

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR  
KHENCHELA

FACULTE DES SCIENCES & DE LA  
TECHNOLOGIE

DEPARTEMENT DE GENIE  
INDUSTRIEL



جامعة عباس لغرور خنشلة

كلية العلوم والتكنولوجيا

قسم: الهندسة الصناعية

No. Réf. : ...../...../2021

Mémoire

Présenté par : AMAL BOUKHALFA & HIND MAATALLAH

Pour obtenir le diplôme de MASTER (LMD)

OPTION : Génie Des Procédés et L'environnement

*Thème*

**Etude Et Evolution Par Docking Moléculaire  
De Quelques Médicaments Utilisées Contre Le  
Covid-19**

Devant le jury :

Dr.	KIHAL.R	Président	U.A.L. K
Mr.	MAKHLOUFI. A	Rapporteur	U.A.L. K
Mme.	REDJIL.S	Examineur	U.A.L. K

Année universitaire : 2020 – 2021

# *Remerciement*

Nous remercions avant, après, et à l'infini DIEU de nous entouré  
De ses grâce et claire de ses lumières, et nous avoir donné la patience,

Le courage, pour établir ce modeste travail.

Nous remercions chaleureusement notre cher encadreur et

Enseignant :

**Dr. MAKHLOUFI ABDESSLAM**

Nous tenons aussi à remercier toutes les personnes de nous avoir

Aidés durant la réalisation de ce travail de près et de loin.

Nous remercions tous les professeurs de notre spécialité

**"GENIE DESPROCÉDÉS"**

Nous remercions tous ceux qui méritent d'être cités sur cette page.

# **DÉDICACE**

Je dédie ce travail

A ma tendre mère et mon très cher père pour tous leurs sacrifices, leur amour,  
leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,

A mes chères sœurs : Lamia, Oumaima, Nessrine, pour leurs encouragements  
constants et leur soutien moral, et pour les accompagner tout au long de mon  
parcours universitaire.

A mon cher frère : Wail pour son soutien et ses encouragements.

A toute mes chères amies : Amal, Chiama, Samah, Hoda.

Tous ceux qui m'aiment et que j'aime.

MAATALLAH HIND

# **DÉDICACE**

Je dédie ce travail

A mes chères parentes, mon père et mon mère Salima

Quoi que je fasse ou que je dis, je ne saurai point te remercier comme il se doit

Pour tous leurs sacrifices et leur amour

A ma belle-sœur Youssra

A mes très chers frères Hakim et Moatasim Billah, pour leur appui et leur

encouragement

A toute mes chères amies : Hind, Sara, Sana, Chaima, Sabah, Oumnia

Merci d'être toujours là pour moi

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite

**AMAL BOUKHALFA**

---

**Liste des figures**

**Figure I-01** : Coronavirus MERS en 3D .....

**Figure I-02** : Les types de Covid-19 .....

**Figure I-03** : Corona virus.....

**Figure I-04** : Signes et symptômes de l'infection de Covid-19 .....

**Figure I-05** : Mode de transmission de Covid- 19 .....

**Figure I-06** : Structure du SARS-CoV-2 .....

**Figure I-07** : Entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule.....

**Figure I-08** : Libération du matériel génétique du virus dans la cellule .....

**Figure II-01** : Les classes de médicaments les plus utilisées contre le Covid-19.....

**Figure II-02** : Les médicaments les plus fréquemment utilisés contre le Covid-19 .....

**Figure II-03** : Structures de Favipiravir .....

**Figure II-04** : Mécanisme d'action de favipiravir .....

**Figure II-05** : Structure de chloroquine et Hydroxychloroquine .....

**Figure II-06** : Mécanisme d'action d'hydroxychloroquine .....

**Figure II-07** : Structure du Lopinavir et Ritonavir .....

**Figure II-08** : Mécanisme de lopinavir/Ritonavir contre le Covid-19 .....

**Figure II-09** : Structure du Remdesivir.....

**Figure II-10** : Structure et mécanisme d'action du Remdesivir (GS-5734) et de sa forme pharmacologique active (GS-41524).....

