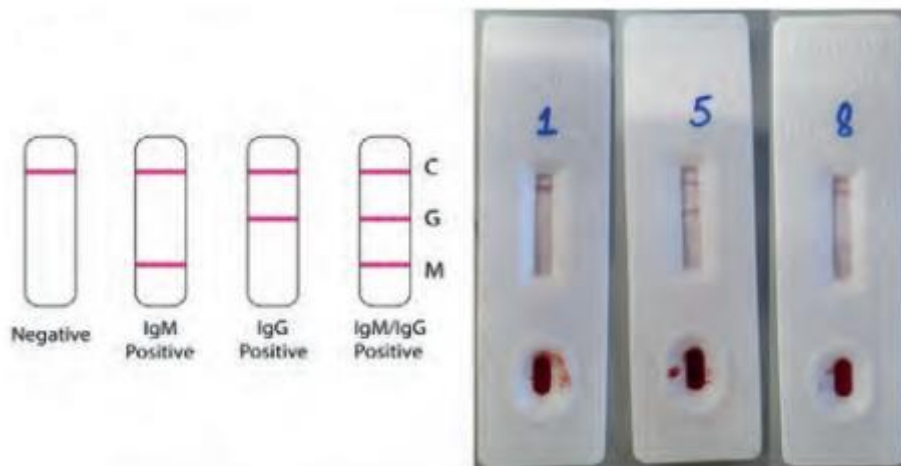
Parmi les premières étapes de la réponse immunitaire contre l'infection de la maladie de covid 19 est la synthèse des anticorps(AC). Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps spécifiques (immunoglobulines : Ig) dans le sang qui sont produits par l'organisme et dirigés contre le covid-19(il ya une réaction immunitaire ou non), le test se fait 10 jours après l'apparition des symptômes. Les testes sérologiques sont des alternative à la RT-PCR, CT scanner.... .

Les IgA et IgM sont détectées dans les cinq jours (5jours) après l'apparition des premiers symptômes dans respectivement 85,4 % et 92,7 % des cas, Les IgG sont détectées à peu près après quatorze jours (14 jours) dans 77,9 % des cas(55).

### • Testes rapides

C'est l'ensemble des réactions immunologiques, chimiques et enzymatiques pour donner des résultats rapide, les tests rapides permettent de faire un diagnostic en quelque minute, peuvent être faire le teste en dehors du laboratoire(56).

La photo représente le test rapide(**Figure8**)

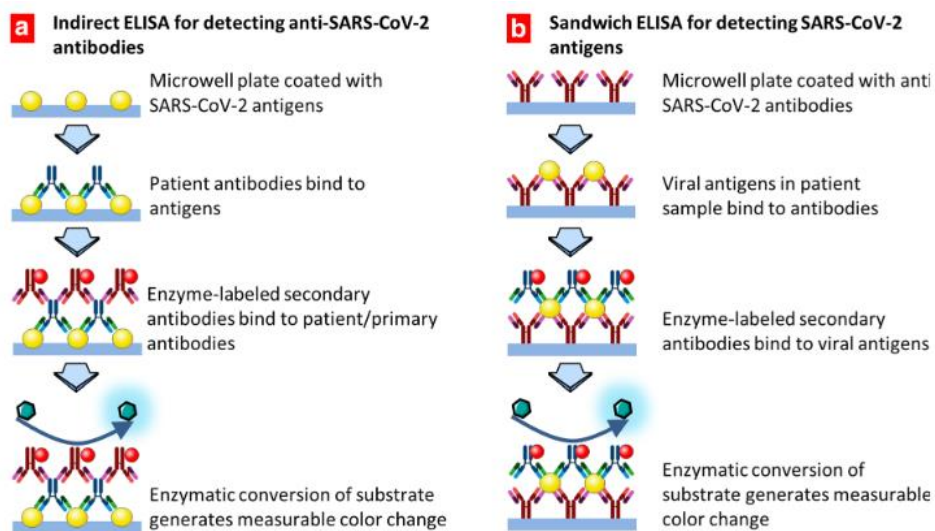


**Figure 8.** Bandelettes de test rapide :(1) Test négatif ;(5) Présence d'IgG ++ et d'IgM +, IgM+ (57).

✓ **ELISA or EIA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)**

ELSA est un test quantitatif mais semi qualitatif, la basé de technique immuno-enzymatique, fait en laboratoire médicale permet de détecter la présence de protéines, d'anticorps, d'antigènes le principe de technique ELA est réaction anticorps-antigène qui forme un complexe immunitaire fixée par un enzyme, la réaction est coloré par des colorante spécifique.

Il ya plusieurs types d'ELISA basés sur la méthode qui les substances et les anticorps sont liés et utilisés(**Figure 9**).



**Figure 9.** Types d'ELISA, détecter les anticorps COVID-19 (a) ou les antigènes (b)(58).

### ✓ Tests antigéniques

Les antigènes sont des substances pathogène (protéines, peptides..) qui déclencher la réponse immunitaire de l'organisme mener à éliminer(59). Sa reconnu par les anticorps, LT8 ....

Les tests antigénique détectés la présence de covid-19 ou des fragments de cet virus, il permet de faire un diagnostic précoce de la maladie, Les antigènes qui détectés est exprimer si la répllication de virus plus active ; par conséquent, les tests peuvent être utilisés pour caractériser une infection aigue(60).

**Test antigénique positif :** L'infection est confirmée, avec une présence virale importante, pour les variantes il est nécessaire de confirmer la positivité par le PCR(61).

**Test antigénique négative :** Le test antigénique négatif, ne confirmer pas que la personne est porteuse da le virus ou non (la faible sensibilité de ces tests)(61).

## 9. Séquençage d'un RNA du SARS-Cov2

En résumé le processus de RNA-seq dans ces étapes : l'extraction d'ARN, Transcription inverse en ADNc, synthèse second brin, ligation adaptée, Amplification, Séquençage (62-63).

Principalement la procédure d'extraction et de purification de l'ARN viral contient 4 étapes :

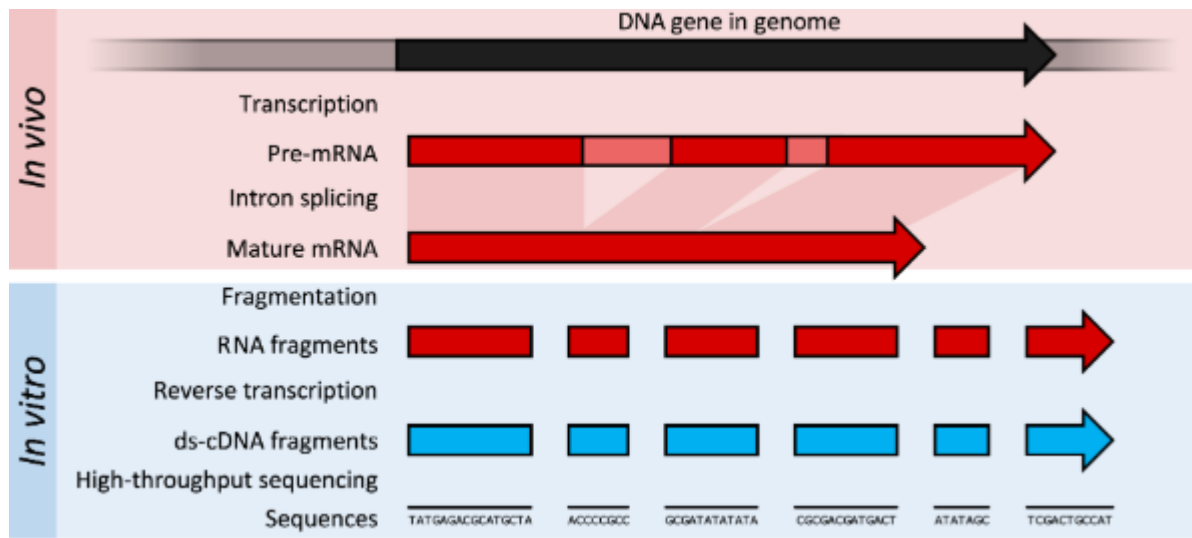
1) Lyse des cellules d'échantillon nasopharyngé ou respiratoire, 2) Lié d'acides nucléiques avec des particules magnétique, 3) lavage, élimination des débris cellulaires, 4) lavage des aides nucléiques(64). Whole-genome amplification et les techniques de next generation sequencing (NGS) ont été utilisées dans le séquençage des génomes du SRAS-CoV-2.

Séquençage complet du génome(WGS) est une technique de laboratoire très importante utilisé pour identifier génétiquement le virus de maladie covid-19(65), cette technique aussi utilisé pour déterminer les nucléotides complets (3 milliards), aussi les séquences non codantes(66).

Après le séquençage génomique par le next-generation sequencing de SARS-CoV-2 l'inde, ont montre une identité élevée (99%), avec le virus de Wuhan (29,851 nucléotides)(67).

Les différentes plateformes NGS utilisant différents séquençages technologies, toutes ces plateformes fonctionnent séquençage de millions de petits fragments d'ADN en parallèle(68).

Le schéma représente la technique de séquençage (**Figure 10**)



**Figure 10.** séquençage de l'ARN in vivo vs in vitro(69).

# **Chapitre II**

Variants, vaccine  
stratégies thérapeutiques

## Chapitre II: Variants, vaccins et stratégies thérapeutiques

La pandémie de maladie de COVID-19 a stimulé des efforts sans précédent pour comprendre exactement, l'évolution de SARS-COV-2 et développer des vaccins et traitement pour protéger contre le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2.

### 1 Origine et évolution du SARS-CoV2

Les premières enquêtes sur l'origine du COVID-19 ont suggéré que le virus pourrait être passé des chauves-souris à l'homme (70-71).

Les analyses génomiques du 2019-nCoV démontrent une identité nucléotidique de 96 % avec un CoV isolé d'une chauve-souris : BetaCoV/RaTG13/2013(70).

Comme les chauves-souris étaient en hibernation lorsque l'épidémie s'est produite et qu'il n'était pas certain que les chauves-souris aient été vendues sur le marché, le virus est plus susceptible d'avoir été transmis par d'autres espèces sur le marché(72).

Du point de vue de l'évolution, les variants qui donnent un avantage concurrentiel en ce qui concerne : les variantes du SRAS-CoV-2 ont commencé à apparaître début de 2020, les virus à ARN tels que le SRAS-CoV-2 mutent plus lentement que la plupart des virus à ARN en raison de la fonction de vérification pendant la réplication, ce qui entraîne moins de mutations et une plus grande précision dans la réplication du virus(70). La réplication virale, la transmission virale, l'évasion de l'immunité, événements fortuits, l'infection chez les personnes immunodéprimées chronique, les déplacements de l'hôte pourraient. Toutefois, si événements pourraient augmenter la fréquence d'une souche particulière(72).

### 2 Variants

Tous les virus, y compris le SARS-CoV-2, le virus responsable de la covid19, mutent avec le temps, la plupart des mutations cause l'apparition des variants, et la confirmation des pays par la présence de ces variantes est la clé pour dire 'nouveaux variantes'.

- ✓ **Mutation** : Un changement dans la séquence génétique (délétions, insertions ou substitutions) est appelé une mutation(73).
- ✓ **Lignée** : Une lignée est un groupe de virus étroitement apparentés ayant un ancêtre commun(74).
- ✓ **Variante** : Les génomes qui diffèrent les uns des autres par leur séquence génétique et qui peut contenir une ou plusieurs mutations, sont appelées variantes(75).

**Tableau 2.** comparaison entre les virus : MERS, SARS-CoV, SARS-CoV-2 (76-77-78).

Virus	SARS-CoV(SARS)	MERS	SARS-CoV-2(Covid19)
Année d'apparition	November 2002	Avril 2012	Décembre 2019
Origine	Chine	Arabie Saoudite	Wuhan, Chine
Période d'incubation (jours)	2j-7j	5j-6j	7j-14j
Taux de décès	(10%)	(36%)	(2.3%)
Hôte naturel	<i>Paguma larvata</i>	<i>Chauves-souris</i>	<i>Chauves-souris</i>
Hôte intermédiaire	Chauves-souris fer à cheval	Dromadaires	Pangolins
Hôte terminaux	Humains	Humains	Humains
Age(ans)	39.9 (1-91)	53 (36-66)	47,0 (tous les âges)
Transmission	Gouttelettes respiratoires/ Contact proche avec les patients/ Fécale-oral	Gouttelettes respiratoires/ /chameaux/ Ingestion de lait de chameau	Gouttelettes respiratoires/ Contact proche avec les patients/ Fécale-oral

## 2.1 Généralité sur les variants de SARS-COV-2

Les variantes du SRAS-CoV-2 ont été classées par l'organisation mondiale de la santé, comme variants préoccupants(VOC), variants à suivre(VOI), Variants à haute conséquence, (VOHC).

### ✓ Variants préoccupants (VOC)

Sont des variants contenant un ou plusieurs mutations, qui ont démontré une gravité accrue et une transmissibilité élevée de la maladie, une diminution remarquable de la neutralisation par les anticorps, rendent le virus moins sensible aux traitements(79), parmi ces variants :

- **Alpha (Lignée B.1.1.7)**

Alpha a été la première variante importante préoccupante. Il a été identifié pour la première fois au UK en novembre 2020 et se propage environ 50-80 % mieux que le variante originale du SRAS-CoV-2, et pourrait causer une maladie plus grave(80).

Cette variante a été identifiée dans 154 pays et était jusqu'à récemment la lignée la plus répandue en Europe et en Amérique du Nord, les vaccins actuels contre le SRAS-CoV-2 et

les traitements à base d'anticorps monoclonaux semblent être efficaces contre la variante alpha(81).

- **Beta (Lignée B.1.351), Gamma (Lignée P.1)**

Beta (Lignée B.1.351), identifiées pour la première fois en Afrique du Sud, et Gamma (P.1), identifiées pour la première fois au Brésil, variante Beta contient neuf mutation L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, et A701V en spike, aussi il ya des mutations en RBD (K417N, E484K, and N501Y) (79).

Gamma (Lignée P.1), identifié le premier fois in Brésil, 2020 et en USA, janvier 2021. Les variantes bêta et gamma sont moins bien neutralisées par les anticorps chez les sujets vaccinés, et il y a une légère diminution de l'efficacité des vaccins actuellement disponibles contre ces 2 variantes(79).

- **Delta (Lignée B.1.617.2)**

Delta (B.1.617.2) est passé de 2 % en février 2021 à 87 % en mai 2021 dans le Maharashtra, en Inde.

La variante B.1.617.2 s'est largement répandue dans plusieurs pays et a montré des signes d'être encore plus transmissible que la variante B.1.1.7. est susceptible de causer des maladies plus graves que les variantes antérieures du virus (82).

- **Omicron (Lignée B.1.1.529)**

Omicron, signalée pour la première fois à l'OMS le 24 novembre 2021, et par la suite le 26 novembre, l'OMS a classé B.1.1.529 comme variante préoccupante. Présente de nombreuses mutations susceptibles d'augmenter la transmissibilité, de conférer une résistance aux médicaments ou d'échapper partiellement à une infection ou à une immunité induite par un vaccin(83).

Omicron contient plus de 32 mutations dans la protéine Spike, et dans l'enveloppe, nucléocapside, (84), la variante Omicron a été classée en deux lignées différentes BA.1 et BA.2 en fonction des mutations (85).

### 1.1.1 Variants à suivre (VOI)

Cette classe comprend les variants avec des marqueurs spécifiques qui sont associés à des changements de la liaison au récepteur, à une diminution de l'efficacité des traitements, à une diminution de la neutralisation des anticorps développés contre une infection ou une vaccination

antérieure, à une augmentation prévue de la transmissibilité de la gravité de la maladie ou à un impact diagnostique potentiel(79).

- **Lambda (Lignée C.37)**

Les mutations lambda sont considérées comme un ensemble unique incluant F490S et L452Q dans les délétions NTD  $\Delta$ 246-252 et RBD. Il est très répandu dans plusieurs pays d'Amérique du Sud. Le variante lambda est associé à une sensibilité réduite au vaccin CoronaVac utilisé localement(80).

- **Epsilon (lignées; B.1.427, B.1.429)**

Détectées pour la première fois en Californie, et USA, Epsilon est la première variante qui contenir la mutation RBD L452R. On estime qu'il est environ 20 % plus transmissible que les lignées. En février 2021, le variante d'Epsilon représentait 15% des infections américaines, mais en juin 2021 sa prévalence a diminué en dessous de 1%. Contrairement aux variantes Delta, Kappa n'ont pas démontré une transmissibilité accrue(80).

- **Kappa (Lignée B.1.617.1)**

Détectes le premier foie en India, décembre 2021, en raison de la présence des mutations RBD E484Q et L452R a une capacité un peu plus grande à échapper à l'immunité humorale que le variant Delta (80).

- **Iota (Lignée B.1.526)**

A d'abord été identifiée dans New État de York, en juin 2021, il avait une prévalence de 5 à 10 %, il restait rare en dehors des USA. Iota caractérisées principalement par des mutations en Spike telle que : D614G, Q677H, F888L. Il contient la même délétion nsp6 que dans les variantes Alpha, Bêta et Gamma(80).

- **Eta (Lignée B.1.525)**

Est présente à de faibles niveaux dans de nombreux pays, le Nigeria ayant la plus forte proportion d'infections. Est caractérisée principalement par la mutation RBD E484K(80).

- **Zeta (Lignée P.2)**

A été détecte pour le premier foie en Brésil, Avril 2020 et au début de 2021, mais sa prévalence semble diminuer. Est caractérisée principalement par la mutation de Spike E484K comme les variantes Eta et Iota(80).

- **Theta (Lignée P.3)**

A été signalée pour la première fois en mars 2021 aux Philippines et Japan, Il contient 13 mutations N501Y, E484K, P681H et la délétion NTD aux positions 141-143, elle reste rare, représentant une faible proportion des infections même aux Philippines(80).

- ✓ **Variants à haute conséquence**

Cette classe comprend les variantes qui ont la preuve que les mesures préventives et médicales ont une efficacité significativement réduite par rapport aux variantes précédemment en circulation. Il n'existe aucune variante dans cette classe(75).

### 3 Vaccins

Au cour de la peur et de l'incertitude pendant les premiers mois de la nouvelle pandémie de coronavirus (COVID-19), des progrès sans précédent ont été réalisés dans la mise au point et l'exploration de vaccins appropriés à la pandémie tout au long de 2020, plusieurs types de vaccins ont été mis au point: Les vaccins inactivés, Les vaccins à base ADN et ARNm, Les vaccins à particules ou nanoparticules de type viral, Les sous-unités Vaccinale, Les Vaccins Vectoriels Viraux, Les vaccins vivants atténués.

- **Vaccins inactivés**

Les vaccins inactivés sont produits à l'aide de bactéries ou de virus en les désactivant par la chaleur, des produits chimiques ou des radiations. Ces processus mettent fin à la capacité de réplication de l'agent pathogène, ce qui les rend plus stables et leur confère des profils de sécurité plus élevés. Ces attributs permettent leur utilisation chez les personnes immunodéprimées. Comme les agents pathogènes sont inactivés, ces vaccins stimulent généralement une réponse immunitaire beaucoup plus faible que les vaccins vivants et nécessitent plusieurs doses pour établir une immunité efficace(86).

- **Vaccins à particules ou nanoparticules de type viral**

Il s'agit notamment de l'utilisation de la technologie des nanoparticules (NP) et des particules de type virus (VLP). Les vaccins NP utilisent des structures d'échafaudage à auto-assemblage conçues pour charger la totalité du domaine de liaison de la protéine de pointe ou du récepteur du SRAS-CoV-2 dans une configuration trimérique(87).

En revanche, les vaccins VLP sont des virus recombinants génétiquement modifiés qui sont considérés comme sûrs, car ils sont généralement déficients en réplication. De plus, les PPV ont un potentiel immunogène indigène en raison de leur origine microbienne (87).

Fait important, les vaccins NP et VLP ont montré une immunogénicité plus forte et une protection plus grande en imitant les caractéristiques physico-chimiques du SRAS-CoV-2(87).

- **Les sous-unités Vaccinale**

Les vaccins à sous-unités protéiques sont constitués de fragments antigéniques viraux produits par des techniques de recombinaison de protéines, pour provoquer une réponse immunitaire au lieu d'introduire le pathogène entier(88).

Ils sont faciles à produire et relativement sûrs et bien tolérés comparativement aux vaccins à virus entier(89).

- **Vaccins Vectoriels Viraux**

Les vaccins à vecteur viral utilisent des virus déficients en réplication conçus pour exprimer la séquence génétique de l'antigène d'intérêt dans les cellules hôtes. Cette approche de vaccination a eu un succès variable, souvent limité par l'immunité préexistante au vecteur adénoviral (90).

Il existe deux types de vaccins à base de vecteurs viraux, les vaccins à réplication et les vaccins à non réplication. Les vaccins à base de vecteurs viraux non réplicatifs utilisent des vecteurs viraux déficients en réplication pour délivrer le matériel génétique d'un antigène particulier à la cellule hôte afin d'induire une immunité contre l'antigène souhaité(90).

La réplication des vaccins vectoriels produit de nouvelles particules virales dans les cellules qu'ils pénètrent, qui pénètrent ensuite dans de nouvelles cellules qui produiront également l'antigène vaccinal(90).

- **Les vaccins vivants atténués**

Les vaccins vivants atténués sont produits en générant une version génétiquement affaiblie du virus qui se reproduit dans une mesure limitée, ne provoquant aucune maladie mais induisant des réponses immunitaires qui sont similaires à celles induites par une infection naturelle(91).

L'atténuation peut être obtenue en adaptant le virus à des conditions défavorables (par exemple, croissance à basse température, croissance dans des cellules non humaines) ou par modification rationnelle du virus (par exemple, par dés optimisation du codon ou par suppression de gènes responsables de la neutralisation de la reconnaissance immunitaire innée) (91).