**Figure II-11** : Structures chimiques du L'azithromycine .....

**Figure II-12** : Mécanisme de l'azithromycine contre le covid-19 .....

**Figure II-13:** Covid-19 Vaccine.....

**Figure II-14:** Covid-19 Vaccine .....

**Figure II-15 :** Vaccin à base acide nucléique .....

**Figure II-16 :** Vaccin à vecteur viral et ADN transcription à ARNm.....

**Figure II-17 :** Les vaccins les plus utilisé .....

**Figure II-18 :** La vaccine AstraZeneca .....

**Figure II-19 :** Le vaccin de Pfizer-BioNTech.....

**Figure II-20 :** Vaccin Moderna .....

**Figure II-21 :** Le vaccin Sinopharm.....

**Figure II-22 :** Le vaccin SPUTUNIK-V .....

**Figure II-23 :** Comparaison entre les vaccins anti Covid-19.....

**Figure III-01 :** L'énergie stérique de la moléculaire .....

**Figure III-02 :** Logiciel de Gaussian 94 .....

**Figure III-03 :** Stimulation du Docking.....

**Figure III-04 :** Le Docking protéine- protéine .....

**Figure III-05 :** Étapes typiques d'un docking .....

**Figure III-06 :** Le docking ligand protéine .....

**Figure III-07 :** Le docking protéine- protéine.....

**Figure III- 08 :** Comparaison des programmes de docking.....

**Figure IV-01 :** Les interactions électrostatiques des molécules.....

**Figure IV-02 :** Les interactions de Van der Waals.....

**Figure IV-03 :** Les ponts hydrogène .....

**Figure IV-04** : Le protéine 6W41 .....

**Figure IV-05** : Structure 3D de la hydroxychloroquine .....

**Figure IV-06** : Structure 3D du Remdesivir.....

**Figure IV-07** : Structure 3D du Azithromycine .....

**Figure IV-08** : Ligand Pocket de complexe Sars-Cov-2 – CR3022 .....

**Figure IV-09** : Les interaction entre Hydroxychloroquine – SARS-COV-2 .....

**Figure IV-10** : Les interaction entre le Remdesivir -SARS-COV-2.....

**Figure IV-11** : Les interactions entre Azithromycine et le SARS-CoV-19 .....

**Liste des tableaux**

**Tableau I-01** : Carte d'identité du Sars-CoV-2.....

**Tableau II-01** : Les avantages et les inconvénients d'Oxford-AstraZeneca.....

**Tableau II-02** : Les avantages et les inconvénients de Pfizer-BioNTech .....

**Tableau II-03** : Les avantages et les inconvénients de vaccin de Moderna.....

**Tableau II-04** : Les avantages et les inconvénients de vaccin d Sinopharm .....

**Tableau II-05** : Les avantages et les inconvénients de Spotunik V .....

**Tableau III-01** : Principaux programmes du docking moléculaire .....

**Tableau IV-01** : Les données cristallographiques de protéine 6W41 .....

**Tableau IV-02** : Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Hydroxychloroquine- SARS-CoV-19 .....

**Tableau IV-03** : Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Remdesivir- SARS-CoV-2.....

**Tableau IV-04** : Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Azithromycine- SARS-CoV-2 .....

**Tableau IV-05** : Les Top-Scoring pour chaque ligand testé .....

**Tableau IV-06** : Test de fiabilité du Docking (RMSD).....

---

**Listes des Abréviation**

ACE2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
ADN	Acide Désoxyribonucléique.
ARN	Acide Ribonucléique.
ATP	L'adénosine Triphosphate.
AZ	Azithromycine.
Bend	Bending.
CD147	Récepteur essentiel à la colonisation vasculaire par le méningocoque.
COV	Coronavirus.
COVID-19	Corona virus disease 2019.
DM	Dynamique Moléculaire.
EBOV	le virus Ebola.
Ele	Electrostatiques.
FDA	Food and Drug Administration.
GS-5734	Gilead Sciences.
GI	Gastro-intestinaux.
HCQ	L'hydroxychloroquine.
H1N1	Virus de la grippe A (l'hémagglutinine de type 1 et la neuraminidase De type 1.
H2N2	Virus de la grippe A (l'hémagglutinine de type 2 et la neuraminidase De type 2.
H3N2	Virus de la grippe A (l'hémagglutinine de type 3 et la neuraminidase De type 2.
HE	L'hémagglutinine-Estérase.
HKU1	Human coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1).
IL-1	Interleukine 1.

J.C	Jésus Christ.
Lopinavir/r	Lopinavir/Ritonavir.
LGA	L'algorithme génétique Lamarckien (LGA).
LPV/RTV	Lopinavir/Ritonavir.
MERS-COV	Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient.
MM	Mécanique Moléculaire.
NL63	Human coronavirus NL63, (HCoV-NL63).
OC43	Le coronavirus humain OC43 (sigle HCoV-OC43).
PDB	Protein Data Bank.
Protein S	Protein Spike.
Rayons X	Rayons électromagnétiques.
RBD	Receptor binding Domain.
RBM	Receptor Binding Domain Motif.
Rdrp	ARN polymérase ARN-dépendante.
SRAS	Syndrome respiratoire aigüe sévère.
SARS-COV	Coronavirus du syndrome respiratoire aigüe sévère.
SARS-CoV-2	Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigüe sévère.
TNF-alpha	Tumor necrosis factor alpha.
VIH	Virus de L'immunodéficience humaine.
229E	Human coronavirus 229E.
3CLP	Enzyme 3-chymotrypsine-like protéase.

**Table de matières**

Liste des figures ..... i  
Liste des tableaux .....iii  
Liste des abréviations .....iv  
Introduction générale..... 1

**Chapitre I : Généralité sur le SARS-COV-2**

I.1.Historique des pandémies ..... 5  
I.1.1. La peste d’Athènes (-430 à -426 avant J.C)..... 5  
I.1.2. La peste Antonine (165-190) ..... 5  
I.1.3. La peste noire (1347-1352)..... 5  
I.1.3.1. Peste bubonique ..... 6  
I.1.3.2. Peste septicémique ..... 6  
I.1.3.3. Peste pulmonaire ..... 6  
I.1.4. La grippe espagnole ou H1N1 (1918 - 1919) ..... 6  
I.1.5. La grippe asiatique (1956-1957 ..... 6  
I.1.6. Le SRAS ..... 7  
I.1.7. Le MERS ..... 8  
I.1.8. Ebola (2014 - 2016) ..... 8  
I.1.9. Le Covid-19 (2019- Aujourd’hui) ..... 8  
I.2.Covid-19 ..... 9  
I.2.1. Les coronavirus..... 9  
I.2.2. Les types de coronavirus..... 10

---

I.2.3. Le Covid-19(Le SARS-CoV-2) .....	10
I.2.4. Paramètres de Le SARS-CoV-2.....	12
I.2.5. Modes de Transmission .....	13
I.2.6. L'infection dans le corps .....	13
I.2.7. Structure de SARS-COV 2 .....	14
I.3. Mode d'action .....	14
I.3.1. Les principales étapes de processus .....	15
I.3.1.1 Entrée du virus dans une cellule .....	15
I.3.1.2. Libération du matériel génétique du virus dans la cellule .....	16

## **Chapitre II : Les médicaments anti-Covid -19.**

II.1. Les médicaments anti-Covid 19 .....	18
II.1.1. Groupes de médicaments.....	18
II.1.1.1. Les médicaments antiviraux .....	18
II.1.1.2. Les immunomodulateurs .....	18
II.1.1.3. Les médicaments destinés à protéger les poumons .....	19
II.2. Les médicaments les utilisés contre Covid-19 .....	20
II.2.1. Favipiravir .....	20
II.2.1.1. Mécanisme .....	20
II.2.1.2. Efficacité .....	21
II.2.1.3. Effets secondaires .....	21
II.2.2. La chloroquine et l'hydroxychloroquine .....	22
II.2.2.1. Mécanisme.....	22
II.2.2.2. Efficacité.....	24
II.2.2.3. Effets secondaires .....	25

---

II.2.3. Lopinavir/Ritonavir .....	25
II.2.3.1. Mécanisme .....	26
II.2.3.2. Efficacité .....	27
II.2.3.3. Effets Indésirables .....	27
II.2.4. Le Remdesivir.....	28
II.2.4.1. Mécanisme .....	28
II.2.4.2. Efficacité .....	29
II.2.4.3. Effets secondaires .....	30
II.2.5. L’azithromycine .....	30
II.2.5.1. Mécanisme .....	31
II.2.5.2. Efficacité .....	31
II.2.5.3. Effets secondaires .....	31
II.3. Les vaccins .....	33
II.3.1. Principe du vaccin .....	33
II.3.2. Les types de vaccin.....	34
II.3.3. Les différents types de vaccins contre la Covid-19 .....	34
II.3.3.1. Les techniques « classiques » .....	34
II.3.3.1.1. Un virus entier inactivé.....	34
II.3.3.2. Les « nouvelles » technologies .....	35
II.3.3.2.1. D’acide nucléique .....	35
II.3.3.2.2. Un vecteur viral .....	36
II.3.4. La liste de vaccin Covid-19 :.....	36
II.3.4.1. Vaccins autorisés .....	36
II.3.4.1.1. Pfizer/BioNTech.....	36
II.3.4.1.2. Moderna (Lonza) .....	36
II.3.4.1.3. Université d’Oxford/AstraZeneca .....	36