- **Les vaccins à base ADN et ARNm**

Les vaccins DNA et ARNm représentent une alternative prometteuse aux approches vaccinales conventionnelles en raison de leur administration sécuritaire, de leurs cycles de production courts et de leur puissance élevée.

Les vaccins ARNm sont synthétisés par transcription *in vitro* et ils produisent un ou des antigènes viraux dans le cytoplasme par traduction directe de protéines *in vivo*. Pour les vaccins DNA, le ou les antigènes viraux codés par un plasmide DNA recombinant sont produits dans des cellules hôtes via un processus séquentiel de transcription à traduction, ils sont supérieurs aux vaccins à ARNm dans les formulations nécessaires à la stabilité et à l'efficacité de l'administration, néanmoins ils doivent entrer dans le noyau qui peut entraîner le risque d'intégration du vecteur et de mutations dans le génome hôte(92).

#### **4 Les stratégies thérapeutiques**

À ce jour, il n'existe aucun vaccin efficace et ou traitement antiviral spécifique contre le SRAS-COV-2. Par conséquent, la mise au point d'un médicament efficace pour le contrôle ou le traitement de cette maladie est une option très importante pour contrôler l'épidémie de COVID-19.

- ✓ **Prevention**

La prévention reste très importante même avec le développement des vaccins et des médicaments. Le SARS-CoV-2 peut provoquer des maladies mortelles, des effets indésirables à long terme, peut propager facilement; il est possible de rester dans l'air pour 3h, sur le plastique pendant 72h, sur le carton 24h....

Par conséquent, doit être suivi de quelques conseils pour éviter l'infection au coronavirus, lavage des mains, distanciation physique, port du masque, stérilisation définitive, prise de vitamines....

- ✓ **L'inhibition de la réplication virale.**

- **Le Remdesivir (GS-5734)**

Remdesivir est un pro-médicament. Son analogue actif pénètre et s'accumule dans les cellules, inhibant la RdRp virale et arrêtant la réplication virale. Les coronavirus ont une enzyme de « relecture » (exoribonucléase) qui corrige les erreurs dans la séquence d'ARN, ce qui peut limiter les effets des analogues, mais le Remdesivir peut échapper à cette relecture. En laboratoire, une mutation virale peut mener à une résistance au Remdesivir, mais les virus

mutants sont moins infectieux. Le Remdesivir (GS-5734) avec le favilavir (T-705), ribavirine, lopinavir et ritonavir sont inhibent la RdRp cible(93).

- **Lopinavir et ritonavir**

Le lopinavir (LPV) est un inhibiteur antirétroviral de la protéase utilisé en association avec le ritonavir (booster) dans le traitement et la prévention des infections par le VIH.

On a mis au point LPV/r pour inhiber la protéase du VIH, dont la principale différence par rapport à l'homologue du SRAS-CoV-2 (3CLpro) réside dans la structure spatiale divergente de la protéase aspartique du VIH par rapport à la protéase de la cystéine 3CLpro.

La LPV a montré des activités inhibitrices contre la protéase principale du SRAS-CoV-2.

Le rôle de la protéine non structurale des coronavirus, de la protéase principale ou des protéases de type 3C (3CLpro), implique le traitement protéolytique de la polyprotéine de la réplicase et est crucial pour la réplication et la maturation virales(94).

- **Umifenovir (Arbidol)**

Arbidol (ARB) également connu sous le nom Umifenovir est un médicament fabriqué en Russie utilisant pour certains virus enveloppés et non enveloppés.

L'ARB peut empêcher le contact et la pénétration du virus dans les cellules hôtes en évitant la fusion de l'enveloppe lipidique du virus à la membrane cellulaire. Il a été démontré que l'ARB pouvait inhiber l'infection à COVID-19 en interférant avec la libération du CoV-2 du SRAS à partir des vésicules intracellulaires(95).

- **La dexaméthasone**

La dexaméthasone est un composé stéroïde, appartenant à la classe des corticostéroïdes (plus précisément un glucocorticoïde). Il est utilisé dans le traitement de nombreuses affections, y compris la maladie pulmonaire obstructive chronique. La dexaméthasone exerce un bon effet inhibiteur sur les facteurs inflammatoires et est principalement utilisée comme traitement auxiliaire de la pneumonie virale(96), l'action de la dexaméthasone imite l'action des composés que l'organisme produit pour calmer l'inflammation, naturellement. Il est environ 25 fois plus actif que les autres corticostéroïdes, et cette puissance plus élevée pourrait être l'une des raisons pour lesquelles la dexaméthasone s'est avérée efficace dans le traitement des patients atteints du SRAS-CoV-2(96).

- **La réponse interféron**

Les interférons sont des cytokines nécessaires à l'induction de réponses immunitaires antivirales. Les cellules infectées libèrent des interférons pour activer l'état antiviral dans les cellules voisines et induire la production de cytokines inflammatoires. Les interférons de type 1 sont principalement libérés par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pds), tandis que les interférons de type 2 sont sécrétés par les cellules tueuses naturelles (NK), les macrophages et les lymphocytes T(97).

**Tableau 3.** Les vaccins commerciaux de covid 19(98)

Développeur	Nom Du Vaccin	Type De Vaccin	Antigène covid-19	Dosesetitinéraire	Stockage	Efficacité	Statut
<b>Pfizer/BioNtech</b>	Comirnaty, tozinameran, BNT162b1 BNT162b2	ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP)	SARS-CoV-2 RBD et protéine S pleine longueur dans la conformation de préfusion pour BNT162b1 et BNT162b2 respectivement	Deux fois (à 3 semaines d'intervalle), I.M.	-70 °C à - 80 °C (6 mois)	95%	Utilisation d'urgence aux États-Unis, en Europe, etc., approuvée dans plusieurs pays
<b>Moderna/NIAID</b>	ARN messenger 1273	ARNm encapsulé dans une nanoparticule lipidique (LNP)	Protéine S pleine longueur avec conformation de préfusion	Deux fois (à 4 semaines d'intervalle), I.M.	4°C (30 jours), - 20°C (6 mois)	94.5%	Approuvé en Suisse. Utilisation d'urgence aux États-Unis, au Royaume- Uni, en Europe et ailleurs
<b>Oxford University/AstraZeneca</b>	AZD1222/ChAdOx1 nCoV-19 (Covishield en Inde)	Vecteur adénoviral atténué (non réplicatif) du chimpanzé ChAd	protéine S pleine longueur à codon optimisé	Deux fois (à 4 semaines d'intervalle), I.M.	2°C–8°C	70%	Utilisation d'urgence au Royaume-Uni, Europe, Inde

<b>Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm</b>	BBIBP-CorV	Vaccin SARS-CoV-2 inactivé (cellule Vero)	Virus entier	Deux fois (3 à 3 semaines d'intervalle), I.M.	2°C–8°C	79%	Approuvé en Chine, U.A.E., Bahreïn. Utilisation d'urgence Égypte, pays
<b>Sinovac</b>	CoronaVac, PiCoVacc	Virus inactivé	Virus entier	Deux fois (2 à 3 semaines d'intervalle), I.M.	2°C–8°C	50%–91%	Approuvé en Chine. Utilisation d'urgence au Brésil, à Singapour, en Malaisie et aux Philippines
<b>Johnson &amp; Johnson</b>	Ad26.COV2. S	Vecteur viral à base d'adénovirus (Ad26)- Non répliatif	protéine S pleine longueur du SRAS-CoV-2	I.M.	-20°C (2 ans), 2°C–8°C (3 mois)	76.7%–85.4%	Demande d'autorisation d'utilisation d'urgence aux États-Unis
<b>Novavax</b>	NVX-CoV2373	Protéine S avec adjuvant de protéine novavax recombinante	Protéine S pleine longueur trimère SARS-CoV-2	Deux fois (à 3 semaines d'intervalle), I.M.	2°C–8°C (3 mois), -20°C (2 ans)	89,3 % (P-3, R.-U.), 90 % (essai en Afrique du Sud)	Utilisation précoce au Royaume-Uni et en Australie
<b>WIBP/Sinopharm</b>	WIBP-CorV	Virus inactivé propagé dans les cellules Vero	Virus entier	Deux fois (à 3 semaines d'intervalle), I.M.	2°C–8°C	72.5%	Bahreïn, Jordanie, Égypte, Émirats arabes unis

# **Chapitre III**

## Machine Learning

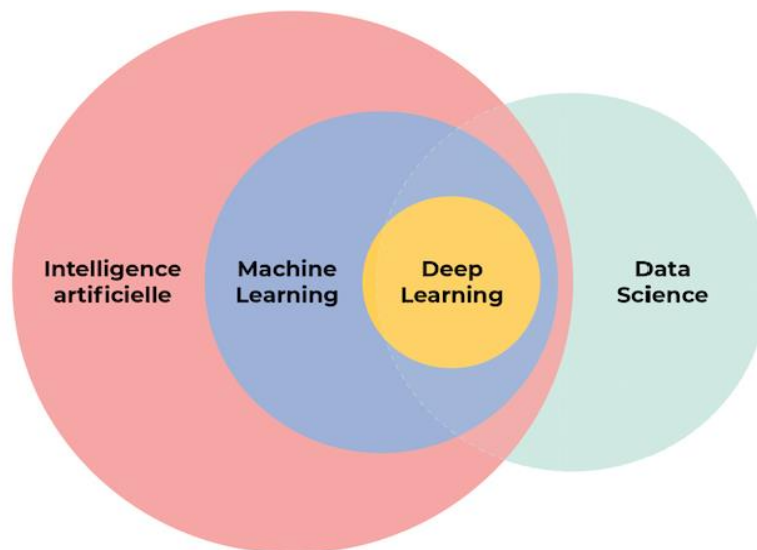
## Chapitre III: Machine Learning

Le monde a progressé rapidement dans la technologie et il montre un rôle important dans les pays développés. Aujourd'hui, tous les secteurs de la vie; tels que l'éducation, les affaires, le marketing, les armées et, de l'ingénierie dépendent de les applications des nouvelles technologies. Le centre de santé est un domaine très important qui doit fortement appliquer les nouveaux technologies de Intelligence artificielle dans la définition des symptômes, diagnostic précis et la pouvoir de prédiction(99).

### 1. Intelligence artificielle (IA)

L'intelligence artificielle est une branche de l'informatique capable d'analyser des données complexes. Est l'effort d'automatiser la réflexion humaine et de la mettre en œuvre dans des machines. Apparu pour la première fois en 1950. AI capable de résoudre des problèmes simples et compliqués en peu de temps(100).

Les domaines d'intelligence artificielle (**Figure 11**)



**Figure 11.** Sous-ensembles de l'intelligence artificielle(101).

## 2. Machine Learning (Apprentissage automatique)

Machine learning (ML) c'est l'ensemble d'algorithmes qui autoriser aux applications de logicielles de faire la prédiction précis des résultats sans programmation(102).

Diagramme de types et tâches de ML(Figure 12)

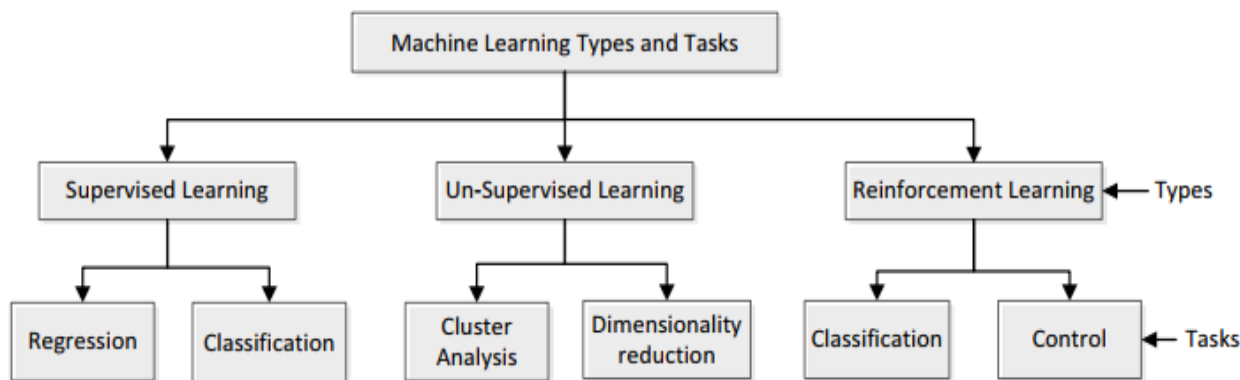


Figure 12. Groupes des Types et des tâches -Machine Learning-(99)

### 2.1 Types de Machine learning

#### 2.1.1 Machine learning supervisé

Le ML supervisé est le type de problèmes de machine learning le plus facile pour appréhender, les algorithmes est formé sur des données d'entrée (input) qui ont marquée ou étiquetée pour une sortie précis (output). Le modèle est formé jusqu'à Pour qu'il puisse comprendre les relations entre le (input) et le (output), pour donnée des résultats correct(Figure 13).

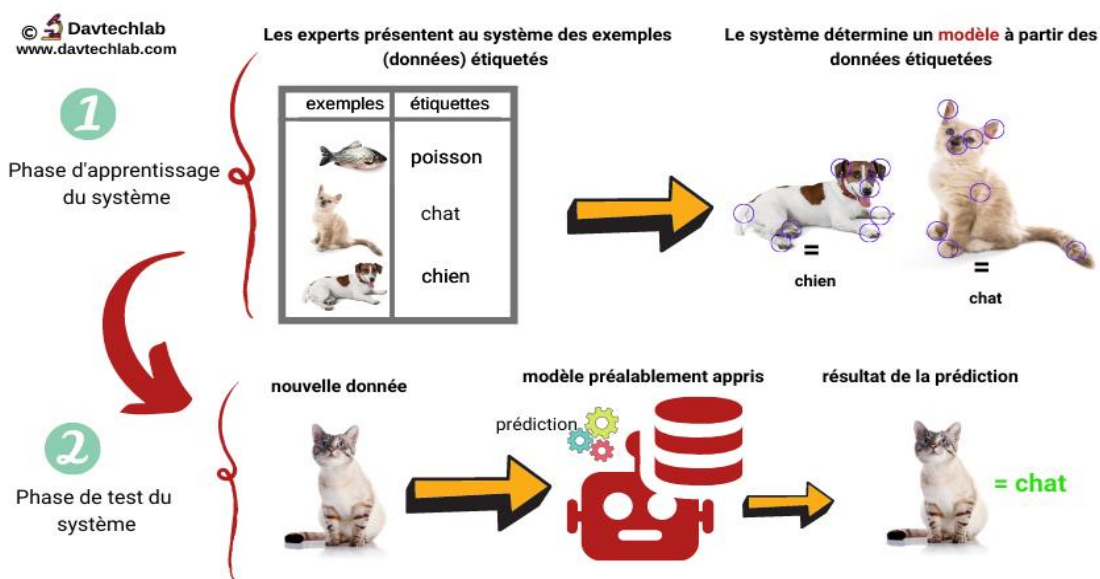


Figure 13. Les phases de machine learning(103).

Le ML supervisé consiste (104):

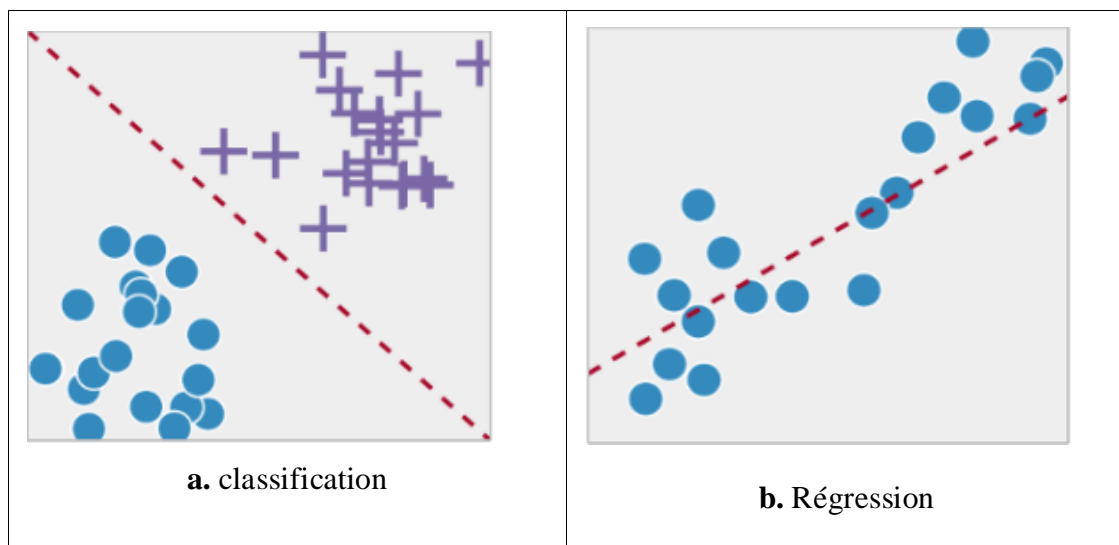
Variables d'entrée (x)

Variable de sortie (Y)

L'algorithme pour apprendre la fonction

$$Y = f(X)$$

### ✓ Les tâches de la ML supervisés(Figure 14)



**Figure 14.** Les fonctions de ML supervisée(105), (a): Classification;(b) : Régression.

- **Classification (Y discret)**

La classification utilisé si le variable de sortie (output) une catégorie, exemple : noire, blanc ou chat, chienne(106).

**Exemples:**

- En médecine : La prédiction si un personne a une maladie ou sain (cancer bénin ou malin).
- Classification des emails électronique indésirable (spam, pas spam).
- Utilisé en marketing pour l'analyse des sentiments textuels (heureux, malheureux).

- **Régression ( Y continue )**

Régression se pose lorsque la variable de sortie (output) est une Valeur réelle, telle que, poids ou Dinar(107).

**Exemples:**

- ❖ La prédiction prix de salaire.
- ❖ La prédiction le cours de bourse.
- ❖ La prédiction de l'âge d'une personne(107).

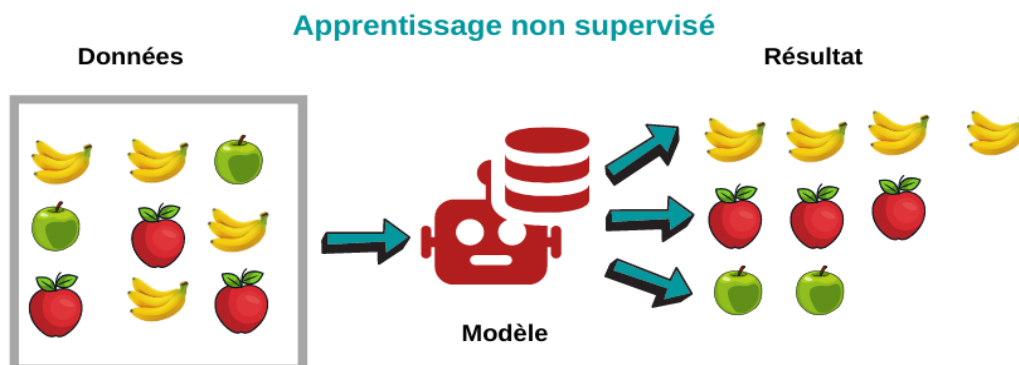
✓ **Algorithmes de ML supervisé(102)**

- Régression linéaire.
- K Nearest Neighbours.
- Arbres de regression.
- Naive Bayes.
- Les réseaux de neurones.
- Arbres de decision.
- Régression logistique.
- Régression vectorielle de support (SVR).

**2.1.2 Machine learning non supervisé**

Le ML non supervisé (L'apprentissage non supervisé); est un branche de ML consiste à ne disposer que de données d'entrée (X) et pas de variables de sortie correspondantes. Le but est apprendre la distribution ou modéliser la structure principale dans les données. On l'appelle non supervisé car, il n'y a pas de réponse correcte ni d'enseignant(108).

Cette figure représente le principe de ML non supervisées(**Figure 15**)



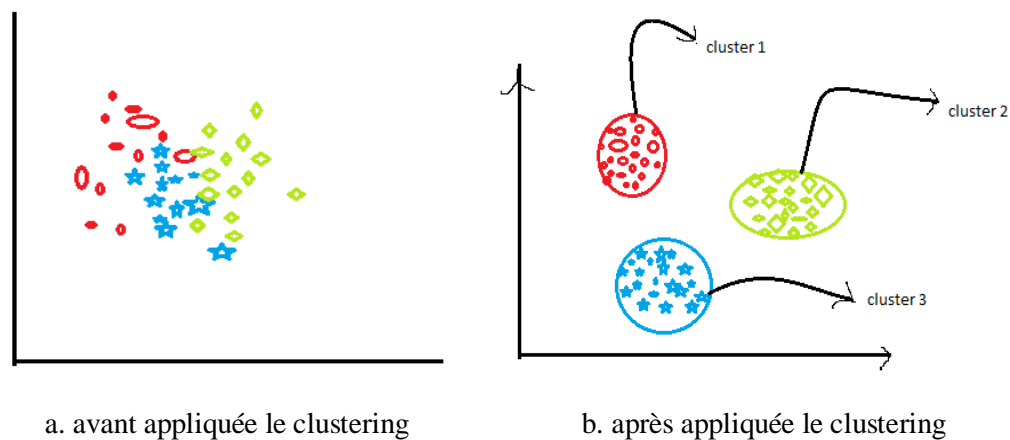
**Figure 15.** Schéma représenter ML non supervisé(103).

## ✓ Les tâches de ML non supervisés

### • Clustering (Regroupement)

Le Clustering est une technique consiste à diviser ensembles des données non étiquetées appartenant aux mêmes groupes, est en fonction de leurs similitudes ou de leurs différences. Tous simplement si la séparation des groups ayant une similarité se forme d'une groupe(109).