---

II.3.4.1.4. Gamaleya Research Inst .....	36
II. 3.4.1.5. Sinopharm/Beijing Institute.....	37
II.3.4.1.6. Sinopharm/Wuhan Institute .....	37
II.3.4.1.7. Sinovac/Instituto Butantan .....	37
II.3.4.1.8. CanSino Biologics .....	37
II.3.4.1.9. Janssen Pharmaceutical (Johnson & Johnson ou J&J) .....	37
II.3.4.2. Vaccins en phase 3 .....	37
II.4. La liste de vaccin Covid-19 les plus utilisées.....	37
II.4.1. Le vaccin d'Oxford-AstraZeneca .....	39
II.4.1.1. Efficacité .....	39
II.4.2. Pfizer-BioNTech.....	40
II.4.2.1. Efficacité .....	40
II.4.3. Vaccin Moderna / NIAID (Etats-Unis). .....	41
II.4.3.1. Efficacité .....	41
II.4.4. Sinopharm/Beijing Institute .....	42
II.4.4.1. EFFICACTIE .....	43
II.4.5. Sputnik V .....	43
II.4.5.1. Efficacité.....	44
II.5. La différence entre les vaccins contre la Covid-19 .....	44
II.5.1. Les vaccins à ARN messenger (Pfizer-BioNTech, Moderna, CureVac .....	45
II.5.2. Les vaccins utilisant un vecteur viral (AstraZeneca, Janssen, Spoutnik .....	45
II.5.3. Les vaccins à protéines recombinante (Novavax) .....	45
II.5.4. Les vaccins à virus inactivé ou atténué : c'est la technique classique .....	45

**Chapitre III : Evaluation de l'efficacité des médicaments par le Docking moléculaire.**

---

III.1. Modélisation Moléculaire.....	48
III.1.1. Principe .....	48
III.1.2. Les types .....	48
III.1.2.1. La mécanique moléculaire (MM) .....	48
III.1.2.2. Les Méthodes Quantiques .....	50
III.1.2.2.1. Méthodes de calcul.....	50
III.1.2.3. La dynamique moléculaire .....	50
III.1.2.3.1. Principe .....	50
III.1.3. Objectifs de la modélisation moléculaire .....	51
III.1.4. Applications de modélisation moléculaire .....	51
III.1.4.1. Modélisation moléculaire dans la découverte de médicaments .....	52
III.1.4.2. Représentations informatiques des molécules, bases de données chimiques et recherche de sous-structures en 2D .....	52
III.1.4.3. Recherche dans les bases de données 3D .....	52
III. I.4.4. Sources de données pour les bases de données 3D .....	52
III.1.5. Principe de Docking moléculaire .....	52
III.1.6. Logiciels utilisés. ....	53
III.1.7. Les meilleurs logiciels de modélisation moléculaire 3D pour la chimie .....	53
III.1.7.1. GAUSSIAN .....	53
III.1.7.2. Hypercube .....	54
III.1.7.3. Avogadro.....	54
III.1.7.4. ChemDoodle .....	54
III.2. Docking moléculaire .....	54

---

III.2.1. Les programmes du Docking .....	55
III.2.2. Les outils du Docking moléculaire.....	55
III.2.2.1. Un ligand .....	55
III.2.2.2. Récepteur .....	56
III.2.3. Les types de docking .....	57
III.2.4. Principe de Docking moléculaire .....	58
III.2.5. Stratégie .....	58
III.2.5.1. Le docking Ligand- Protéine .....	59
III.2.5.2. Le docking Protéine- Protéine .....	60
III.2.6. Les algorithmes de recherche .....	60
III.2.6.1. Méthodes systématiques.....	60
III.2.6.2. Méthode stochastique (génétique).....	60
III.2.7. Simulation .....	61
III.2.8. Le Scoring .....	61
III.2.8.1. Fonctions de score .....	61
III.2.9. Les logiciels de docking.....	62
III.2.9.1. AutoDock .....	62
III.2.9.2. Le DOCK .....	62
III.2.9.3. FlexX.....	62
III.2.9.4. GOLD .....	62
III.3. PDB .....	63
III.3.1. Les fichiers PDB .....	63

La Partie Pratique

**Chapitre IV : Calculs/Docking des médicaments  
anti-Covid 19.**

IV.1. Logiciel utilisé .....	66
IV.2. Simulation des interactions protéine-ligand.....	66
IV.2.1. Les interactions électrostatiques .....	66
IV.2.2. Les interactions hydrophobiques.....	67
IV.2.3. Les interactions de Van der Waals .....	67
IV.2.4. Les ponts hydrogène .....	67
IV.3. Présentation du récepteur sélectionné .....	68
IV.4. Présentation des ligands .....	69
IV.4.1. Hydroxychloroquine .....	69
IV.4.2. Remdesivir .....	70
IV.4.3. Azithromycine.....	70
IV.5. Résultats .....	71
IV.5.1. Scoring .....	71
IV.5.1.1. Interaction Hydroxychloroquine- SARS-CoV-19 .....	72
IV.5.1.2. Interaction Remdesivir- SARS-CoV-2 .....	73
IV.5.1.3. Interaction Azithromycine- SARS-CoV-2.....	74
IV.6. Discussion .....	75
IV.6.1. Comparaison des interactions ligand-récepteur .....	75
IV.6.2. Test de fiabilité .....	78
Conclusion Générale .....	80
Références Bibliographiques .....	82



---

# **Introduction générale**

---



La pandémie de COVID-19 est apparue pour la première fois en Chine en décembre 2019, notamment à Wuhan. Le virus s'est propagé rapidement, la gravité de la maladie a commencé à apparaître, et le monde entier s'inquiétait et craignait que l'épidémie ne se propage.

Il s'agit d'une infection respiratoire causée par un coronavirus appelé SARS-CoV-2, qui est susceptible d'avoir émergé en Chine à partir de chauves-souris infectées. Les symptômes de cette maladie sont similaires à ceux de la grippe saisonnière et sont plus graves chez les personnes âgées et les personnes devenues vulnérables en raison de certaines maladies chroniques ou de certains traitements. En moyenne, environ 40 % des adultes infectés sont asymptomatiques. Ce pourcentage est une valeur moyenne, plus élevée chez les enfants et plus faible chez les personnes âgées.

Le coronavirus est un groupe de virus qui peuvent provoquer des maladies telles que le rhume, le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS). Depuis l'annonce de la première épidémie Covid-19, dans la lutte contre le nouveau coronavirus, les médecins utilisent des médicaments développés à l'origine pour traiter d'autres maladies. Bien que certains médicaments se soient avérés efficaces contre les formes graves de maladies et aient été utilisés dans les hôpitaux,

Avec le développement des outils informatiques, la modélisation moléculaire et plus précisément le docking moléculaire (assemblage ou arrimage moléculaire) a rapidement investi le domaine de la recherche en biologie. En pharmacie, la découverte et la mise au point de nouvelles substances médicamenteuses peuvent passer par le criblage de bases de données avec des millions de composés pour une même protéine cible, ce qui ne serait pas réalisable en biologie classique.

Le docking moléculaire est une méthode computationnelle de développement de médicaments sur la base de structure du récepteur, elle permet de prédire l'effet biologique d'un grand nombre de molécules dans un temps raisonnable et de proposer à la fin une série réduite de molécules à synthétiser ou acheter et à tester expérimentalement sur une cible donnée

C'est dans ce contexte général que s'inscrit notre travail. Il concerne l'étude des interactions entre divers ligands (médicaments utilisés pour le traitement de cette pandémie), pour but de mieux comprendre les mécanismes d'action afin de contribuer au développement

de nouveaux inhibiteurs en faisant appel aux approches *in silico* de modélisation des interactions enzyme-inhibiteur par Docking moléculaire.

Le travail de ce mémoire est présenté en quatre chapitres :

Le premier chapitre : Dans lequel nous avons donné un aperçu historique sur les différentes pandémies à travers le monde et une analyse structurale du COVID-19.

-Le deuxième chapitre : Il est consacré pour deux parties :

Partie (A) : Les caractéristiques et le mode d'action des médicaments utilisés.

Partie (B) : Les techniques de fabrication des différents vaccins anti-covid-19

-Le troisième chapitre : Il englobe toutes les principales approches et les différentes méthodes de la modélisation et le docking moléculaire.

-Dans le quatrième chapitre : Nous avons réalisé, analysé et discuté les résultats obtenus des différentes interactions médicament-partie virus étudiée.

-Une Conclusion générale : Tirer une conclusion générale à partir des résultats obtenus au cours de ce travail.



---

# Chapitre I : Généralité sur Le SARS-COV-2

---



## Sommaire

- ✓ Historique des pandémies .....
- ✓ Les coronavirus .....
- ✓ Le Covid-19 (Le SARS-CoV-2) .....
- ✓ Mode d'action .....