La figure représente la fonction de clustering (**Figure 16**).



**Figure 16.** le fonction de maching learning non supervisée, a. avant appliquée le clustering, b.après appliquée le clustering (110).

### • Association

C'est un autre type de ML non supervisé qui base à découvrir des relations entre les variables dans un ensemble de données(109).

### Exemples

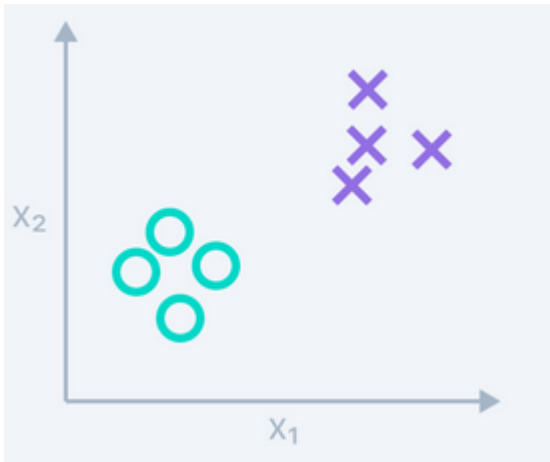
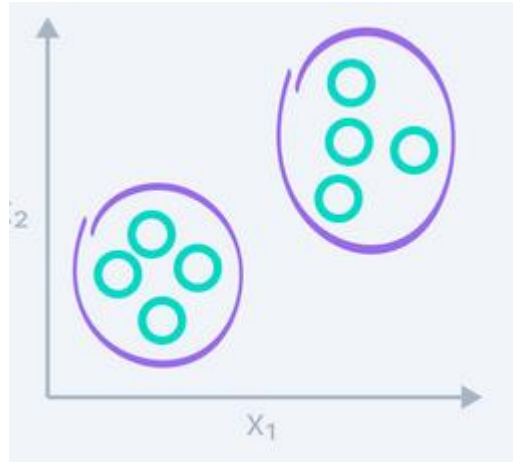
- ❖ Les personnes qui achètent une nouvelle maison ont aussi cible à acheter de nouveaux meubles.il découvre la similarité entre les éléments.
- ❖ L'analyse du panier d'achat, Les personnes qui ont le probable d'acheter cette chose (filtrer les choses).

## ✓ Algorithmes de ML non supervisés

- K-means clustering.
- Analyse des composants principaux (Principal Component Analysis).
- Décomposition en valeur singulière (Singular Value Decomposition).

✓ **Comparaison entre le ML supervisé et ML non supervisé (MLs vs MLns)**

**Tableau 4.** Comparaison entre ML supervisé et ML non supervisé(111), (112).

	ML supervisé	ML non supervisé
Données d'entrée	Connu	Inconnu
Complexité d'informatique	Complexe	Moins complexe
Domaines d'activités et les Tâches	Classification/ régression	Clustering et association
Précision	Résultats précis	Résultats modère
Use	Prédiction	Analyse
Schéma		

**3. Le Machine learning par renforcement**

Le ML par renforcement est un domaine de machine learning, ils 'agit de prendre l'ensemble des méthodes appropriées qui permet a un agent d'apprendre quelle action doit être faire de manière autonome(113).

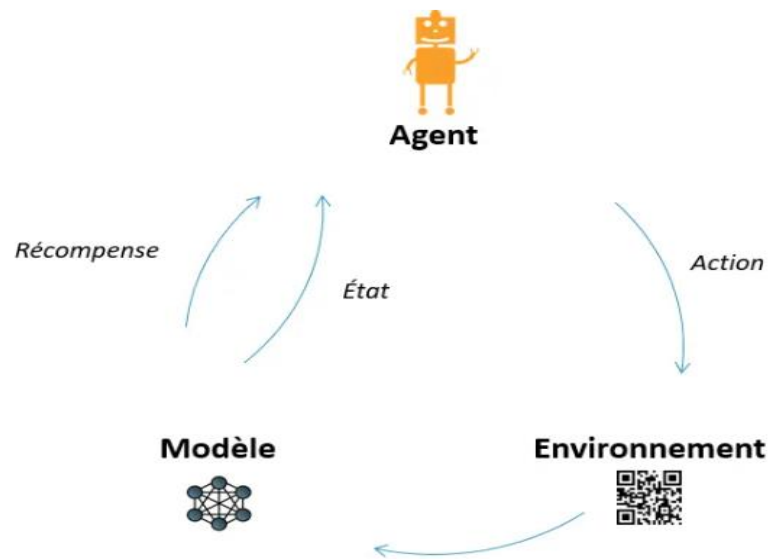


Figure 17. Schéma de machine learning par renforcement(114).

### Exemples

- ❖ Robotique pour l'automation industrielle.
- ❖ Pour créer des systèmes de formation pour étudiants.
- ❖ voiture autonome.
- ❖ La santé: le dosage des médicaments, traitement pour les personnes pour les maladies chroniques....

### ✓ Les bases de machine learning par renforcement

Les principales bases de ML par renforcement(115)

**Agent :** Le système ou robot qui travaille dans un environnement spécifique.

**Action:** Une action parmi l'ensemble des actions possible.

**État :** Situation particulière dans laquelle l'agent se trouve.

**Politique:** Stratégie qui définit le comportement l'agent.

## ✓ Différence entre ML supervisée et ML par renforcement

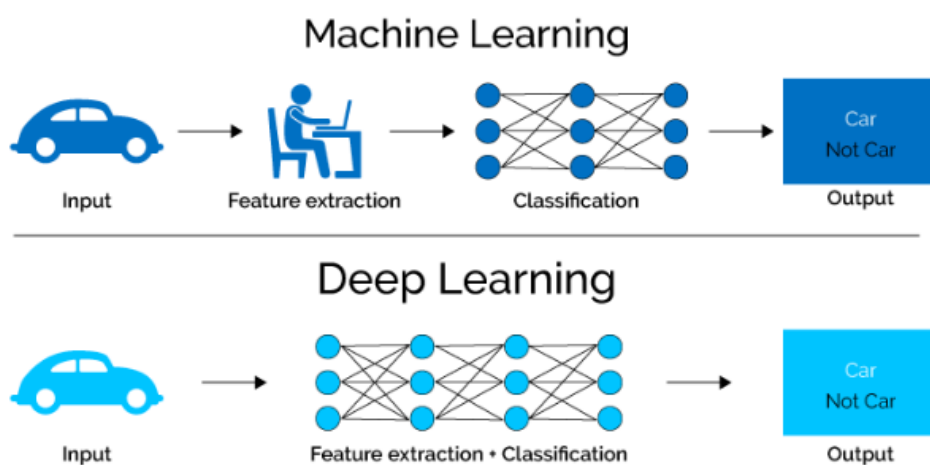
**Tableau 5.** comparaison entre machine learning supervisée, renforcement learning(116).

	ML supervisée	ML par renforcement
<b>Définition</b>	Étudier par utilisation des données étiquetées	Travaille sur l'interaction avec l'environnement
<b>Type de données</b>	Données étiquetées	Données non étiquetées
<b>Type de problème</b>	Classification/ régression	Exploitation, exploration
<b>Supervision</b>	Extra-supervisée	Non supervisée
<b>Algorithmes</b>	Linear Regression, Logistic Regression, machine à vecteur de support.	Q – Learning
<b>Objective</b>	Calculer des résultats	Étude des séries des actions
<b>Application</b>	Évaluation des risques, prévisions de ventes	Voiture autonome, la santé

## 2 Machine learning et Deep learning

Le Deep Learning(DL) est un sous-domaine du Machine Learning. Le ML est la technique ancienne et simple que DL, cette technologie implique la présence de données structurées car le système lui-même basé sur le réseau du cerveau humain(117).

Exemple, déterminé si l'image montre une pomme ou un orange. Deep Learning ne nécessite pas de données structurées, car le système fonctionne sur de réseaux de neurones qui combinent différents algorithmes qui dépendent du cerveau humain(**Figure 18**).



**Figure 18.** Différence entre ML & ML (118).

## ✓ Principales différences entre ML, DL

- **Le rôle humain**

Machine learning nécessite une intervention humaine plus continue pour obtenir des résultats (training), Le Deep learning est plus difficile à mettre en place mais nécessite une intervention minimale par la suite(119).

- **Matériel nécessaire**

Les programmes de machine learning à être moins complexes que les algorithmes de deep learning et peuvent souvent fonctionner sur des ordinateurs traditionnel, les systèmes de DL nécessite un matériel et des ressources beaucoup plus fort(120).

- **Temps**

Les systèmes de Machine Learning peuvent être préparé et fonctionner rapidement mais la force de résultats est limités.les systèmes de DL prendre plus de temps mais les résultats très rapide (peuvent être amélioré la qualité de résultats avec le temps si les données disponibles)(120).

## ✓ Applications

Le ML utilisé dans boîte de email, banque et coté médical. La technologie deep learning permet des programmes plus complexes et autonomes, comme des voitures autonomes ou des robots qui effectuent des opérations chirurgie avancée(119).

# **Partie expérimental**

# **Chapitre IV :**

## **Matériel et Méthodes**

## Chapitre IV : Matériel et Méthodes

**Tableau 6.**représente différents logiciels utilisés dans cette étude

Logiciel	Version	Formats de fichiers	Rôle
SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).	21	spv	analyse statistique
Microsoft Office Excel 2007	12.0.4518.1014 (32 bits)	(Xlsx)	dessins graphiques à partir de données.
GitMind	1.1.1.2	PDF	Un outil utilisé pour la modélisation
MATLAB	2019	Texte	Crée base de données Utilisé les fonctions de machine learning

### 1. Etude statistique sur le virus (SARS-COV2) et les nouveaux vaccins dans la région de M'sila:

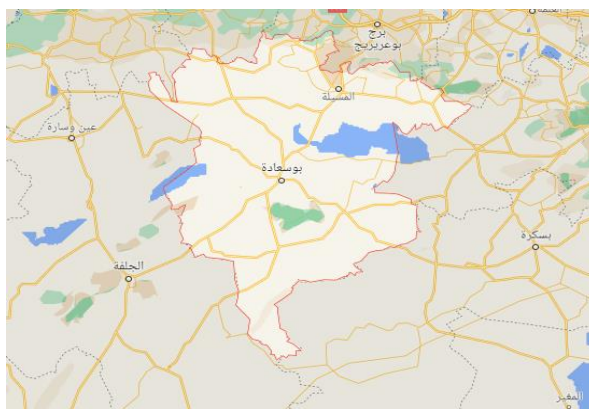
#### 1.1 Présentation de la zone d'étude( M'sila):

**La situation géographique :** 35° 18' 59.879" Nord, 4° 14' 0.008" Est

**Démographie :** La population est d'environ 1 029 447 habitants (wikipédia)

Densité de population d'environ 672 hab. /km<sup>2</sup>

La wilaya de M'sila est surnommée «chott El Hodna» est limité au l'est par la wilaya de Batna, à l'ouest par la wilaya de Djelfa, à nord par la wilaya de Bordj-Bou-Arredj, Sétif et au sud par la Biskra wilaya de, avec un zone total de 18,718 km<sup>2</sup>. M'sila est divisée en (15) daïras, eux-mêmes divisés en 47 communs(**Figure 19**).



**Figure 19.** Localisation géographique de la zone d'étude M'sila par Google Maps.

## 1.2 Méthodologie de collecte de donnée

### Les données sont collectées de deux manières

Questionnaire en ligne a été lancé le 24/01/2022 à 16:00 pm par la plateforme de Google Forms.

QR code de la version arabe avec le lien

QR code de la version française, le lien



<https://cutt.us/microbiomsila>



<https://cutt.us/cherifaahlem>

- la plupart des données ont été recueillies par d'entretiens menés en face-à-face ou par téléphone avec les personnes 10 à 15 minutes dans (l'université, marchée .....), voire le format papier dans l'annexe.

## 1.3 Population cible

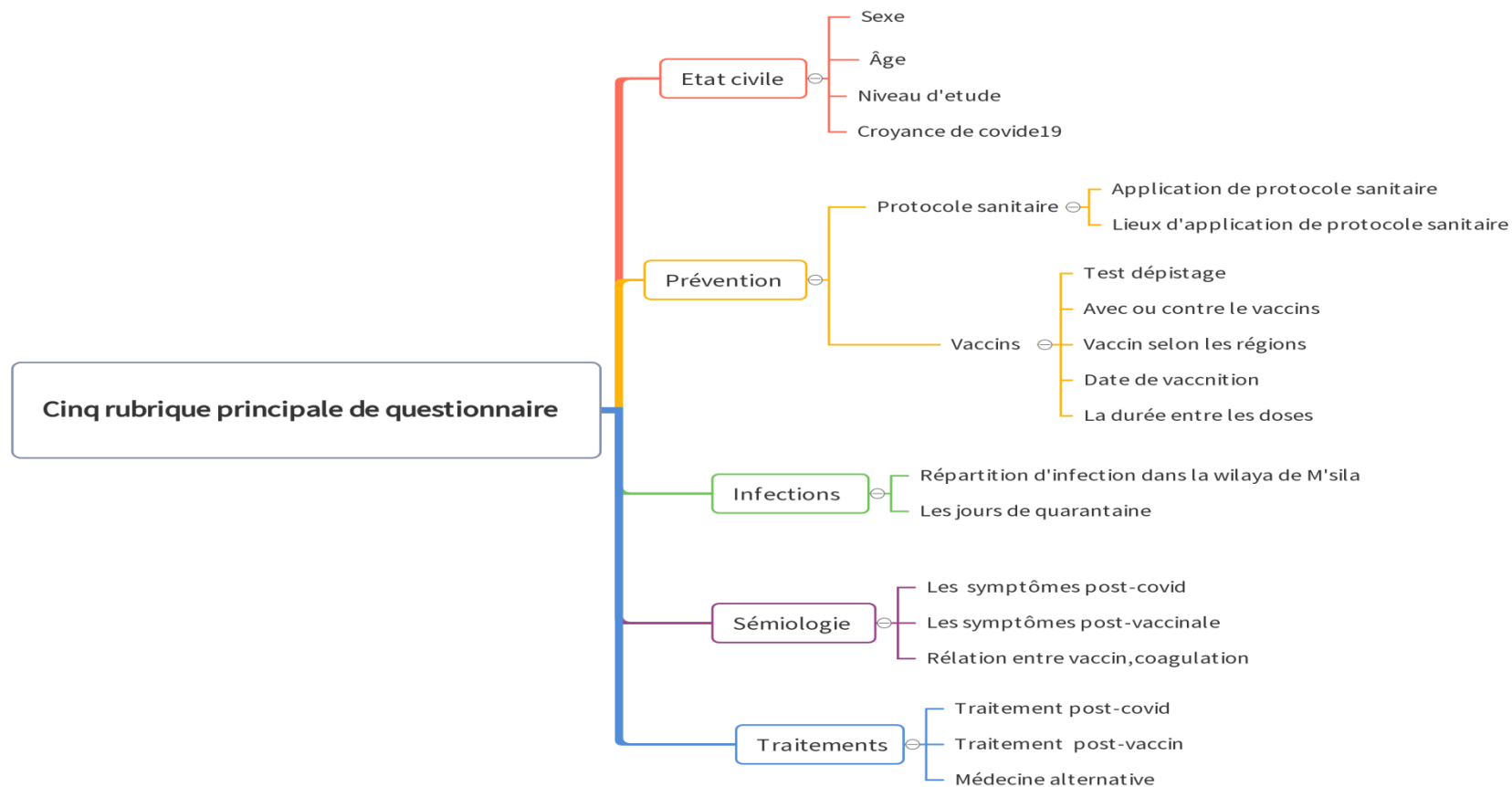
L'enquête est basée principalement sur les individus de l'université de Mohamed Boudiaf de M'sila 70% (étudiantes, Administrateurs, ttravailleurs, Professeurs).

**Tableau 7.**Détails sur le Questionnaire à M'sila

Nombre de réponses complète	340 réponses
Nombre de réponses sur Google Forms	112 réponses
Nombre de réponses face à face	228 réponses
Nombre de réponses annulées	52 réponses

## 1.4 Le types des questionnes

Le questionnaire a été sous deux forme ; électronique via le Google Forms, et se forme papier cinq type de questions sont posée comme elle montre la photo qui réaliser par le logiciel (GitMind).



**Figure 20.** Les cinq rubriques pour l'évaluation de questionnaire socio-scientifique sur la pandémie dans la wilaya de M'sila.

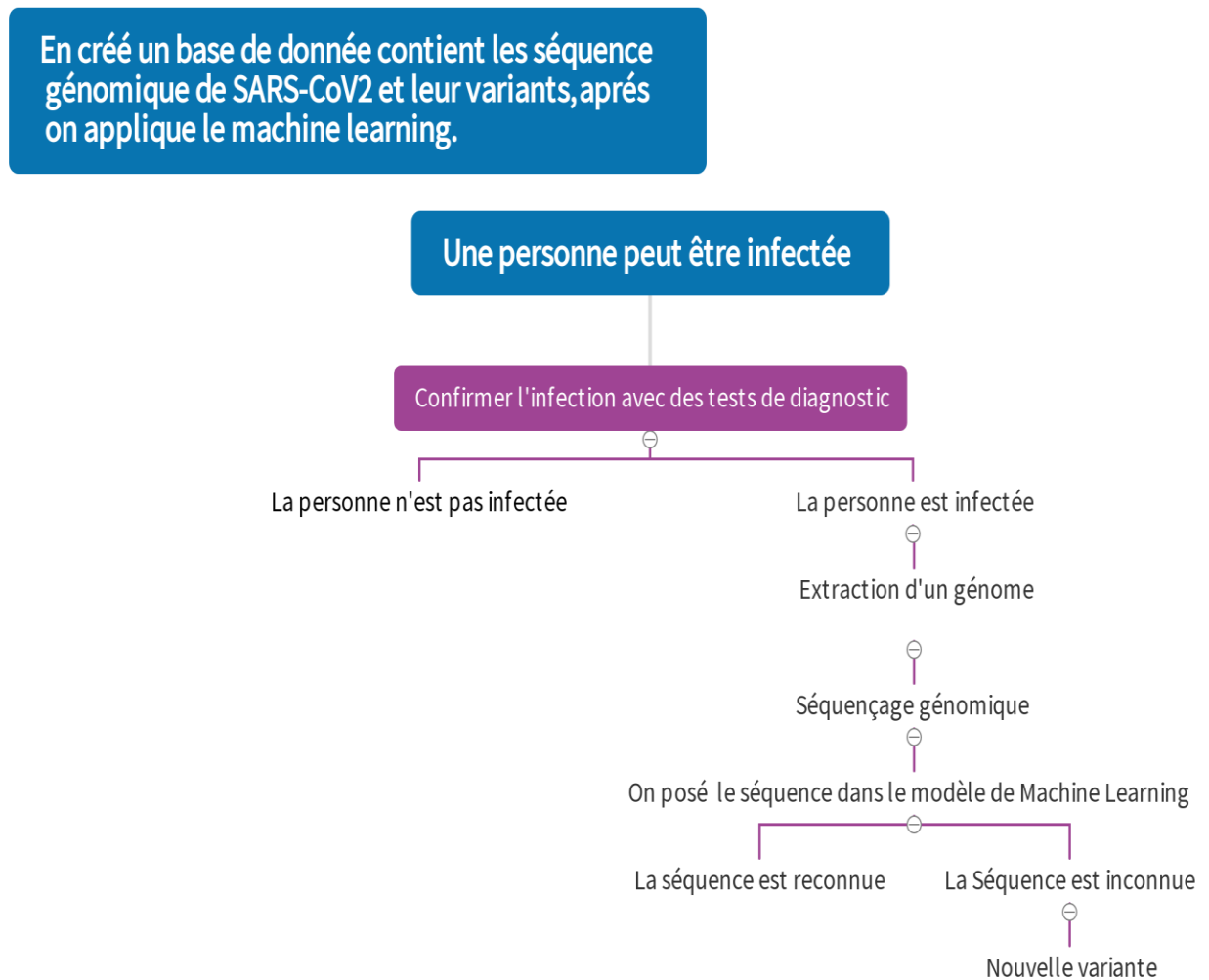
# **Chapitre V**

## **Résultats et Discussion**

## Chapitre V: résultats et discussion

### 1. Détection et prédiction des variantes du SARS-CoV2 par le Machine Learning

Les virus ont la capacité de muter naturellement qu'ils des nouvelles variantes, Cela provoque plusieurs problèmes mondiaux. Résumé graphique (Figure 21).



**Figure 21.** La détection de nouvelle variante, réalise par GitMind.

## 2. Une étude méta-analyse sur l'utilisation de ML pour répondre aux différents besoins de la santé publique pendant la pandémie covid19

Cette partie est sur l'implication de le ML sur le covid19, Il ya 14 articles inclus sont présentés selon le nom de l'auteur, année de publication, pays, jeu de données utilisé, la méthode appliquée.

**Titre de l'article:** Coronavirus disease (COVID-19) cases analysis using machine learning applications

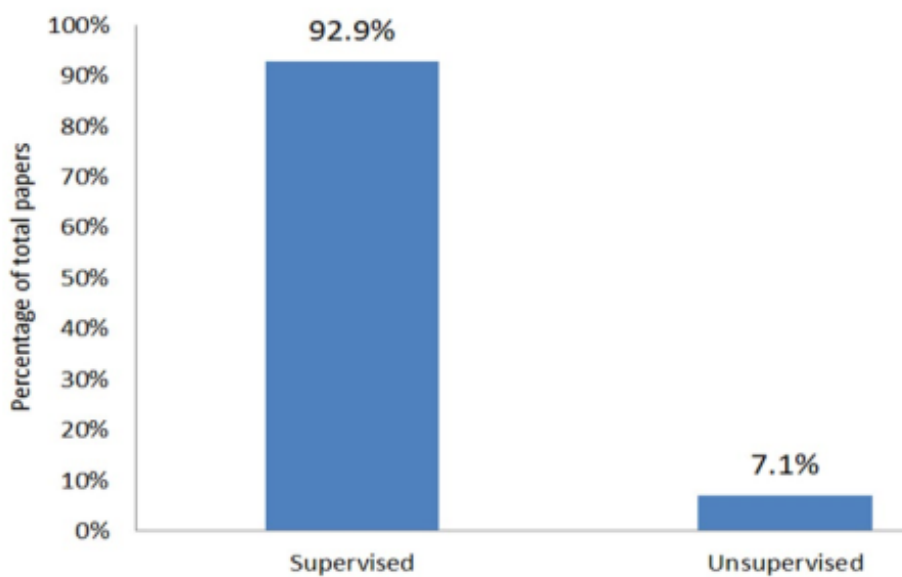
**Année de l'article :** 2021

**Référence de l'article :** (Kwekha-R et al., 2021)

**Résultats :**

- Les types utilisés dans les articles

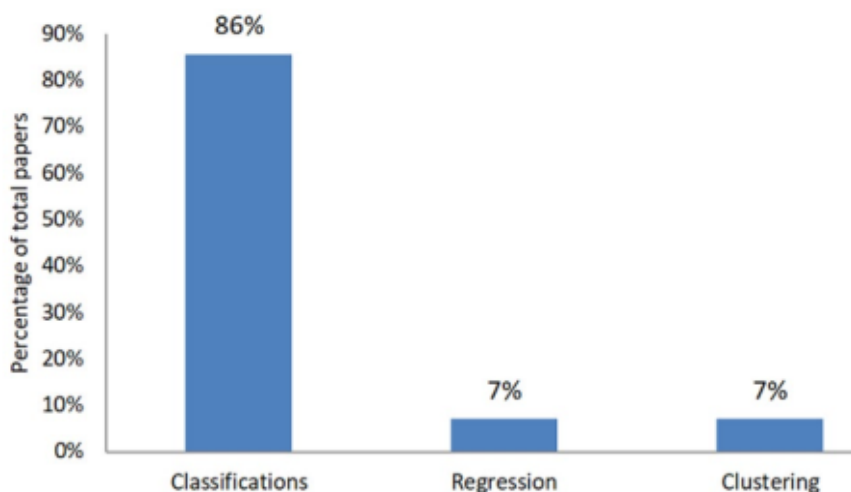
La majorité des études ont utilisé les deux types de machine learning mais le ML supervisé est plus dominant (92,9%), alors que le ML non supervisé était (7,1%),(Figure 22).



**Figure 22.** Résultats sur Les types de machine learning.

- **Les tâches utilisées dans les articles**

La classification est la tâche la plus fréquemment utilisée ; Il y environ (86%) articles l'utilisant, et (7%) articles sur régressions et Clustering(**Figure 23**).

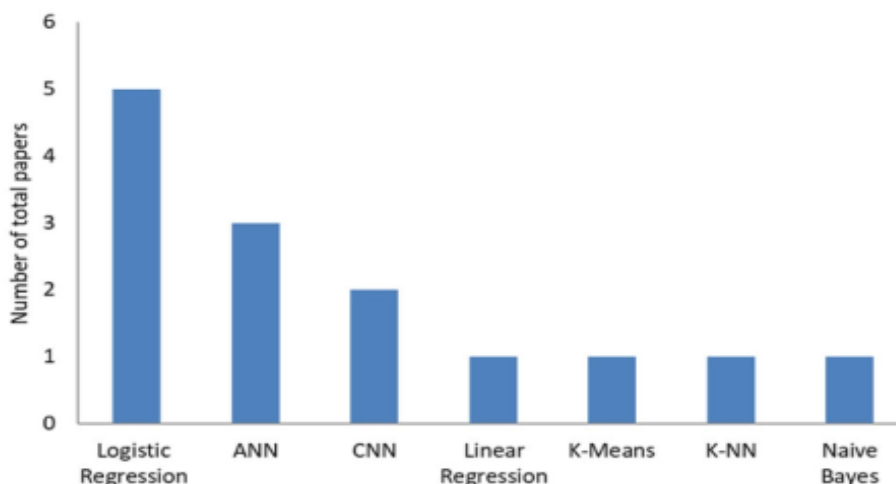


**Figure 23.** Résultats sur Les tâches de machine learning.

- ✓ **Le nombre total d'algorithmes utilisés**

La Régression logistique est l'algorithme d'apprentissage automatique largement appliquée (cinq articles en 14 articles). Algorithme de réseaux de neurones artificiel (ANN) est le deuxième class (trois articles dans 14 articles) et CNN (réseaux de neurones convolutifs) sont dans le troisième class, (deux articles dans 14 articles). Régression linéaire, K-Means, KNN (K-plus proches voisins) et Naive Bayes sont des algorithmes appliqués(

**Figure 24**).



**Figure 24.** les algorithmes utilisés.

Cette partie est sur l'application du ML et DL sur le diagnostic de covid19, tous les études qui choisi en utilisent, les mots clés les plus pertinents à covid19 telle que ; Machine Learning supervisé, Deep learning, aussi les études choisi en anglais seules ont été collectées.

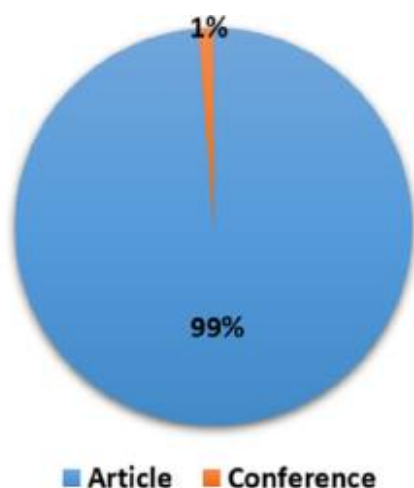
**Titre de l'article:** Review on COVID-19 diagnosis models based on machine learning and deep learning approaches.

**Année de l'article :** 2022

**Référence de l'article :** (Alyasseri, Z., 2022)

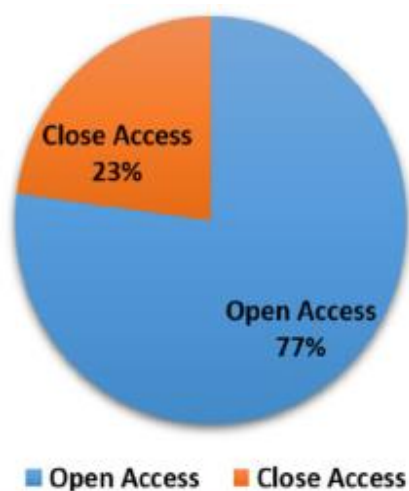
**Résultats :**

✓ Les pourcentages des publications publiées



On observe que les majeurs publications du covid 19 était selon des articles(Article) avec pourcentage de 99%, les 1% reste des publications était des conférences.

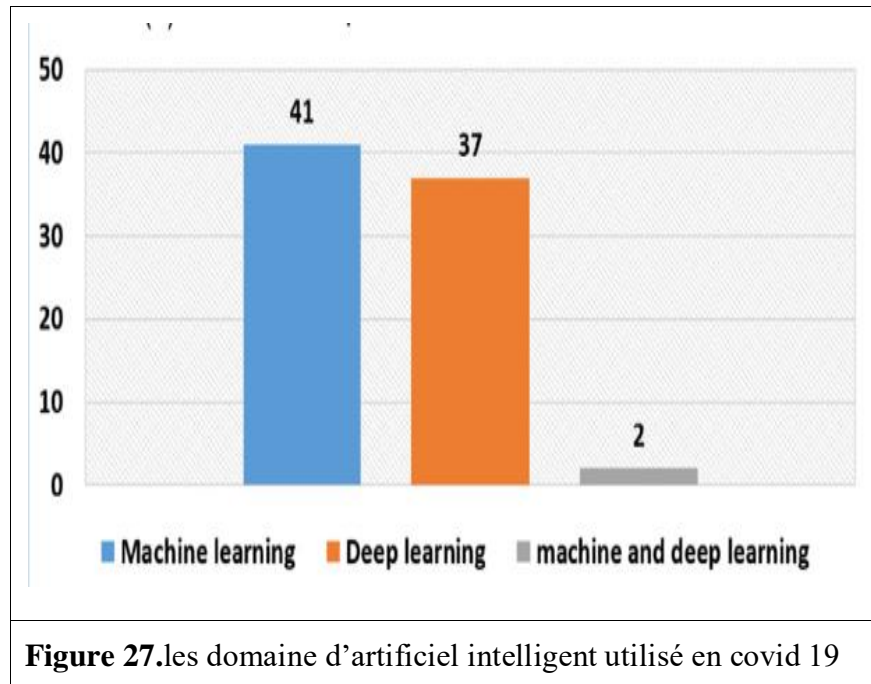
**Figure 25.** pourcentage de publication des covid-19 selon les lieux .



Selon ces résultats, 77% des publications les bases des données qui était libre accès (Open Access), 23% dans les bases des donnée fermé (Close Access).

**Figure 26.** Publications selon bases de données

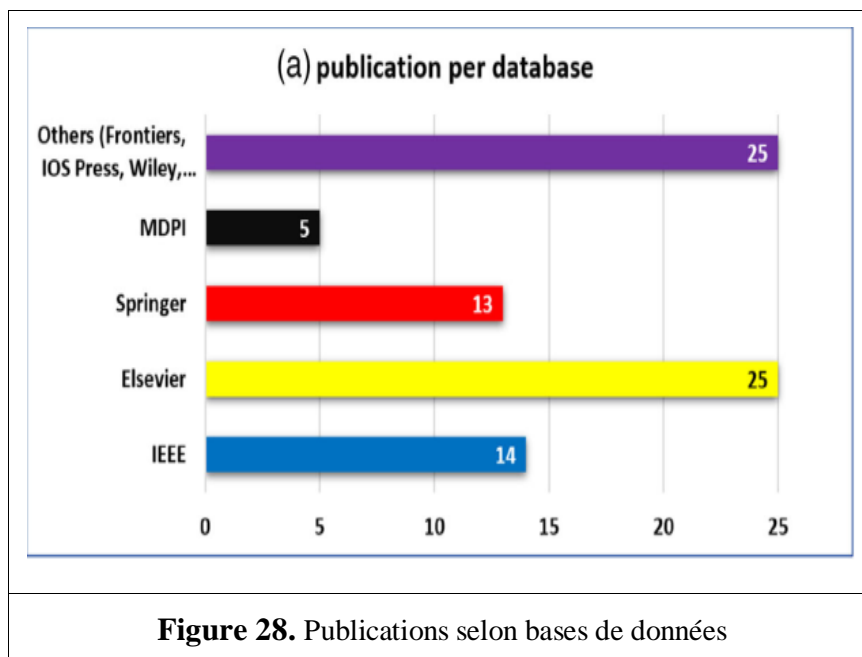
✓ **Les articles de recherche publiés**



Selon ces résultats, le domaine plus dominant est le Machine Learning 41 publication, Deep Learning 37 publications, ML et DL 2 publications.

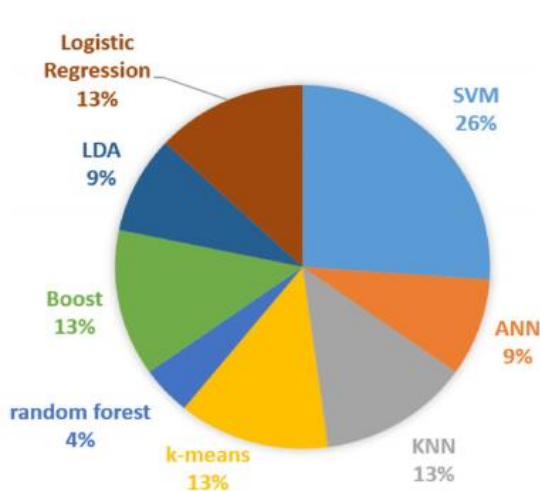
✓ **Les bases des données utilisées**

Les bases des données numérique qui ont été utilisé est différent telle que; Elsevier, IEEE Xplore, MDPI, Springer, IOP Press et Wiley(**Figure 28**).

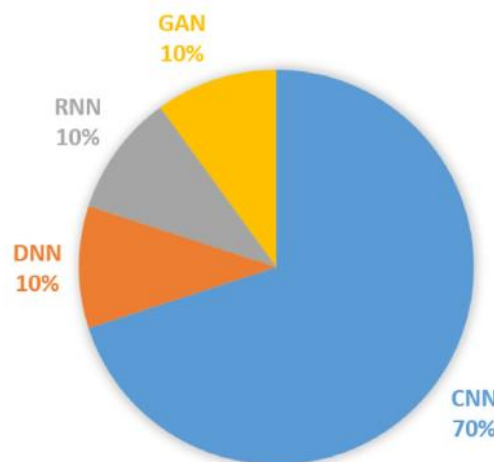


les résultats représente; le bases des données plus publié est Elsevier, et othere (Wiley, IOS Press, Frontiers ) avec 25publication , IEEE ;14 publication, Springer;13 publication, MDPI; 5 publications.

✓ **Les algorithmes utilisés dans le ML et DL**



**Figure 29.** algorithme utilisé en machine learning



**Figure 30.** algorithme utilise en deep learning

Salon les résultats l’algorithme plus dominant est SVM (26%).

Selon les résultats l’algorithme plus dominant est CNN (70%)

Cette partie est sur l’implication du ML dans la prédiction de covid19 par l’utilisation donnée épidémique.

**Titre de l’article:** Supervised Machine Learning Models for Prediction of COVID19 using Epidemiology Dataset

**Année de l’article :** 2021

**Référence de l’article :** (L.j et all.,2020)

**Résultats :**

Des modèles de machine learning supervisés pour l’infection à la COVID-19 ont été développés dans ce travail avec des algorithmes de ML qui comprennent logistic regression, decision tree, support vector machine, naive Bayes, and artificial neutral network utilisant l’épidémiologie étiqueté ensemble de données (comprennent l’âge, le sexe, la pneumonie, le diabète, l’asthme, l’hypertension, CVDs, CKDs, l’obésité, le tabac) pour les cas positifs et négatifs de COVID-19 au Mexique. L’ensemble de données a été obtenu à partir de l’information

du Système de surveillance épidémiologique des maladies respiratoires virales, l'ensemble de données contient les résultats des tests de la réaction en chaîne de la polymérase par transcription inverse (RT-PCR) pour les cas de COVID-19 au Mexique. Les modèles ont été évalués à l'aide d'une mesure d'évaluation du rendement de précision, de sensibilité et de spécificité pour déterminer leur efficacité et leur qualité.

Les modèles ont été formés avec 80 % des données de formation et testés avec les 20 % restants des données.

**Tableau8.**Le tableau présente le résultat de l'évaluation des performances

S.No	Model	Accuracy (%)	Sensitivity (%)	Specificity(%)
1	Decision tree	94.99	89.2	93.22
2	Logistic régression	94.41	86.34	87.34
3	Navie bayse	94.36	83.76	94.3
4	Support vector machine	92.4	93.34	76.5
5	Artificial neural network	89.2	92.4	83.3

Le modèle développé avec decision tree s'est avéré être le meilleur modèle parmi tous les modèles développés en termes de précision avec 94,99%. En revanche, les modèles SVM et naive Bayes se sont révélés être les meilleurs modèles parmi tous les modèles en termes de sensibilité et de spécificité avec 93,34 % et 94,30 % respectivement.

Cette partie est sur l'application du ML pour la détection des patients infectée à partir du prélèvement sanguin

**Titre de l'article:** Detection of COVID-19 Infection from Routine Blood Exams with Machine Learning: A Feasibility Study.

**Année de l'article:** 2021

**Référence de l'article: (Brinati et al., 2021).**

### Résultats :

Au cours de ce travail, deux modèles de classification d'apprentissage automatique ont été développés en utilisant des valeurs hématologiques tirées de tests sanguins de routine (c. -2 patients positifs ou négatifs.

Différentes classes de classificateurs d'apprentissage automatique ont été comparées. En particulier, examinez les exemples de classeurs suivants :

Decision Tree (DT), Extremely Randomized Trees (ET), K-nearest neighbors (KNN) Logistic Regression (LR), Naïve Bayes (NB), Random Forest (RF), Support Vector Machines (SVM).

L'ensemble de données utilisé pour cette étude a été mis à disposition par l'IRCCS Ospedale San Raffaele et il comprenait 279 cas, extraits au hasard de patients admis dans cet hôpital de la fin février 2020 à la mi-mars 2020.

Les modèles ont été évalués en termes de précision, de sensibilité et de spécificité.

La performance obtenue par ces deux meilleurs modèles Random Forest et le meilleur classificateur three-way Random Forest classifier (TWRFF), avec une sensibilité entre 92% et 95%, une précision entre 82% et 86%, fournit la preuve que ce type de données, et des modèles informatiques, peuvent être utilisés pour discriminer parmi les patients infectieux potentiels COVID-19 avec une fiabilité suffisante, et une sensibilité similaire à l'actuel Gold Standard.

Cette partie est sur l'application d'un modèle de machine learning pour identifier rapidement les symptômes de covid 19.

**Titre de l'article:** Machine learning model to identify early stage symptoms of SARS-Cov-2 infected patients

**Année de l'article:** 2020

**Référence de l'article:** (Md et al., 2021).

### **Résultats :**

Le but de cette étude, est un modèle utilisant des algorithmes d'apprentissage automatique supervisés a été développé pour identifier avec précision les principaux symptômes cliniques qui prédisent les états positifs réels de COVID-19.

Les symptômes examinés comprenaient des détails sur les personnes concernées, tels que l'âge, le sexe, le contrôle de la fièvre, l'histoire du voyage et des détails cliniques tels que la gravité de la toux et le taux de pneumonie.

Les algorithmes utilisés incluaient Decision Tree, Random Forest, Extreme Gradient Boosting (XGBoost), Gradient Boosting Machine (GBM) et Support Vector Machine (SVM).

Les données primaires de l'hôpital ont été collectées par l'intermédiaire du dépôt GitHub (Cufed-19, 2020). Les données sont venues de 6 512 patients de sept provinces différentes (Anhui, Guangdong, Henan, Jiangsu, Shandong, Shanxi, and Zhejiang) en Chine.

L'étude a montré que l'algorithme XGBoost était appliqué en la plus haute précision (>85 %) pour prédire et quantifier les fonctionnalités qui indiquent correctement le statut de Covid-19 pour tous les groupes d'âge.

### 3. Présentation des Résultats concernant le questionnaire

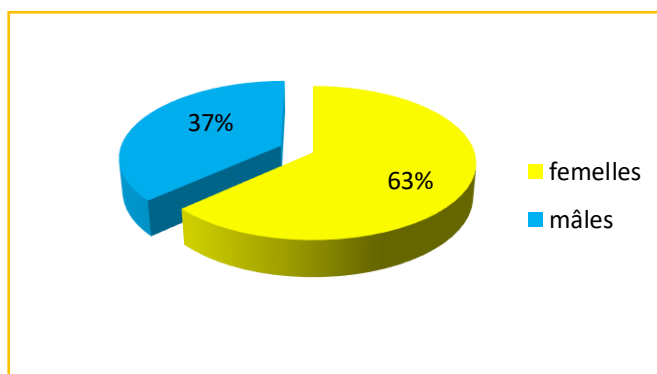
Principalement l'étude se fait sur 288 individu, au niveau de l'université de Mohamed Boudiaf M'sila, les personnes enquêtée sont (étudiantes, administrateurs professeurs...). Les personnes Ils ont été infectés par le covid 19, et ils n'ont pas été infectés, dans la durée de 3 mois entre 24 janvier 2022 jusqu'au 20 mars 2022.

#### 3.1 Description générale de la population enquêtée

##### ✓ Résultats du questionnaire selon le sexe:

Les résultats représente le sexe de personne questionnée de population étudiée

**Figure 31)**

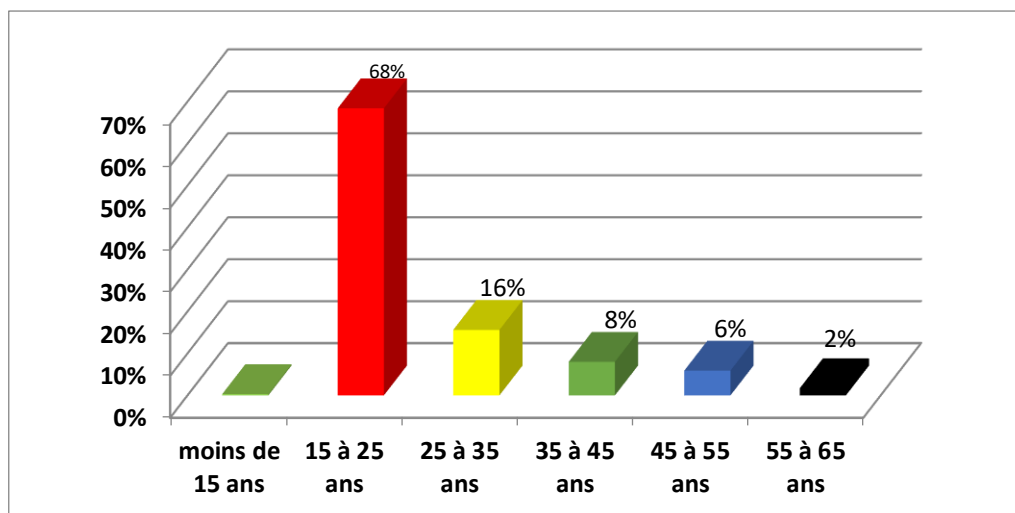


**Figure 31.** Répartition des individus questionnés selon le sexe.

Parmi les personnes enquêtés ; le pourcentage de sexe le plus dominante est femelle 63%, mâles 37%

✓ **Résultats du questionnaire selon le Catégories d'âge :**

Ces graphes représentent les catégories d'âge des individus enquêtés (**Figure 32**)



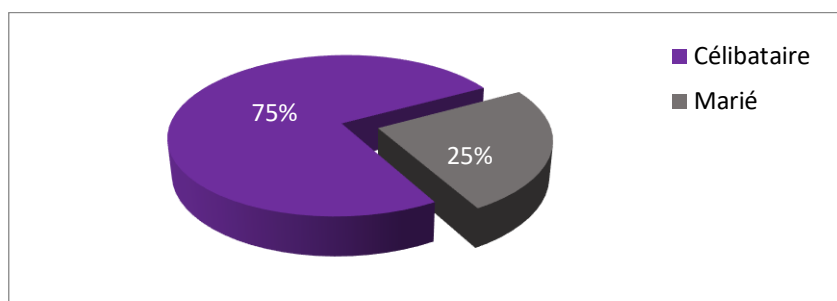
**Figure 32.** Répartition des individus enquêtée selon leur âge

Parmi ces résultats, le pourcentage le plus élève (68%);catégorie de 15 à 25 ans, 16% et 25 à 35 ans, 8% et 35 à 45 ans.