Le premier chapitre présente l'histoire des pandémies contient des grandes pestes marqué l'histoire de l'humanité comme le Covid-19, Puis en mentionné les coronavirus Après ainsi détailler sur le Covid-19 et expliquer leur mode d'action dans le corps.

## **I.1. Historique des pandémies**

La pandémie se caractérise par une propagation rapide et un taux de mortalité élevé. Transmises par des virus ou bactéries, ces pandémies ont tué des millions de personnes et marqué l'histoire de l'humanité [1].

On mentionne grandes pandémies qui, tout comme la pandémie de COVID-19 :

### **I.1.1. La peste d'Athènes (-430 à -426 avant J.C)**

La peste d'Athènes est en réalité probablement due à une fièvre typhoïde. Décrite par l'historien Thucydide, lui-même touché par la maladie, la maladie se manifeste par :

- Des fièvres intenses.
- Des diarrhées.
- Des rougeurs et des convulsions.

Elle frappe ensuite l'Égypte et la Libye, puis arrive à Athènes au moment de siège de ville de Sparte, lors de la guerre du Péloponnèse. On estime qu'un tiers de la ville, soit 200.000 habitants, vont périr lors de cette épidémie qui marquera le début du déclin d'Athènes [1].

### **I.1.2. La peste Antonine (165-190)**

On appelle peste antonine l'épidémie pestilentielle qui frappa l'empire romain à la fin de la dynastie antonine, durant les règnes de Marc Aurèle et Commode. Elle doit son surnom « antonine » à la dynastie qui dirigeait alors l'Empire romain: les Antonins [2], elle aurait causé 10 millions de morts, affaiblissant considérablement la population romaine. La variole, causée par un virus et caractérisée par :

- Des croûtes rougeâtres.
- Des diarrhées et vomissements [1].

### **I.1.3. La peste noire (1347-1352)**

La grande peste, est une pandémie de peste qui a fait environ 25 millions de morts en Europe, C'est-à-dire entre 30 et 50 % de la population européenne (environ un européen sur trois) [3].

Il n'y a qu'un seul type de peste, mais la maladie peut prendre 3 formes différentes, soit la peste :

Bubonique ; Septicémique ; Pulmonaire [4].

**I.1.3.1. Peste bubonique :**

Elle est la forme la plus courante. Elle résulte de la morsure d'une puce infectée.

Les symptômes:

- La fièvre et les frissons
- Les maux de tête et les courbatures [4].

**I.1.3.2. Peste septicémique**

Peut se produire lorsque l'infection est transmise par le sang. Elle entraîne des symptômes généraux comme :

- La fièvre.
- Le noircissement de la peau, en particulier sur : (Les orteils, Les doigts, Le nez) [4].

**I.1.3.3. Peste pulmonaire**

La peste pulmonaire est la forme la plus grave de la maladie, Parmi les symptômes de la peste pulmonaire, on trouve :

- La toux ,la faiblesse.
- Des douleurs thoraciques.
- Une forte fièvre.
- L'essoufflement [4].

**I.1.4. La grippe espagnole ou H1N1 (1918 - 1919)**

La grippe espagnole de 1918 était une épidémie de virus H1N1 qui a infecté environ 500 millions de personnes, soit un tiers de la population mondiale. La pandémie a fait plus de 50 millions de victimes dans le monde [5].

Les symptômes de la première vague de grippe espagnole ont été des symptômes de grippe saisonnière :

- Courbature.
- Fièvre.
- Maux de tête.
- Grande fatigue.
- Toux.
- Crachats.
- Difficultés à respirer [6].

**I.1.5. La grippe asiatique (1956-1957)**

Liée au virus influenza H2N2, la grippe de 1956 est la deuxième pandémie grippale la plus mortelle après celle de 1918. Elle causera deux à trois millions de morts dans le monde,

dont 100.000 dans l'Hexagone, soit 20 fois plus qu'une grippe saisonnière classique. Partie de Chine (d'où son nom), le virus gagne Hong Kong, Singapour et Bornéo, puis l'Australie et l'Amérique du Nord avant de frapper l'Europe et l'Afrique. IL va muter quelques années plus tard en H3N2 pour provoquer une nouvelle pandémie en 1968-1969, surnommée « grippe de Hong-Kong ». Cette dernière marquera les débuts des premiers vaccins antigrippaux efficaces[1].

Les symptômes:

- Une fièvre élevée (au-dessus de 39°C).
- Des maux de tête importants.
- Toux sèche.
- Des maux de gorge.
- Un rhume.
- Des nausées et vomissements, surtout chez les enfants.
- Une perte d'appétit [7].