On peut expliquer cette dominance par la population ciblée et la plus nombreuses au niveau du campus universitaire on parle ici sur les étudiants(es).

✓ **Répartition selon la situation familiale**

Ces résultats présentent le pourcentage des personnes questionnées célibataire et marié (**Figure 33**).

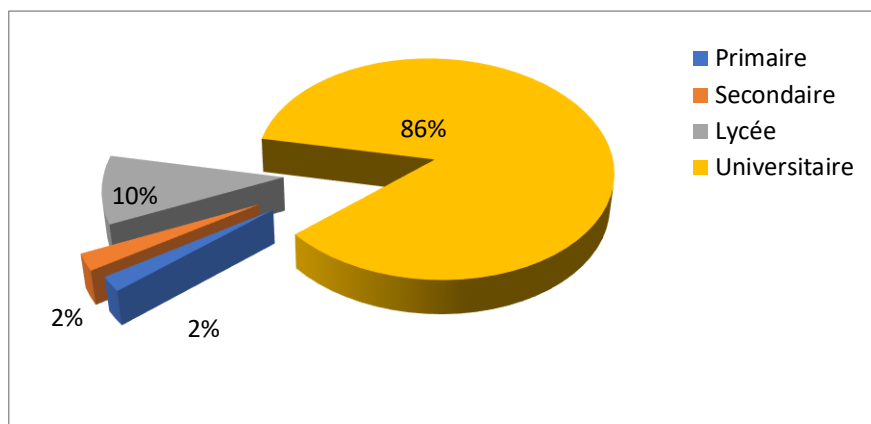


**Figure 33.**Répartition des individus enquêtés selon la situation familiale

Selon les résultats obtenir on observer ; le pourcentage plus dominante les célibataire avec (75%), et pour les marié (25%).

✓ **Répartition selon le niveau d'étude :**

Les résultats représentent les différents niveaux études des personnes questionnées (**Figure 34**)

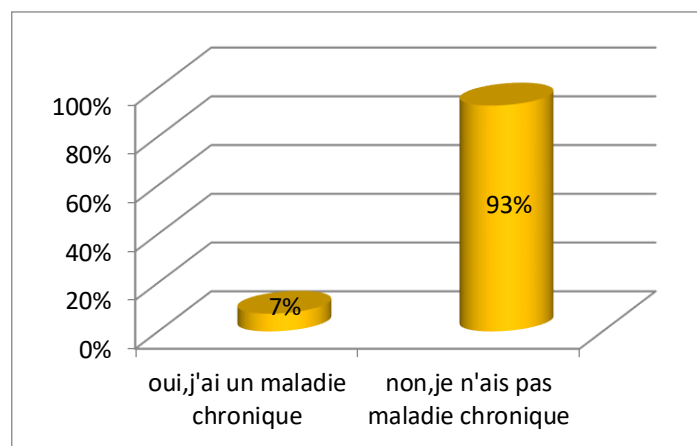


**Figure 34.** Répartition des individus questionnés selon leur niveau d'études

Sur un nombre de 288 personnes, les individus qui avaient un niveau d'étude universitaire (86%), l'étude lycée (10%), l'étude secondaire et l'étude primaire ;(2%).

✓ **Répartition selon les maladies chroniques :**

Le résultat représente le pourcentage des maladies chroniques dans la population étudiée (**Figure 35**)

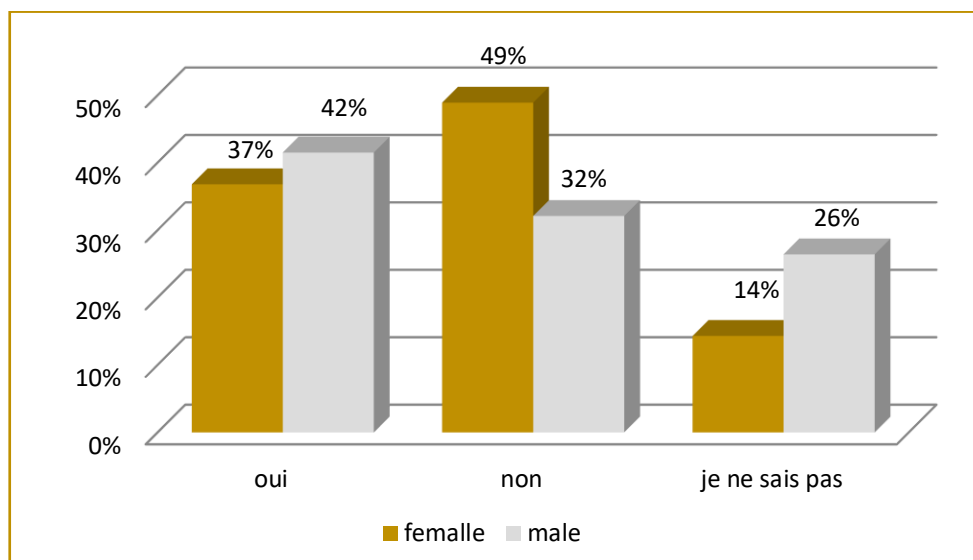


**Figure 35.** Répartition des individus selon la présence ou l'absence des maladies chroniques.

Après si résultats 93% des personnes atteintes pas de maladies chronique et 7% avec des maladies chronique.

### 3.2 Etat civile

Ces graphes ont été choisis pour faire la relation entre l'infection et le sexe des patientes (**Figure 36**).



**Figure 36.** Le pourcentage d'infection chez les femmes, les hommes

- Pourcentage de femmes qui n'ont pas été infectés (49%), c'était plus que le pourcentage des d'hommes (32%).
- Pourcentage d'hommes qui ont été infectés par le coronavirus (42%), et le pourcentage des femmes infectées (37%).
- Pourcentage de personnes qui ne savent pas si elles sont infectées ou non : hommes (26%), femmes (14%).

Bien que les données ne suggèrent pas de différence de sexe (genre) en ce qui concerne l'infection à COVID-19, mais les masculins ont tendance à avoir des taux de l'infection et de mortalité plus élevés que les féminine.

Quelque cause pour la laquelle un sexe est plus vulnérable que l'autre:

#### En termes d'immunologie :

Ces disparités peuvent être dues à des influences hormonales sur la réponse immunitaire, aussi à l'effet du tabagisme sur la santé parce que les hommes ont tendance à constituer une plus grande proportion de fumeurs, (Mukherjee Shreya, Pahan Kalipada .2021).

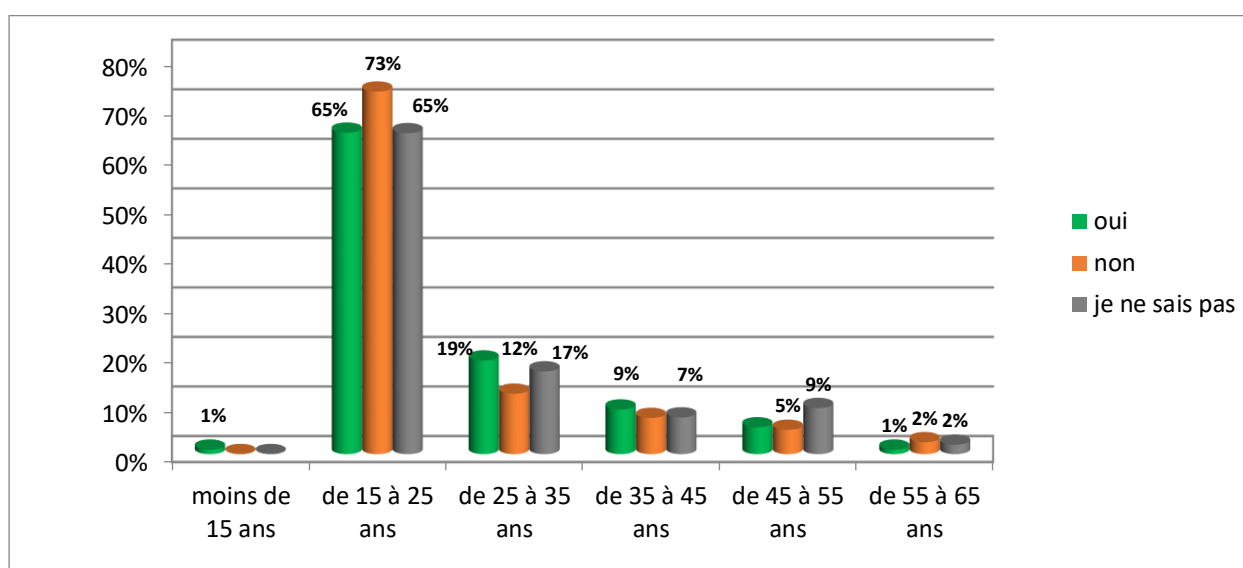
Selon Bwire (2020), ont montré que le récepteur CD200 a un rôle dans l'équilibre du système immunitaire et l'amélioration chez les femmes.

### En termes génétique :

ACE2 chez les hommes et plus élevés selon Bwire (2020); les gènes masculins plus exprimé de ACE2 que féminins est la cause pour laquelle cet étude pourrait avoir des infections masculine plus élevée que féminins.

On choisi ces graphe pour déterminer la relation entre l'âge et l'infection par le covid19

(Figure 37).



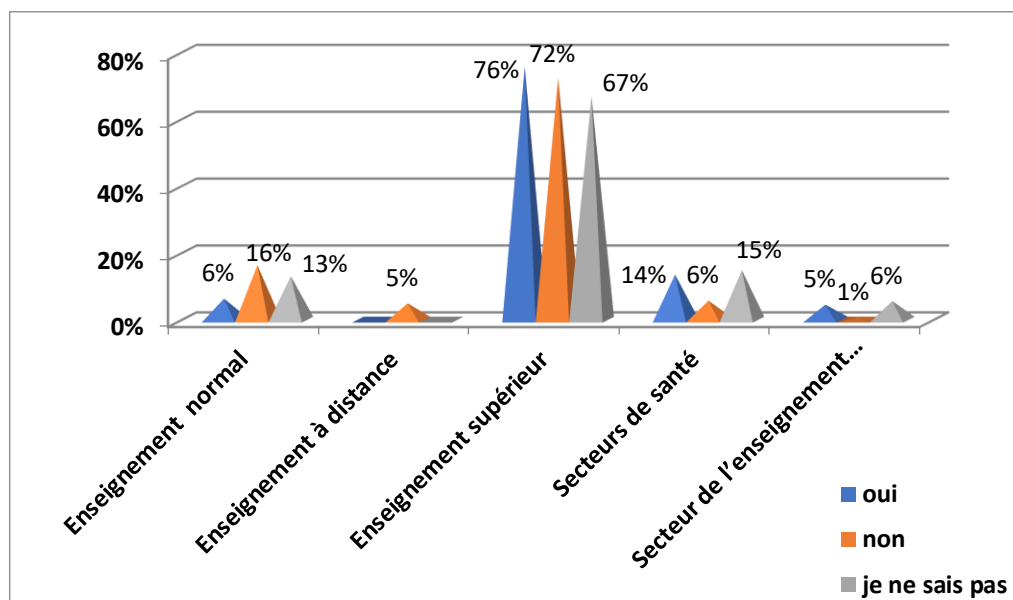
**Figure 37.** résultats d'infection de covid19 selon l'âge des personnes.

Selon les résultats catégorie d'âge moins de 15 ans ont été infectées par 1%.

Âge de 15 à 25 ans: le pourcentage des personnes non infectées était plus élevé 72% par rapport au pourcentage de personnes infectées 65% au virus corona, le pourcentage d'infection plus élevée parce qu'il; plupart des réponses dans l'université (étudiante, administratif.....).

Âge de 25 à 35 ans: un rapprochement entre les personnes infectées 19% et non infectées 17% par le covid-19, le même résultat observé pour les autres catégories d'âge de 35 à 45, de 45 à 55, et de 55 à 65 ans.

Ces pourcentages ont été choisis afin de noter quel secteur éducation avait la plus infectée(**Figure 38**).



**Figure 38.** Répartition de l'infection selon niveau d'études.

Sur un total de 288 individus : les pourcentages d'infection plus élevée est chez l'enseignement supérieur, secteurs de santé

Pourcentage des personnes qui avaient un enseignement supérieur

- L'infectée est 76%.
- Non infectée est 72%.
- Je ne sais pas 67%.

Pourcentage des personnes qui avaient de secteurs de santé

- L'infectée est 14%
- Non infectée est 6%
- Je ne sais pas est 15%

Ces courbes ont été choisies afin de découvrir s'il se trouve une relation entre la croyance en l'existence d'un virus et le niveau d'étude (**Figure 39**)

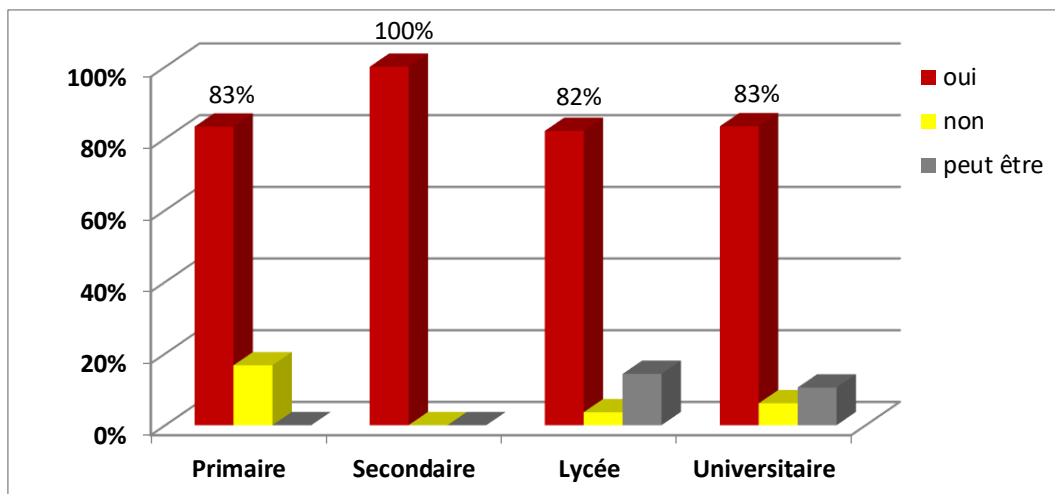


Figure 39. la croyance en l'existence selon le niveau d'études.

Les résultats concernant la croyance des gens dans l'existence de covid 19, le niveau secondaire est l'un des niveaux les plus élevés (100%) de croyance au virus corona, suivi par niveau universitaire (83%), puis le niveau primaire et lycée (82%).

### 3.3 Préventions

#### Protocole sanitaire

Ces graphes ont été choisis afin de connaître les pourcentages d'application de la quarantaine dans l'état de M'sila (Figure 40).

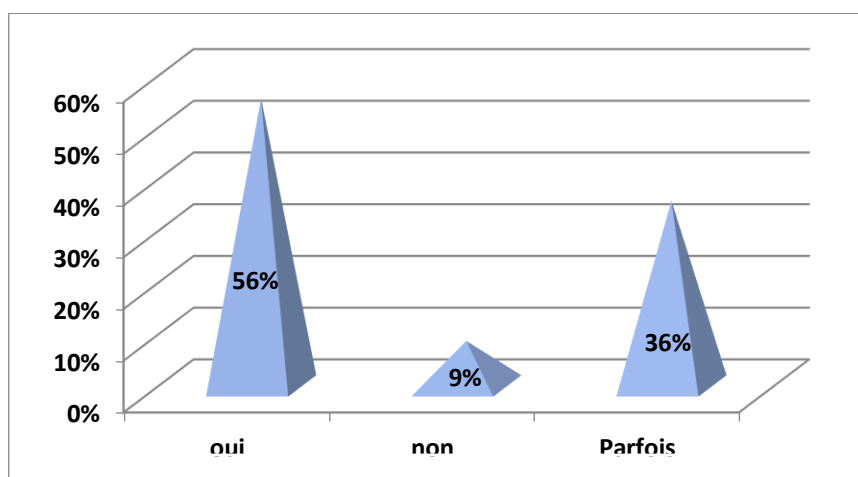
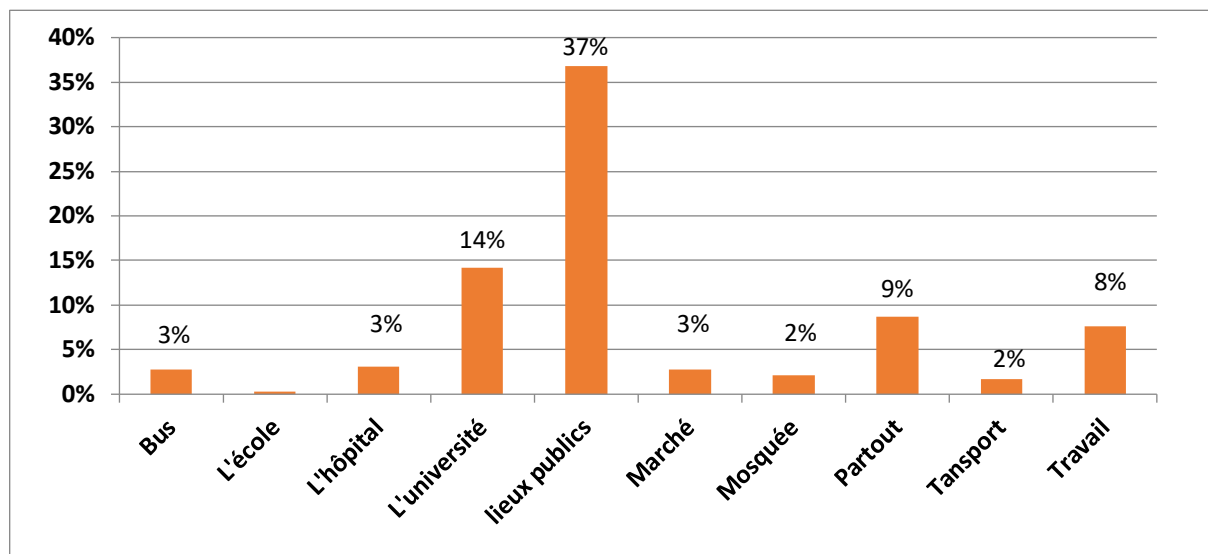


Figure 40. Pourcentage d'application de protocole sanitaire

Parmi de 288 individus, le pourcentage des qui dit oui je appliquer le protocole de santé est 56% Et les personnes qui dit non je n'ai pas appliqué le protocole de santé (9)%, 36% dit Parfois, nous applique le protocole.

Ces résultats ont été choisis pour représenter les différents lieux où la quarantaine a été appliquée (**Figure 41**)

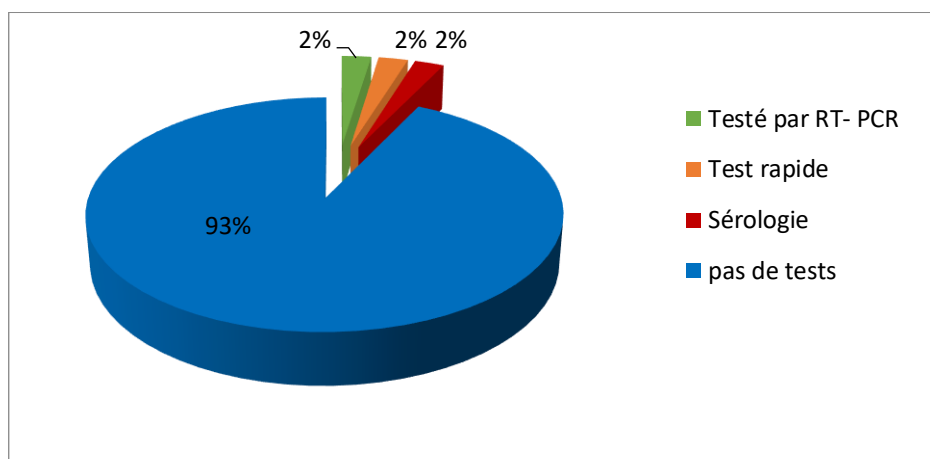


**Figure 41.** Pourcentage représente les endroits ou les personnes appliquer le protocole de santé

A travers les résultats de la courbe, les endroits où le protocole de santé était le plus appliqué par les habitants de la wilaya de M'Sila étaient des lieux publics (37%) et l'université (14%), suivis par partout 9% et travail 8%.

### Vaccins

En termes de tests utilisé par les personnes au cours de vaccination (avant vaccine) les résultats montré (**Figure 42**).