#### **I.1.6. Le SRAS**

Il signifie Syndrome Respiratoire Aigu Sévère. C'est une maladie respiratoire contagieuse, potentiellement mortelle et d'apparition récente. Elle a été identifiée au Viêt Nam le 28 février 2003 par un médecin épidémiologiste Carlo Urbani [8].

Le SRAS est apparu en Chine, dans la province de Guangdong, en novembre 2002 puis s'est largement répandu dans le monde entier via les transports aériens internationaux, jusqu'en 2003. Le virus à l'origine du SRAS se transmet par voie aérienne : il se propage par contact direct avec des gouttelettes de sécrétions respiratoires de personnes infectées [8].

Les symptômes:

- Une forte fièvre de plus de 38°C.
- Des frissons.
- Des douleurs musculaires.
- Des maux de tête.
- Un malaise général.
- Parfois des diarrhées [8].

### **I.1.7. Le MERS**

Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) est un nouveau coronavirus qui a été détecté pour la première fois chez un patient en Arabie saoudite en septembre 2012[9].

La majorité des cas de MERS chez l'homme sont dus une transmission interhumaine. Ils surviennent lors de contacts étroits avec la personne malade, par le biais des sécrétions respiratoires [10].

Les symptômes communs sont les suivants :

- Une maladie respiratoire.
- La fièvre.
- La toux et une insuffisance et des difficultés respiratoires.
- La diarrhée, est fréquente pour la plupart des patients [9].

### **I.1.8. Ebola (2014 - 2016)**

Le virus Ebola est un virus de la famille filovirus découvert en 1976 en Afrique centrale. En 2014, ce virus peu connu et pour lequel il n'existait aucun traitement homologué, s'est propagé en Afrique de l'Ouest. L'épidémie a alors ravagé la Guinée, la Sierra Leone et le Libéria [11]. Il se transmet entre les humains par contact direct avec le sang et avec des liquides biologiques de personnes infectées, ou par contacts indirects d'environnements contaminés par ces liquides [12].

Les symptômes:

- Fièvre supérieure à 38°C.
- Une faiblesse intense.
- Des douleurs musculaires.
- Des maux de tête, vomissements, de diarrhées et d'éruptions cutanées [12].

### **I.1.9. Le Covid-19 (2019- Aujourd'hui)**

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus (CoV), Il a été identifié pour la première fois à Wuhan en Chine, en décembre 2019 [13].

Plusieurs coronavirus sont déjà connus pour être capables d'infecter les humains : trois coronavirus saisonniers responsables de symptômes hivernaux sans gravité (rhumes), le SARS-CoV responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le MERS-CoV

responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère, Alors que l'épidémie liée au coronavirus SARS-CoV-2 s'est propagée dans le monde [13].

Les symptômes:

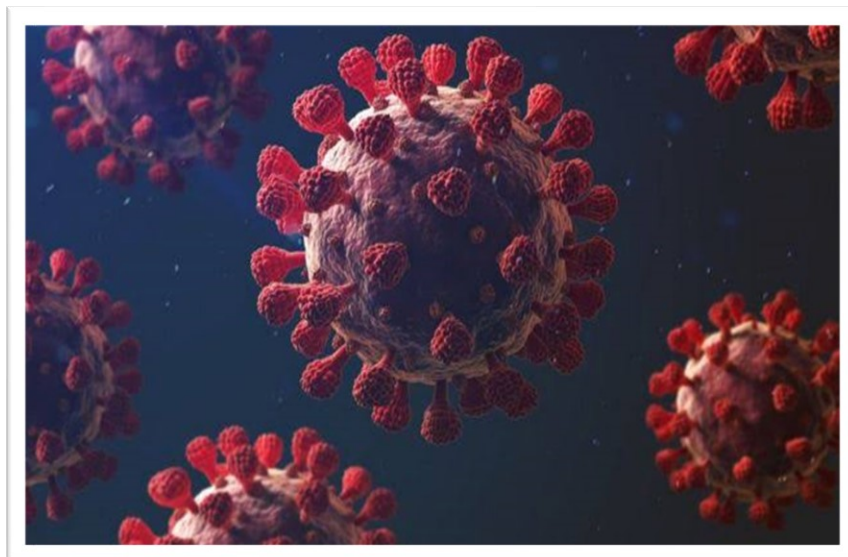
- Fièvre et toux.
- Douleurs musculaire (myalgies).
- Maux de tête (céphalées).
- Maux de gorge, congestion nasale, nausées.
- Vomissements, diarrhées [13].