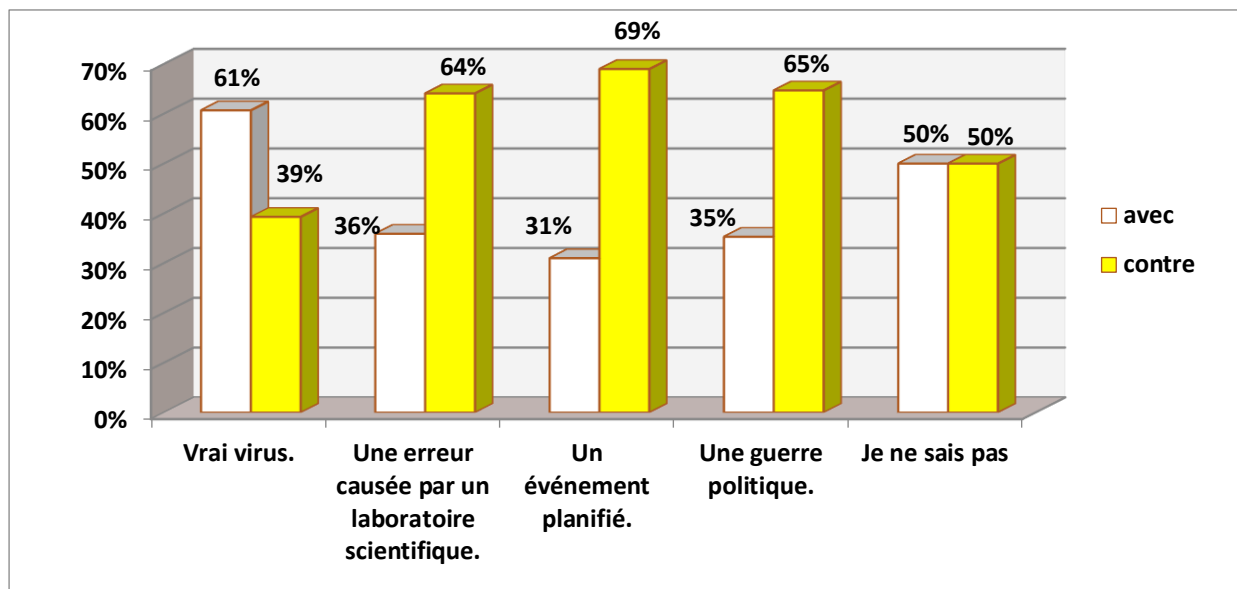


**Figure 42.** Proportions des différents tests covid19 effectués avant le vaccin

- Trois types de tests différents ont été déjà utilisés, le test pcr avec un pourcentage (2%), test rapide (2%), sérologique (2%).
- Le pourcentage de personnes qui n'est pas testé (93%).

Tous les tests avaient un pourcentage similaire ou presque égal, selon HEMIDI KHAWLA, 2021 le premier test le plus dominante est Nasopharyngé (83%), est le deuxième est test antigénique (6%).

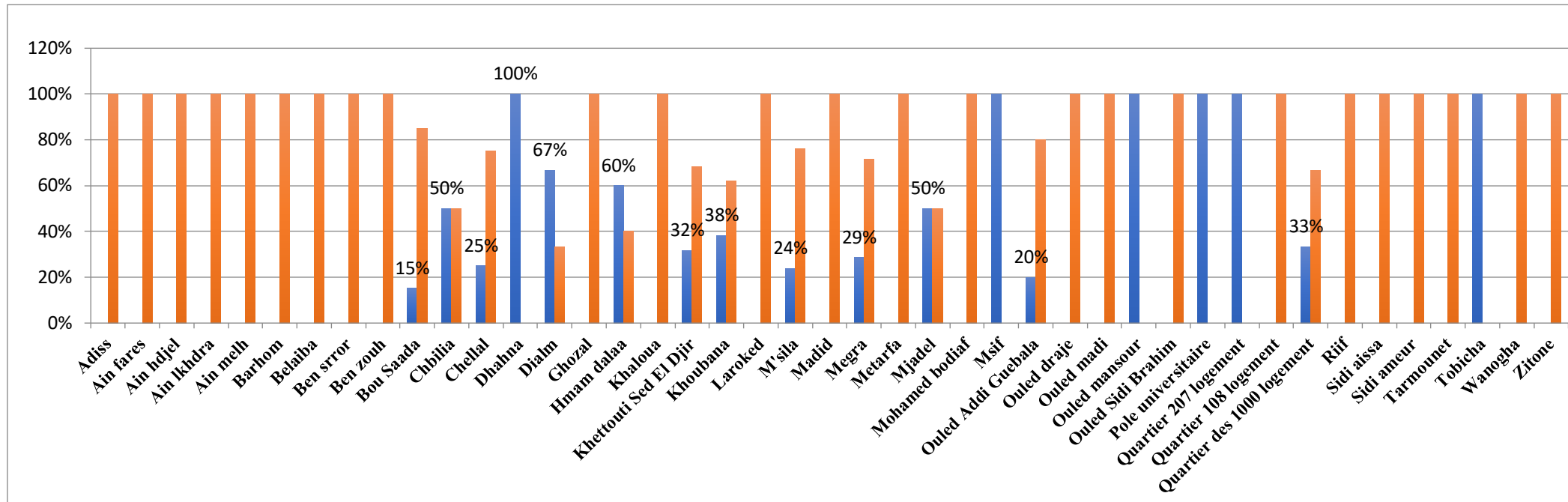
En termes de individus enquêtée et la relation entre leur opinions sur l'origine du covid-19 et les vaccins (avec ou contre), ont montré des résultats intéressants dans les quels(**Figure 43**):



**Figure 43.** Résultat représente les opinions des gens sur la réalité du covid-19 et ces vaccins

- le pourcentage des individus qui est réponde, le covid 19 est un vrai virus se sont avec les vaccins 61 %, et contre les vaccins 39%.
- Le pourcentage des individus qui réponde, le covid 19 est une erreur causée par un laboratoire scientifique se sont avec les vaccins 36% et contre les vaccins 64%.
- Pourcentage de personnes qui pensaient que le covid-19, une erreur de laboratoire était avec le vaccin 31% et contre le vaccine 69%
- le pourcentage des personnes qui sont avec le vaccin (35%) et contre le vaccin (65%), Ils pensent que le covid19 est une guerre politique.
- Les personnes qui n'ont pas d'opinion sur le covid 19; 50% avec le vaccin et 50% contre le vaccin.

Le graphique suivant à été choisi pour détecter les régions qui ont vaccinée et les non vaccinée, Il se concentre que sur les régions vaccinées (**Figure 44**).



**Figure 44.** Résultats représentés les personnes vaccinées et non vaccinées répartirent dans les régions de M'sila.

- Lors de ces enquête, la plupart des régions de la wilaya de M'Sila n'ont pas été vaccinées contre le covid-19, Suivi par les 6 régions qui ont été vaccinés (100%), avec un pourcentage différent dans les autres régions).
- Vingt-cinq régions ont été non vaccinées tel que, Adiss, Ain fares, Ain melh, Barhom, Ben srror, Ouled draje, Ouled madi .....
- Six régions ont été vaccinées tel que, Bou Saada (15%), Chbilia(50%), Dialm(67%), Khettouti Sed El Djir(32%),khoubana(38%)

### La date de vaccination contre le covid-19

Les résultats affichés dans ces pie représentent les différentes dates de vaccination contre le covid-19 s'étend de 2020 à 2022(Figure 45)

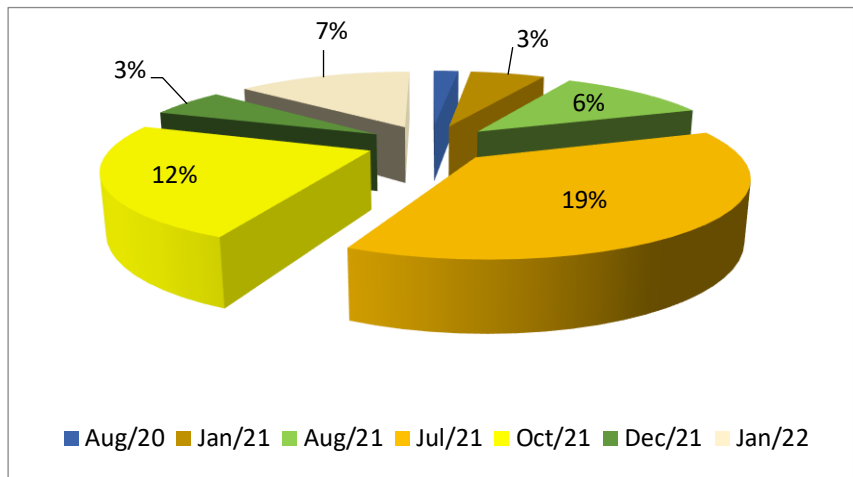


Figure 45.Dates de vaccinations des personnes

### La durée entre les doses de vaccins

En août 2020, C'était le plus faible pourcentage de personnes vaccinées contre le virus Corona (1%), par contre en juillet 2021 le pourcentage de personnes vaccinées contre le covid-19 était le plus élevé (19%), suivi par octobre (12%), août (6%), décembre (4%), et en janvier (1%). En janvier 2022, (7%) de personnes vaccinées contre le covid-19.

Ces graphe représente les différent durées entre les doses des vaccins (Figure 46).

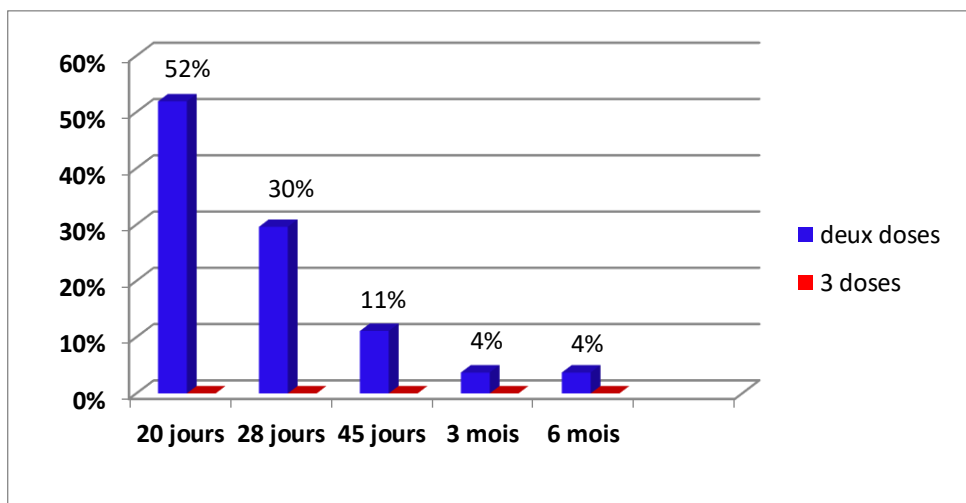
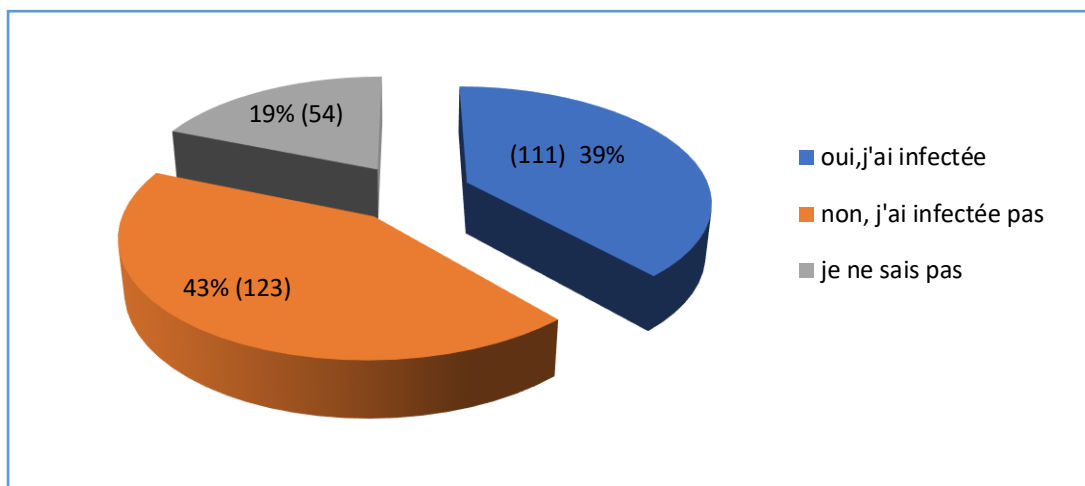


Figure 46.Pourcentage de la durée de entre les doses des différent vaccins

Le pourcentage d'individus ayant pris deux doses du Coronavirus est majoritaire, de 52 % en 20 jours, 29 % en 28 jours, 12% en 45 jours et 4% en 3 et 6 moins. Aucun cas n'ayant été signalé pour la troisième dose.

### 3.4 Infection

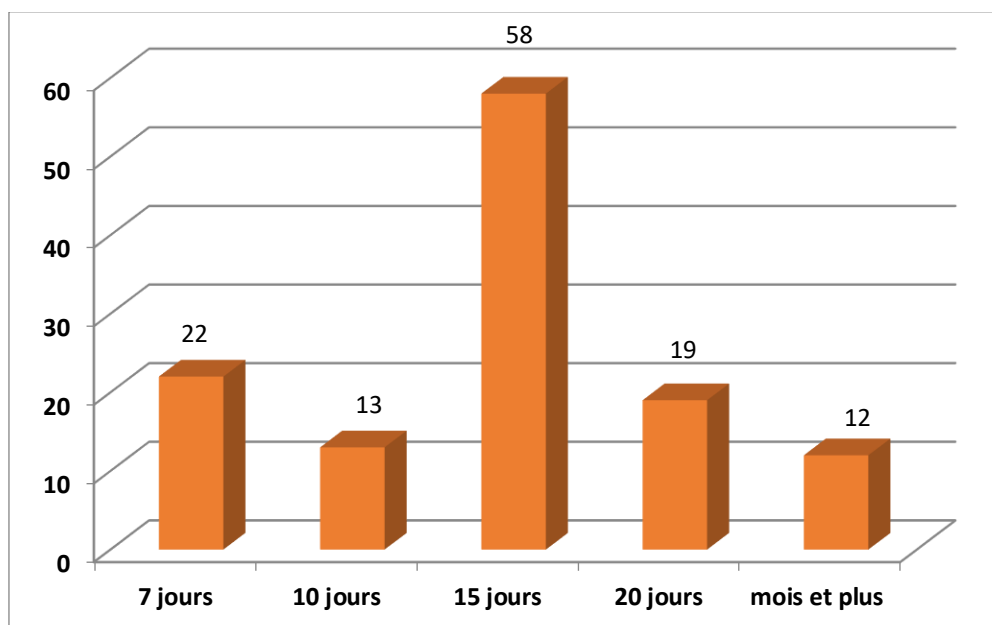
Les résultats représente le pourcentage d'infection dans la wilaya de M'sila (**Figure 47**).



**Figure 47.**Répartition des personnes questionnée selon l'infection

Parmi 288 personne questionnée, 111 personnes infectée avec pourcentage 39%, et 123 personnes non infectée ; pourcentage de 43%, et 54 il ne connu pas infectée ou non ; pourcentage de 19%.

On choisi ces résultats pour afin de déterminer le nombre de jours de quarantaine qui ont été appliqués par les infectent au covid19(**Figure 48**).



**Figure 48.**fréquence de différents jours de quarantaine effectués par les personnes infectées

Les résultats présents dans la figure, montre que la fréquence le plus élevé de jours de quarantaine est un quinze jours (58 personnes), suivi par (22 personnes) pour 7 jours, (19 personnes) pour 20 jours, (13 personnes) pour 13 jours et finalement (12 personnes) pour 12 jours.

Selon Ciotti, M et all, (2020) la détermination de périodes d'incubation de l'infection par covid 19 est très importante. Pour expliquer l'idée ; la durée de quarantaine est liée par la période d'incubation du virus SARS-CoV2.

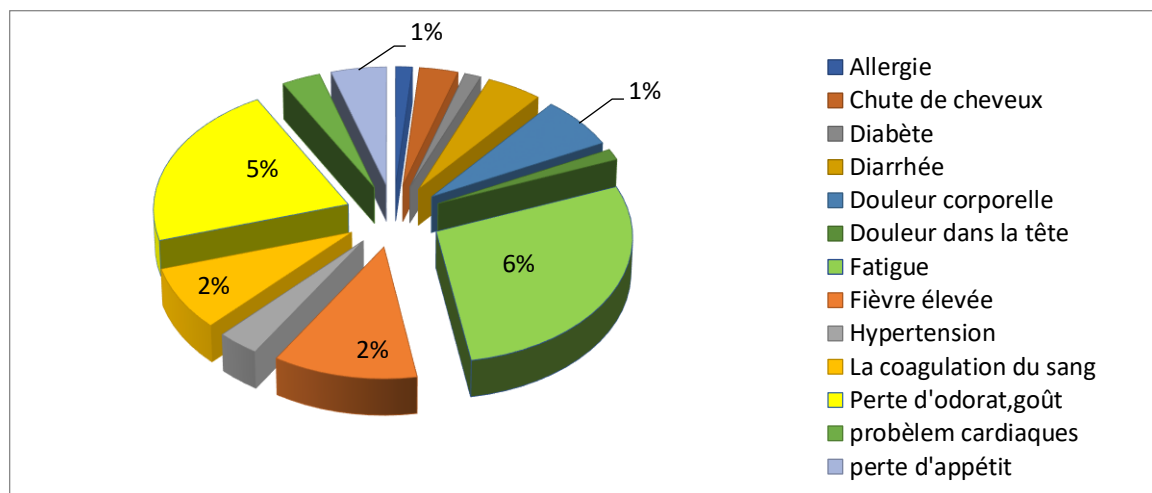
On basé sur de nombreuses études commençant par : La distribution de Weibull qui a estimé que la période d'incubation moyenne était de 6,4 jours, avec une plage de 2,1 à 11,1 jours.

Dans une autre étude, la période médiane d'incubation était de 5,1 jours, et que 97,5 % des personnes infectées développeraient des symptômes dans les 11,5 jours suivant l'infection.

C'est pourquoi, les autorités sanitaires ont recommandé par la période de 14 jours.

### 3.5 Sémiologie

Ces résultats represent les différents effets indésirable post covid 19 (**Figure 49**)



**Figure 49.**Différent symptômes qui apparurent après l'infection aux covid19

Concernent les résultats nous avons remarqué que la plupart des gens souffraient de grande fatigue (6%), et d'une perte d'odorat et de goût (5%) et de fièvre élevée (2%). Avec des autres symptômes tels que la diarrhée, la coagulation de sang, douleur corporelle, perte d'appétit, hypertension, problèmes cardiaques, voici quelques explications sur les principaux symptômes :

**Concernant la fatigue :**

Selon (Verveen et al., 2022) Plusieurs théories biomédicales sur l'étiologie de la fatigue post-COVID-19 ont été proposées, notamment :

Lésions des organes terminaux des poumons ou du cœur.

Anormale activité continue des cytokines.

Modifications de morphologie et de fonction des muscles squelettiques.

Lésions cérébrales ou du système nerveux périphérique qui cause des problèmes neurologiques.

**Ce qui concerne la perte de l'odorat :**

Selon William A. Haseltine (2022) l'un des symptômes le plus fréquents de COVID-19 est la perte d'odorat (anosmie), l'odorat se régénère après quelques semaines mais 12 % des personnes ont perdu complètement l'odorat quelque mois après l'infection.

Selon Greg Williams (2022) pour détecter une odeur plusieurs protéines membranaires d'un récepteur olfactif sont activées (G-coupled proteins), la liaison d'une odeur avec ces récepteurs induit une séquence des signaux qui déclenchent l'activité de diverses protéines et molécules. Ces signaux alertent le cerveau qu'une odeur a été détectée.

Le COVID-19 ne peut pas infecter ces cellules mais ils peuvent affecter les cellules de soutien (cellules sustentaculaires). (44)

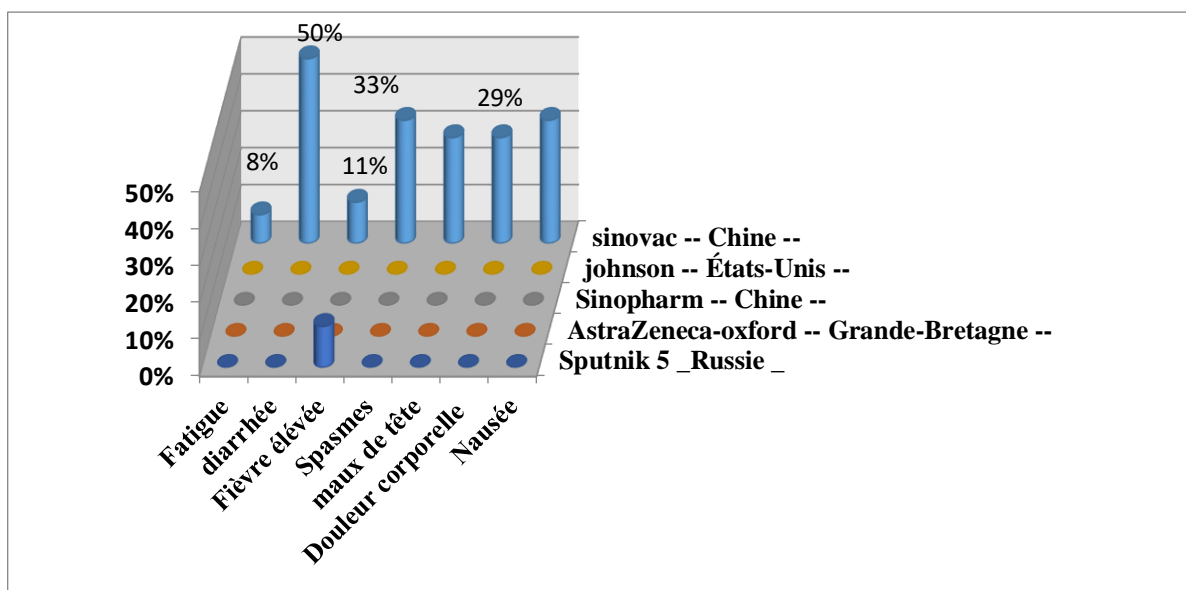
La présence de virus proche de cellules nerveuses (neurones) dans le tissu olfactif attire les cellules immunitaires; microglies, lymphocytes T qui détectent et inhibent l'infection, ces cellules libèrent les cytokines qui modifient l'activité génétique des cellules nerveuses olfactives. (Greg Williams, 2022).

**Ce qui concerne la perte de goût :**

Le virus du CoV-2 du SRAS se lie aux récepteurs de l'ACE2 présents dans la muqueuse buccale, déclenchant une réponse inflammatoire qui entraîne des modifications cellulaires et génétiques qui pourraient altérer le goût.

A démontré dans les tissus de mammifères que « les cellules du goût expriment des voies de signalisation des cytokines et que l'inflammation peut affecter les fonctions gustatives par ces voies, les cytokines inflammatoires, telles que l'interféron (IFN), peuvent déclencher l'apoptose et donc provoquer un problème dans les bourgeons gustatifs. Il pourrait s'agir d'un autre mécanisme plausible de modification du goût résultant de l'infection par le CoV-2 du SRAS.

Ce graphe représente les différents effets indésirables après vaccination (**Figure 50**)

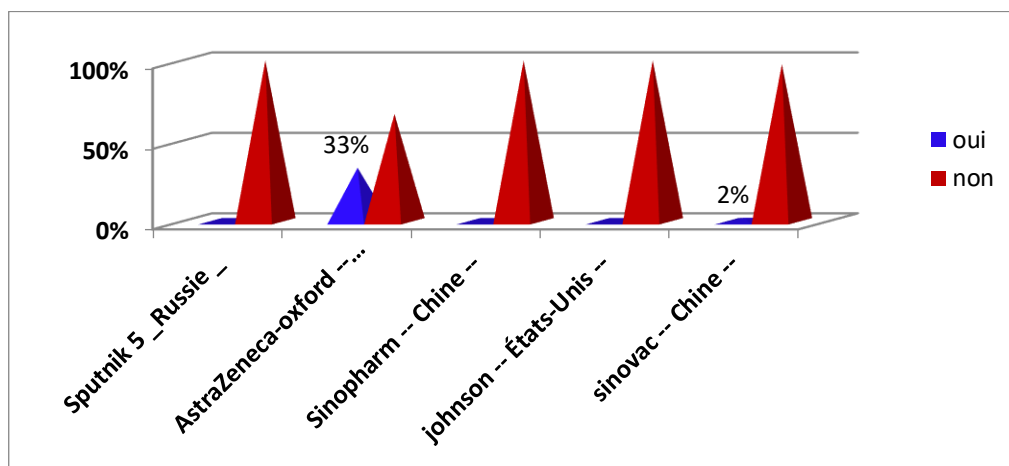


**Figure 50.**Divers effets indésirables après vaccination selon les types de vaccins.

D'après ces résultats, la plupart des symptômes étaient chez les gens qui ont pris le vaccin Sinovac, sont respectivement 50% diarrhées, 33% des symptômes nausée et spasmes, 29% pour douleur corporelle et maux de tête, 11% fièvre élevée, 8% de fatigue, le vaccin Spoutnik-5 a un pourcentage équivalent de fièvre élevée (11%) avec le vaccin de Sinovac. Tandis que le pourcentage des autres symptômes des vaccins après vaccination est nul.

Selon le WHO les vaccins s'assurer l'immunité sans danger, et sans d'avoir l'infection aux maladies, les effets indésirables légère après vaccins il est possible; tels qu'une fièvre ou de douleur .... Ces signes indiquent que le système immunitaire est stimuler et l'organisme réagit au vaccin, est créer la protection, si les effets indésirables il n'est pas apparu cela ne signifie pas que le vaccin est inefficace.

On choisi les résultats pour représentent l'effet du vaccin sur le sang (**Figure 51**)



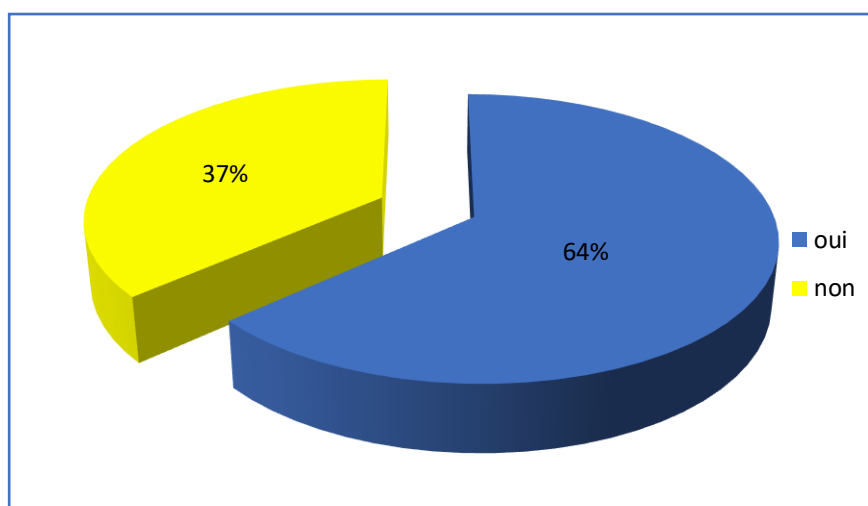
**Figure 51.** Coagulation de sang selon le type de vaccine.

Les résultats sur la courbe montrent qu'il y a une proportion d'individus atteints de coagulation après la vaccination dans le vaccin Astrazeneca d'Oxford (33%), et chinois Sinovac (2%) et, contrairement aux autres types de vaccins ....., qui ont rapporté (0%) des cas de coagulation sanguine.

### 3.6 Traitement

Dans la période de Covid-19, l'utilisation médicale avait une utilité soit pour stimuler l'immunité, soit pour traiter divers symptômes, les résultats

**Figure 52).**

**Figure 52.** Répartition d'individus selon leur utilisation de traitements ou non

Parmi 288 individus, les personnes qui utilisées des traitements, soit un pourcentage de 64%, et 37% des personne n'utilisé pas des traitements.

**Vitamine D :** Les bénéfices de VIT D aient été démontrés dans certaines maladies, telles que rachitisme .... , mais ne aucun donnée affirmer pour l'heure avec certitude, ses bienfaits dans l'immunité et dans la réduction de la gravité des infections au covid-19. (Arthur Piraux, 2020)

**Vitamine C :** Selon (Uddin et al., 2021), la vitamine c est un antioxydant, utilisé pour renforcer le système immunitaire humaine, aide en quelque fonction telle que :

Fonction des neutrophiles.

Piégeage des espèces oxydatives.

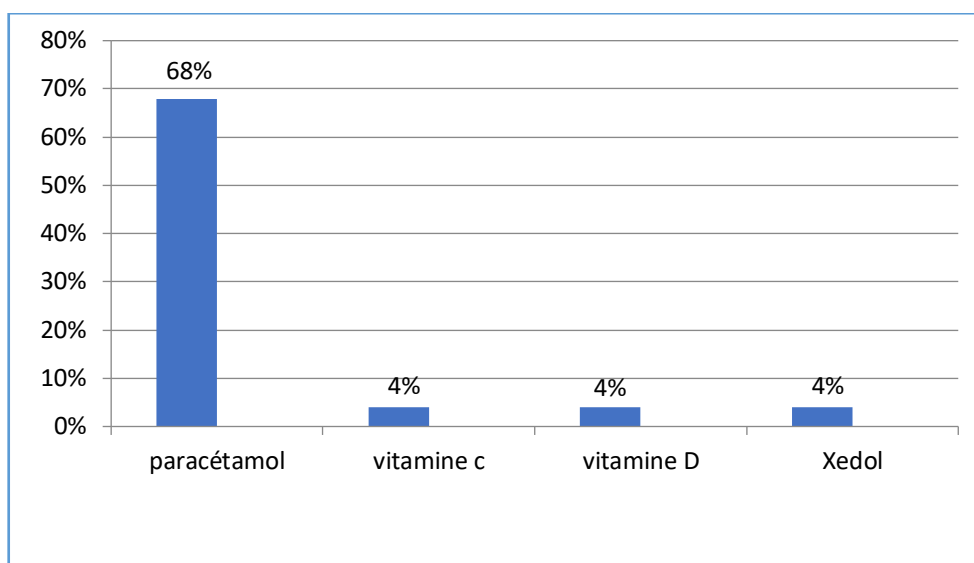
Régénération de la vitamine E.

Augmente la motilité des phagocytoses et des neutrophiles vers le site de l'infection.

Tous ces processus sont nécessaires pour la prévention de l'infection au COVID-19. Enfin il n'y a pas de études cliniques spécifiques disponibles pour confirmer le rôle de la vitamine C dans l'infection de covid-19.

**Zinc :** Selon (Arentz et al., 2020) le zinc peut réduire le risque, durée, et gravité de l'infection par le covid 19, surtout pour les personnes à risque de manque de zinc (et les maladies chroniques, les âgées), mais a cette moment n'ont trouve aucun preuve directe de l'efficacité du zinc pour la prévention ou traitement.

On choisi ces résultats pour déterminer le rôle de certains médicaments utilisés pendant la période de vaccination (**Figure 53**).



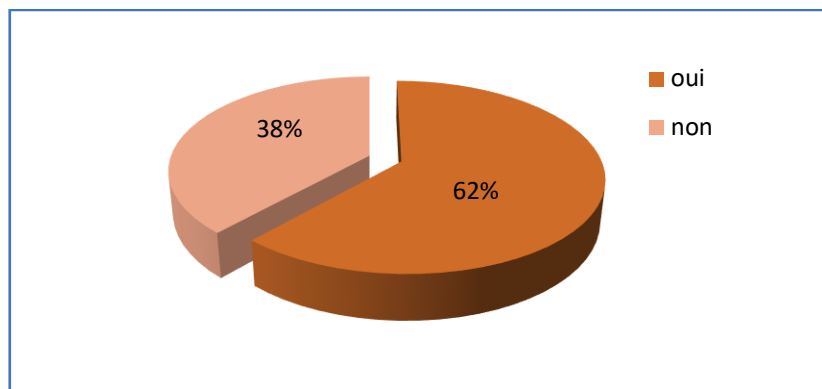
**Figure 53.** Types des traitements utilisés après la vaccination

Certains médicaments et vitamine sont été utilisés par des personnes vaccinées contre Covid 19. Le paracétamol (68%) est le traitement la plus dominante, due à son importance pour le traitement des différentes maladies suivi par la vitamine C, D (4%), et Xedol (4%).

Selon (Pandolfi et al., 2021), l'utilisation du paracétamol chez les patients pour traiter les symptômes modérés le virus Corona (fièvre) augmente, en particulier chez les personnes âgées présentant un problème Risque élevé d'hospitalisation pour pneumonie. Raisons possibles à cela L'exacerbation pourrait être la coagulation. qui a été signalée comme la cause principale L'agent pathogène de COVID-19.

#### **Utilisation de médicament alternative :**

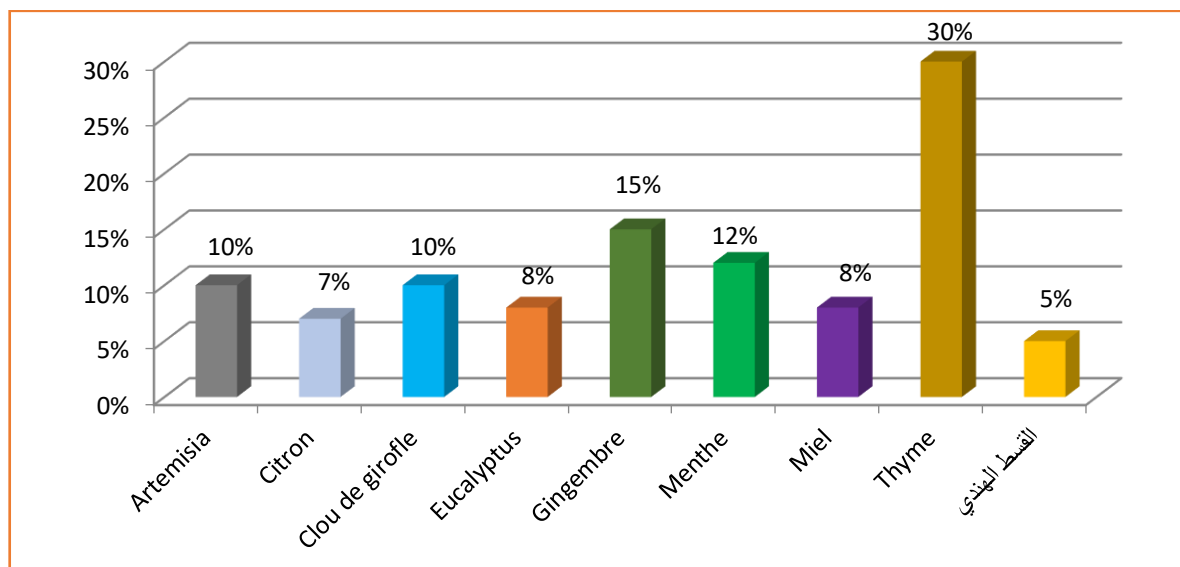
Même l'utilisation des traitements alternatives ont été une présence pour comme les ressource végétales telles que les plantes médicinales, car il contient des métabolites secondaires ont un rôle médicinal important (Figure 54).



**Figure 54.** Répartition des individus selon leur utilisation des recours aux plantes.

Les résultats de 288 individus questionnés, 62% ont utilisé les plantes, 38% n'utilisent pas ces plantes, selon (Helali et al., 2020) 62% des participants déclarent utiliser des plantes médicinales que ce soit pour assainir l'air ou pour soulager certains symptômes liés à l'infection respiratoire causée par le Coronavirus et 38% n'utilisent pas.

Ces alternatives diffèrent et ont plusieurs types, y compris les herbes, les fruits et les épices... etc. (Figure 55).



**Figure 55.** Pourcentage d'usages de quelques alternatives des médicaments par les individus au cours de la période de covid-19

En termes de résultats, les plantes fréquemment utilisées pendant la période covid-19 que ce soit pendant l'infection que pour renforcer l'immunité est:

- thym (30%).
- Gingembre (15%).
- Artemisia et Clou de girofle (10%).
- Citron (7%),
- Saussurea costus (5%) القسط الهندي
- Eucalyptus et Miel (8%).

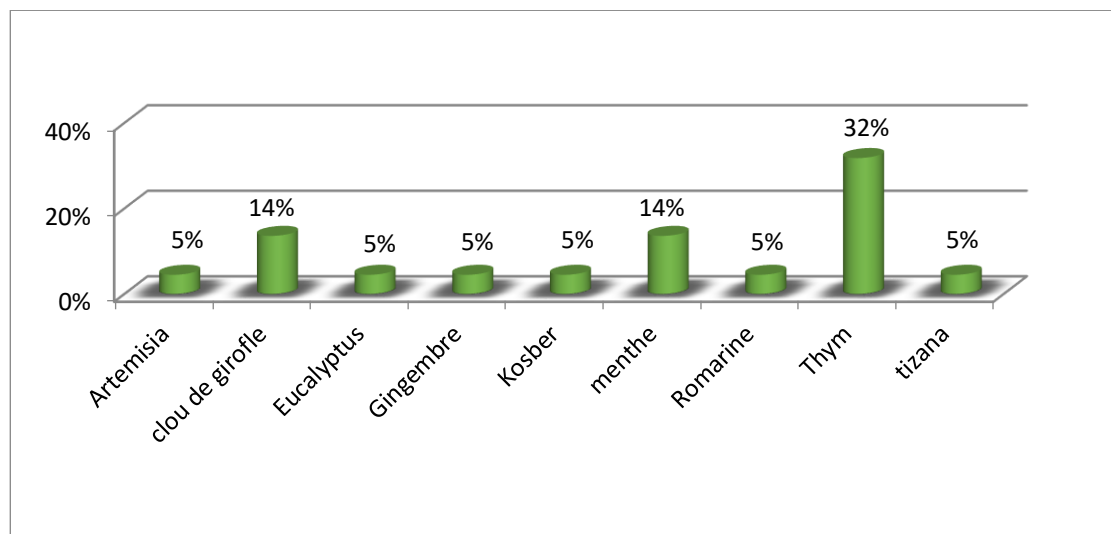
- Menthe (15%).

Selon Hemidi Khawla ( 2021), *Melissa officinalis*(90/99), *Mentha spicata* (90/99), *Saussurea costus* et *Eucalyptus globulus*(50/99).

**Tableau 9.** Différent traitement alternatives

Le type de traitements	Les propriétés biologiques
<i>Saussurea costus</i> القسط الهندي	Activité antimicrobienne anti-angiogénique, anti-ulcère (Zhao et al., 2017).
<i>Mentha spicata</i> النعناع	Activité anti-inflammatoire, antimicrobienne, antioxydante, Anti-biofilms (Ali-Shtayeh et al., 2019).
<i>Syzygium aromaticum</i> القرنفل	Activité Anti-inflammatoire, Antioxydant, Antimicrobienne (Chaachouay et al., 2021).
Gingembre الزنجبيل	Activité antimicrobienne, antioxydante, anti inflammatoire (Sahdeo Tyagi, 2015)
Citron الليمون	Grippe, antibactérien, fongicide.(Chaachouay et al., 2021).
العسل Miel	Agent anti-bactérien, anti-inflammatoire, antioxydant (Chama et al., 2021).
Eucalyptus الكاليتوس	Activité antimicrobienne (Alitonou et al., 2004).
<i>Artemisia vulgaris</i> الشيح	Antibiotique du CoV-SRAS (Chaachouay et al., 2021).

Les résultats représentent les différentes alternatives utilisées après la vaccination (**Figure 56**).



**Figure 56.** Résultats représentent les diverses alternatives utilisées dans la période post vaccinale. Après enquête, il s'est avéré que les diverses alternatives fréquemment utilisées après les vaccins du COVID-19 sont : le thym (32%), le clou de girofle (14%), la menthe (14%), et les autres (5%).

# **Conclusion**

## Conclusion

La pandémie de Covid-19 a bouleversé tous les équilibres du monde dont les premières la santé au premier rang où l'émergence de l'intelligence artificielle, par le machine learning, pour répondre rapidement et surtout très précisément aux besoins de diagnostic et vaccins vis-à-vis un virus qui se caractérise par une vitesse de transmission, d'infection et de mutation très rapide.

Les objectifs de cette étude sont la prédiction du nouveau variant de covid-19 par l'utilisation de ML à partir des données génomiques ; au même temps de lancer une étude socio-scientifique au niveau de la wilaya de M'sila, qui est représentée sous forme d'un questionnaire électronique et papier en basant sur les cinq rubriques (Etat civil, Prévention, Infection, Sémiologie pré et post corona, et Traitement).

Cette étude s'est faite principalement au niveau de l'université Mohamed Boudiaf M'Sila, les personnes questionnées appartiennent aux différentes classes de la famille universitaire qui comprenaient étudiants, professeurs, cadres et ainsi de suite. Nos résultats d'un échantillon de 288 personnes sont les suivants : Le taux d'infection par le virus corona dans la wilaya de M'Sila est de 39% par rapport à celui des personnes qui n'étaient pas infectées 43%. 42% des hommes sont plus susceptibles d'être infectés que les femmes 37%. Les symptômes les plus communs du virus Corona incluent fièvre élevée, la fatigue, la perte du goût, l'odorat et la coagulation sanguine. Les médicaments et suppléments alimentaires qui ont un taux d'utilisation élevé de 64% sont le paracétamol avec les vitamines, tandis que pour les médicaments alternatifs de 62% on peut citer *Saussurea costus*, *Mentha*, *Syzygium aromaticum*, gingembre, citron, miel, *Eucalyptus* *Artemisia*. Les avis étaient très positifs, 74% sur l'importance de la quarantaine pour la stabilité de l'épidémie dans le pays.

Cette étude donne un aperçu général sur les effets de la pandémie sur la population de la wilaya M'sila en particulier la population universitaire. Elle nous a permis de comprendre la réponse des gens sur les cinq rubriques de l'évaluation du questionnaire sur la pandémie.

Ce travail a une partie qui encourage la réalisation concernant l'application des modèles de ML sur en utilisant le Matlab pour prédire des nouveaux variants.

## **Recommandation et Perspective :**

En ce qui concerne les études futures :

- Epidémiologiques, nous propose une méthode pour étudier les conditions économiques, sociales, psychologiques et autres concernant la vie de l'individu en général.
- Nous proposé de étudie l'état psychologique et son rôle avec l'infection au covid19.
- Encouragement à l'application de l'intelligence artificiel sur les différents domaines de santé.
- Avant de commencer une étude doit être comprendre la relation entre l'intelligence artificielle (ML, DL, RL) et autre domaine telle que domaine de santé.
- Applique le même model sur des autres maladies.
- Grâce à le ML nous proposons d'appliquer pour prédire un modèle afin de prédire les vaccins de virus.

## **Limitations de travaille :**

Difficulté à comprendre le lien entre l'intelligence artificielle et la biologie.

Difficulté de applique les logiciels.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

**Références bibliographiques**

- (1) G. Wong, W. Liu, Y. Liu, B. Zhou, Y. Bi and G.F. Gao Cell Host Microbe, 18 (4) (2015), pp. 398-401
- (2) Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., ... & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475-481.
- (3) Guan, Y.; Zheng, B.J.; He, Y.Q.; Liu, X.L.; Zhuang, Z.X.; Cheung, C.L.; Luo, S.W.; Li, P.H.; Zhang, L.J.; Guan, Y.J.; et al. Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. *Science* **2003**, 302, 276–278, doi:10.1126/science.1087139.
- (4) Corteggiani, M., Gombert, L., Pellegri, C., & Aussel, L. (2021). L'ARN polymérase COVID-19-Le talon d'Achille du SARS-CoV-2. *médecine/sciences*, 37(3), 288-292.
- (5) Wang, J., Shi, C., Xu, Q. *et al.* SARS-CoV-2 nucleocapsid protein undergoes liquid–liquid phase separation into stress granules through its N-terminal intrinsically disordered region. *Cell Discov* **7**, 5 (2021).
- (6) Davenne, E., GIOT, J. B., & HUYNEN, P. (2020). Coronavirus et COVID-19: le point sur une pandémie galopante. *Revue Médicale de Liège*, 75.
- (7) HAECK, G., ANCIEN, A., MARECHAL, P., Oury, C., & Lancellotti, P. (2020). COVID-19 et maladies cardiovasculaires. *Revue Médicale de Liège*, 75(4).
- (8) Gondouin, B. (2020). COVID-19. *Néphrologie & Thérapeutique*, 16(7), 7S2.
- (9) Fiolet, T., Kherabi, Y., MacDonald, C. J., Ghosn, J., & Peiffer-Smadja, N. (2022). Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 28(2), 202–221.
- (10) Xu, M., Wang, D., Wang, H., Zhang, X., Liang, T., Dai, J., ... & Yu, X. (2020). COVID-19 diagnostic testing: technology perspective. *Clinical and translational medicine*, 10(4), e158.
- (11) World Health Organization. (2021). *Methods for the detection and characterisation of SARS-CoV-2 variants: first update, 20 December 2021* (No. WHO/EURO: 2021-2148-41903-62832). World Health Organization. Regional Office for Europe.
- (12) Yu, T. Y., Chen, M., & Wang, C. D. (2021). Annotation of miRNAs in COVID-19 coronavirus. *Journal of Electronic Science and Technology*, 19(1), 100060.
- (13) Cleemput, S., Dumon, W., Fonseca, V., Abdool Karim, W., Giovanetti, M., Alcantara, L. C., ... & De Oliveira, T. (2020). Genome Detective Coronavirus Typing Tool for rapid identification and characterization of novel coronavirus genomes. *Bioinformatics*, 36(11), 3552-3555.
- (14) Solis-Reyes, S., Avino, M., Poon, A., & Kari, L. (2018). An open-source k-mer based machine learning tool for fast and accurate subtyping of HIV-1 genomes. *PLoS one*, 13(11), e0206409.

- (15) Supervised vs. Unsupervised Learning: Key Differences. Available online: <https://www.guru99.com/supervised-vsunsupervised-learning.html> (accessed on 27 May 2021).
- (16) Kaelbling, L.P.; Littman, M.L.; Moore, A.W. Reinforcement Learning: A Survey. *J. Artif. Intell. Res.* **1996**, *4*, 237–28.
- (17) Hasöksüz, M., Kiliç, S., & Saraç, F. (2020). Coronaviruses and sars-cov-2. *Turkish journal of medical sciences*, *50*(SI-1), 549-556.
- (18) Cao, Y. C., Deng, Q. X., & Dai, S. X. (2020). Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel medicine and infectious disease*, *35*, 101647.
- (19) Khailany, R. A., Safdar, M., & Ozaslan, M. (2020). Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene reports*, *19*, 100682.
- (20) Rezaei, N. (Ed.). (2021). *Coronavirus Disease-COVID-19*. Springer.
- (21) Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19: characteristics and therapeutics. *Cells*, *10*(2), 206.
- (22) Helmy, Y. A., Fawzy, M., Elasad, A., Sobieh, A., Kenney, S. P., & Shehata, A. A. (2020). The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *Journal of clinical medicine*, *9*(4), 1225.
- (23) Segondy, M. (2020). Les Coronavirus humains. *Revue Francophone des Laboratoires*, *2020*(526), 32-39.
- (24) Angot, J. L., & Brugère-Picoux, J. (2021). Introduction générale sur les coronavirus animaux et humains [General introduction to animal and human coronaviruses]. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, *205*(7), 719–725. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2021.05.011>.
- (25) Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., ... & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, *33*(4), e00028-20.
- (26) Wu, C. R., Yin, W. C., Jiang, Y., & Xu, H. E. (2022). Structure genomics of SARS-CoV-2 and its Omicron variant: drug design templates for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1-13.
- (27) Satarker, S., & Nampoothiri, M. (2020). Structural proteins in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. *Archives of medical research*, *51*(6), 482-491.
- (28) Liu, Y. C., Kuo, R. L., & Shih, S. R. (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical journal*, *43*(4), 328-333.
- (29) Chan, J. F. W., Kok, K. H., Zhu, Z., Chu, H., To, K. K. W., Yuan, S., & Yuen, K. Y. (2020). Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging microbes & infections*, *9*(1), 221-236.
- (30) Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*, *55*(3), 105924.
- (31) Raskin, S. (2021). Genetics of COVID-19. *Jornal de pediatria*, *97*, 378-386.

- (32) Voto, C., Berkner, P., & Brenner, C. (2020). Overview of the pathogenesis and treatment of SARS-CoV-2 for clinicians: a comprehensive literature review. *Cureus*, *12*(9).
- (33) BHarrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends in immunology*, *41*(12), 1100-1115.
- (34) Juckel, D., Dubuisson, J., & Belouzard, S. (2020). Les coronavirus, ennemis incertains. *médecine/sciences*, *36*(6-7), 633-641.
- (35) Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*, *85*, 104502.
- (36) Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A. M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M. D., ... & Kevadiya, B. D. (2020). The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, *15*(3), 359-386.
- (37) Bhowmick, G. D., Dhar, D., Nath, D., Ghangrekar, M. M., Banerjee, R., Das, S., & Chatterjee, J. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: some serious consequences with urban and rural water cycle. *NPJ Clean Water*, *3*(1), 1-8.
- (38) Sheikhi, K., Shirzadfar, H., & Sheikhi, M. (2020). A review on novel coronavirus (Covid-19): symptoms, transmission and diagnosis tests. *Research in Infectious Diseases and Tropical Medicine*, *2*(1), 1-8.
- (39) Swelum, A. A., Shafi, M. E., Albaqami, N. M., El-Saadony, M. T., Elsify, A., Abdo, M., ... & Mohamed, E. (2020). COVID-19 in human, animal, and environment: a review. *Frontiers in Veterinary Science*, *7*, 578.
- (40) Galanopoulos, M., Gkeros, F., Doukatas, A., Karianakis, G., Pontas, C., Tsoukalas, N., ... & Mantzaris, G. J. (2020). COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. *World journal of gastroenterology*, *26*(31), 4579.
- (41) Singla, R., Mishra, A., Joshi, R., Jha, S., Sharma, A. R., Upadhyay, S., ... & Medhi, B. (2020). Human animal interface of SARS-CoV-2 (COVID-19) transmission: a critical appraisal of scientific evidence. *Veterinary Research Communications*, *44*(3), 119-130.
- (42) Naserghandi, A., Allameh, S. F., & Saffarpour, R. (2020). All about COVID-19 in brief. *New microbes and new infections*, *35*.
- (43) Ghaffari, A., Meurant, R., & Ardakani, A. (2020). COVID-19 serological tests: how well do they actually perform?. *Diagnostics*, *10*(7), 453.
- (44) Filchakova, O., Dossym, D., Ilyas, A., Kuanysheva, T., Abdizhamil, A., & Bukasov, R. (2022). Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta*, 123409.
- (45) Xiang, X., Qian, K., Zhang, Z., Lin, F., Xie, Y., Liu, Y., & Yang, Z. (2020). CRISPR-cas systems based molecular diagnostic tool for infectious diseases and emerging 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Journal of Drug Targeting*, *28*(7-8), 727-731.
- (46) Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. B., & Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, *57*(6), 365-388.

- (47) <https://www.linternaute.com/actualite/guide-vie-quotidienne/2475703-symptomes-covid-comment-savoir-si-on-est-infecte/>
- (48) Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern.* 2020 Mar 13:e200994.
- (49) Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62
- (50) Cevik, M., Bamford, C. G. G., & Ho, A. (2020). COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 842-847.
- (51) Al-Tawfiq, J.A.; Memish, Z.A. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection based on CT scan vs RT-PCR: Reflecting on experience from MERS-CoV. *J. Hosp. Infect.* 2020, 105, 154–155.
- (52) Martinez, R.M. Clinical Samples for SARS-CoV-2 Detection: Review of the Early Literature. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2020, 42, 121–127.
- (53) Ai, T. et al. Correlation of chest CT and RT–PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 296, E32–E40 (2020)
- (54) Kevadiya, B. D., Machhi, J., Herskovitz, J., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Bajwa, N., ... & Gendelman, H. E. (2021). Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nature materials*, 20(5), 593-605.
- (55) Guo L, Ren L, Yang S et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (Covid-19). *Clin Infect Dis* 2020; ciaa310.
- (56) Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*, 395(10224), 565-574.
- (57) Raman, R., Patel, K. J., & Ranjan, K. (2021). COVID-19: Unmasking emerging SARS-CoV-2 variants, vaccines and therapeutic strategies. *Biomolecules*, 11(7), 993.
- (58) Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V. Y., ... & Chan, W. C. (2020). Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS nano*, 14(4), 3822-3835.
- (59) 59 Le lien : <https://www.leadgenebio.com/index.php?option=module&lang=en&task=pageinfo&id=423>
- (60) Le lien : <https://www.cerballiance.fr/fr/blog/actualites/le-test-antigenique-covid-19>
- (61) Majumder, J., & Minko, T. (2021). Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS journal*, 23(1), 14. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2>
- (62) Mackenzie, R. J. (2018). RNA-seq: Basics, Applications and Protocol. Retrieved from *Technology Networks*: <https://www.technologynetworks.com/genomics/articles/rna-seqbasics-applications-and-protocol-299461>.
- (63) Domingo, M. C. (2020). Extraction et purification de l'ARN viral du SARS-CoV-2.

- (64) Yadav, P. D., Potdar, V. A., Choudhary, M. L., Nyayanit, D. A., Agrawal, M., Jadhav, S. M., ... & Cherian, S. S. (2020). Full-genome sequences of the first two SARS-CoV-2
- (65) <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/whole-genome-sequencing>
- (66) Kousathanas, A., Pairo-Castineira, E., Rawlik, K., Stuckey, A., Odhams, C. A., Walker, S., ... & Baillie, J. K. (2022). Whole genome sequencing reveals host factors underlying critical Covid-19. *Nature*, 1-10.
- (67) Yadav, P. D., Potdar, V. A., Choudhary, M. L., Nyayanit, D. A., Agrawal, M., Jadhav, S. M., ... & Cherian, S. S. (2020). Full-genome sequences of the first two SARS-CoV-2 viruses from India. *The Indian journal of medical research*, 151(2-3), 200.
- (68) Chen, X., Kang, Y., Luo, J., Pang, K., Xu, X., Wu, J., ... & Jin, S. (2021). Next-generation sequencing reveals the progression of COVID-19. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 632490.
- (69) European Centre for Disease Prevention and Control. Sequencing of SARS-CoV-2: first update 2021. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Sequencing-of-SARS-CoV-2-first-update.pdf>
- (70) Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273.
- (71) Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., ... & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269.
- (72) Sun, J., He, W. T., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., ... & Su, S. (2020). COVID-19: epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends in molecular medicine*, 26(5), 483-495
- (73) Hodcroft, E. B. (2021). CoVariants: SARS-CoV-2 mutations and variants of interest.
- (74) Centers for Disease Control and Prevention (CDC), le lien: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvariants%2Fvariant-info.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvariants%2Fvariant-info.html).
- (75) Vasireddy, D., Vanaparthi, R., Mohan, G., Malayala, S. V., & Atluri, P. (2021). Review of COVID-19 variants and COVID-19 vaccine efficacy: what the clinician should know?. *Journal of Clinical Medicine Research*, 13(6), 317.
- (76) Tu, Y. F., Chien, C. S., Yarmishyn, A. A., Lin, Y. Y., Luo, Y. H., Lin, Y. T., ... & Chiou, S. H. (2020). A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2657.
- (77) Rabaan, A. A., Al-Ahmed, S. H., Haque, S., Sah, R., Tiwari, R., Malik, Y. S., ... & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview. *Infez Med*, 28(2), 174-184.
- (78) Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*, 395(10224), 565-574.

- (79) Lauring, A. S., & Malani, P. N. (2021). Variants of SARS-CoV-2. *JAMA*, 326(9), 880-880.
- (80) Tao, K., Tzou, P. L., Nouhin, J., Gupta, R. K., de Oliveira, T., Kosakovsky Pond, S. L., ... & Shafer, R. W. (2021). The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nature Reviews Genetics*, 22(12), 757-773
- (81) Mahase, E. (2021). Covid-19: How many variants are there, and what do we know about them?. *Bmj*, 374.
- (82) Twohig, K. A., Nyberg, T., Zaidi, A., Thelwall, S., Sinnathamby, M. A., Aliabadi, S., ... & Bashton, M. (2022). Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B. 1.617. 2) compared with alpha (B. 1.1. 7) variants of concern: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(1), 35-42.
- (83) COVID, C., & Team, R. (2021). SARS-CoV-2 B. 1.1. 529 (Omicron) Variant—United States, December 1–8, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(50), 1731.
- (84) Gao, S. J., Guo, H., & Luo, G. (2022). Omicron variant (B. 1.1. 529) of SARS-CoV-2, a global urgent public health alert!. *Journal of medical virology*, 94(4), 1255.
- (85) Majumdar, S., & Sarkar, R. (2021). Mutational and phylogenetic analyses of the two lineages of the Omicron variant. *Journal of medical virology*
- (86) Ng, W. H., Liu, X., & Mahalingam, S. (2020). Development of vaccines for SARS-CoV-2. *F1000Research*, 9.
- (87) Kim, C., Kim, J. D., & Seo, S. U. (2022). Nanoparticle and virus-like particle vaccine approaches against SARS-CoV-2. *Journal of Microbiology*, 1-12.
- (88) Zhao, J., Zhao, S., Ou, J., Zhang, J., Lan, W., Guan, W., ... & Zhang, Q. (2020). COVID-19: coronavirus vaccine development updates. *Frontiers in immunology*, 11, 3435.
- (89) Ndwandwe, D., & Wiysonge, C. S. (2021). COVID-19 vaccines. *Current Opinion in Immunology*, 71, 111-116.
- (90) Vanaparthi, R., Mohan, G., Vasireddy, D., & Atluri, P. (2021). Review of COVID-19 viral vector-based vaccines and COVID-19 variants. *Le Infezioni in Medicina*, 29(3), 328.
- (91) Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(7830), 516-527.
- (92) Zhang, J., Zeng, H., Gu, J., Li, H., Zheng, L., & Zou, Q. (2020). Progress and prospects on vaccine development against SARS-CoV-2. *Vaccines*, 8(2), 153.
- (93) Ferner, R. E., & Aronson, J. K. (2020). Remdesivir in covid-19. *Bmj*, 369.
- (94) Meini, S., Pagotto, A., Longo, B., Vendramin, I., Pecori, D., & Tascini, C. (2020). Role of Lopinavir/Ritonavir in the treatment of Covid-19: a review of current evidence, guideline recommendations, and perspectives. *Journal of clinical medicine*, 9(7), 2050.
- (95) Darazam, I. A., Shokouhi, S., Mardani, M., Pourhoseingholi, M. A., Rabiei, M. M., Hatami, F., ... & Torabinaid, P. (2021). Umifenovir in hospitalized moderate to severe COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *International Immunopharmacology*, 99, 107969.

- (96) Nojomi, M., Yassin, Z., Keyvani, H., Makiani, M. J., Roham, M., Laali, A., ... & Ranjbar, M. (2020) Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC infectious diseases*, 20(1), 1-10.
- (97) Kherabi, Y., Lescure, F. X., Yazdanpanah, Y., & Peiffer-Smadja, N. (2022). COVID-19: les thérapeutiques. *M decine et Maladies Infectieuses Formation*.
- (98) Ahmed, M. H., & Hassan, A. (2020). Dexamethasone for the treatment of coronavirus disease (COVID-19): a review. *SN comprehensive clinical medicine*, 2(12), 2637-2646.
- (99) Sodeifian, F., Nikfarjam, M., Kian, N., Mohamed, K., & Rezaei, N. (2022). The role of type I interferon in the treatment of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 94(1), 63-81.
- (100) Khan, W. H., Hashmi, Z., Goel, A., Ahmad, R., Gupta, K., Khan, N., ... & Ansari, M. A. (2021). COVID-19 pandemic and vaccines update on challenges and resolutions. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11.
- (101) Hadri-walid.(2021).Machine Learning, Data Science and Artificial Intelligence. le lien : <https://medium.com/geekculture/machine-learning-data-science-and-artificial-intelligence-a45a2ffe9639>
- (102) Osisanwo, F. Y., Akinsola, J. E. T., Awodele, O., Hinmikaiye, J. O., Olakanmi, O., & Akinjobi, J. (2017). Supervised machine learning algorithms: classification and comparison. *International Journal of Computer Trends and Technology (IJCTT)*, 48(3), 128-138.
- (103) DAVON,Junior.(2020).Qu'est-ce que le machine learning? le lien : <https://davtechlab.com/posts/technologie/1597915260>
- (104) 1 Ah-Pine, J. (2019). Apprentissage automatique.le lien : [https://eric.univ-lyon2.fr/~jahpine/cours/m2\\_dm-ml/cm.pdf](https://eric.univ-lyon2.fr/~jahpine/cours/m2_dm-ml/cm.pdf)
- (105) Bozkurt-Esma. (2021).Machine Learning Classification Algorithms with Codes le lien: <https://medium.com/analytics-vidhya/machine-learning-classification-algorithms-with-codes-5a8af4491fcb>
- (106) Supervised Machine Learning, le lien: <https://www.javatpoint.com/supervised-machine-learning>
- (107) le lien : <https://fr.acervolima.com/regression-et-classification-apprentissage-automatique-supervise/>
- (108) Aidan Wilson.(2020). A Brief Introduction to Unsupervised Learning , le lien : <https://towardsdatascience.com/a-brief-introduction-to-unsupervised-learning-20db46445283>
- (109) Julianna,D.,(2021), Supervised vs. Unsupervised Learning: What's the Difference?. Lien: <https://www.ibm.com/cloud/blog/supervised-vs-unsupervised-learning>
- (110) ADITYA.K, 2020, A Simple Explanation of K-Means Clustering, lien: <https://www.analyticsvidhya.com/blog/2020/10/a-simple-explanation-of-k-means-clustering/>
- (111) Datascientest.2021.Apprentissage non supervisé le lien : <https://datascientest.com/apprentissage-non-supervise>
- (112) Pragati.Baheti.(2022). Supervised and Unsupervised Learning [Differences & Examples]. Le lien : <https://www.v7labs.com/blog/supervised-vs-unsupervised-learning>

- (113) Reinforcement learning,2022,lien : <https://www.geeksforgeeks.org/what-is-reinforcement-learning/>
- (114) Reinforcement learning,2022,lien : <https://www.geeksforgeeks.org/what-is-reinforcement-learning/> Reinforcement Learning, Wikipedia. Lien : [https://en.wikipedia.org/wiki/Reinforcement\\_learning](https://en.wikipedia.org/wiki/Reinforcement_learning)
- (115) Reinforcement Learning: Définition et domaines d'application, 2020. Lien : <https://datascientest.com/reinforcement-learning>
- (116) <https://www.aitude.com/supervised-vs-unsupervised-vs-reinforcement/>
- (117) Le lien : <https://www.ionos.fr/digitalguide/web-marketing/search-engine-marketing/deep-learning-vs-machine-learning/>
- (118) Ed. Sperling. (2018).Deep Learning Spreads. Le lien : <https://semiengineering.com/deep-learning-spreads/>
- (119) Michael Middleton.(2021). Deep Learning vs. Machine Learning — what's the Difference? .Le lien : <https://flatironschool.com/blog/deep-learning-vs-machine-learning/>
- (120) Difference between Machine Learning and Deep Learning, le lien : <https://www.javatpoint.com/machine-learning-vs-deep-learning>
- (121) Al-Tawfiq, J.A.; Memish, Z.A. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection based on CT scan vs RT-PCR: Reflecting on experience from MERS-CoV. *J. Hosp. Infect.* 2020, 105, 154–155.
- (122) Martinez, R.M. Clinical Samples for SARS-CoV-2 Detection: Review of the Early Literature. *Clin. Microbiol. Newsl.* 2020, 42, 121–127.
- (123) Ai, T. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 296, E32–E40 (2020)
- (124) Kevadiya, B. D., Machhi, J., Herskovitz, J., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Bajwa, N., ... & Gendelman, H. E. (2021). Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nature materials*, 20(5), 593-605.
- (125) Guo L, Ren L, Yang S et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (Covid-19). *Clin Infect Dis* 2020; ciaa310.
- (126) Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*, 395(10224), 565-574.
- (127) Raman, R., Patel, K. J., & Ranjan, K. (2021). COVID-19: Unmasking emerging SARS-CoV-2 variants, vaccines and therapeutic strategies. *Biomolecules*, 11(7), 993.
- (128) Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V. Y., ... & Chan, W. C. (2020). Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS nano*, 14(4), 3822-3835.
- (129) Le lien : <https://www.leadgenebio.com/index.php?option=module&lang=en&task=pageinfo&id=423>
- (130) Le lien : <https://www.cerballiance.fr/fr/blog/actualites/le-test-antigenique-covid-19>



# **ANNEXES**