## II.2. Covid-19

### II.2.1. Les coronavirus

Les coronavirus forment une famille de virus variés (Coronaviridae) qui peuvent infecter aussi bien l'homme que l'animal [14].

Les coronavirus ont été identifiés pour la première fois chez l'humain dans les années 1960. Il s'agit de virus causant des maladies émergentes, c'est-à-dire des infections nouvelles dues à des modifications ou à des mutations du virus. Les coronavirus humains causent principalement des infections respiratoires, allant du rhume sans gravité à des pneumopathies sévères parfois létales. Ils peuvent aussi s'accompagner de troubles digestifs tels que des gastro-entérites [14].



**Figure I-01** : Coronavirus MERS en 3D

### II.2.2. Les types de coronavirus

Il existe quatre sous-groupes principaux de coronavirus, appelés alpha, bêta, gamma et delta. Et sept formes différentes dont quatre communes (moins graves que les autres):

- 229E (alpha coronavirus).
- NL63 (alpha coronavirus).
- OC43 (bêta-coronavirus).
- HKU1 (bêta-coronavirus) [14].

Et trois plus graves :

- SARS-CoV (le bêta-coronavirus qui cause le Syndrome respiratoire aigu sévère, ou SRAS, identifié en Chine en 2002).

- MERS-CoV (le coronavirus bêta qui provoque le syndrome respiratoire du Moyen-Orient, ou MERS découvert en 2012 en Arabie Saoudite).

- Sars-SoV-2 ou Covid-19 est pour la première fois identifié en Chine (Wuhan) en décembre 2019. Ce coronavirus a beaucoup de similitudes avec celui du SRAS (origine animale, identique génétiquement à 80%, responsable d'infections pulmonaires) [14].

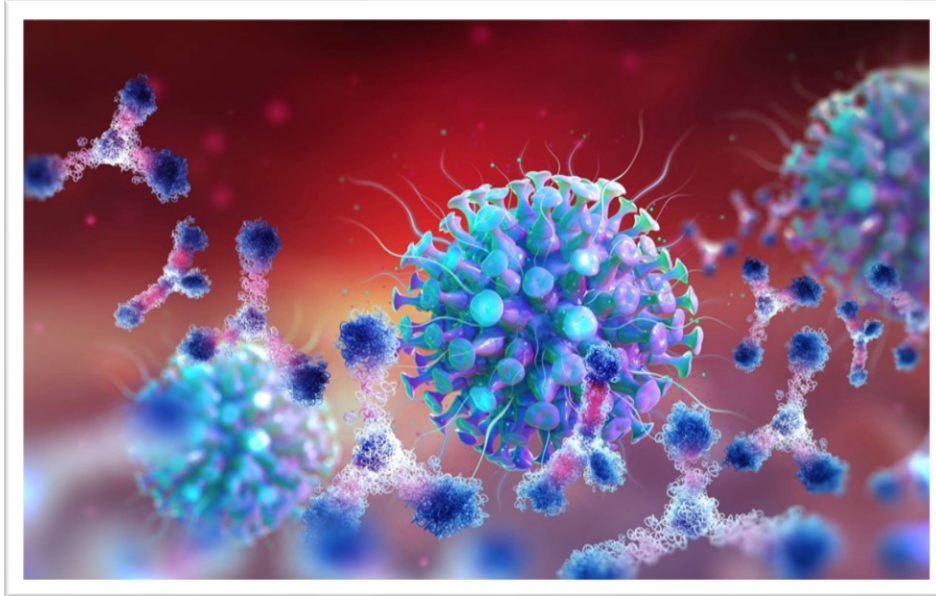


**Figure I-02** : Les types de Covid-19

### II.2.3. Le Covid-19(Le SARS-CoV-2)

Covid-19 est le nom donné par l'OMS le 11 février 2020 à une nouvelle maladie infectieuse respiratoire apparue en 31 décembre 2019, en Chine, en Wuhan et causée par le coronavirus SARS-CoV-2 [15].

- "Co" pour "corona".
- "vi" pour "virus".
- "D" pour " disease" ("maladie" en anglais).
- 19 pour l'année de son apparition : 2019[15].



**Figure I-03 :** Corona virus.

Les symptômes généraux de la COVID-19 sont :

- La fatigue, la fièvre, la toux et les difficultés à respirer.
- Courbatures ou mal de dos.
- Mal de gorge, écoulement nasal.
- Éventuellement nausées, vomissements ou diarrhée.
- La perte soudaine et temporaire de l'odorat (anosmie) et du goût (agueusie) [16].

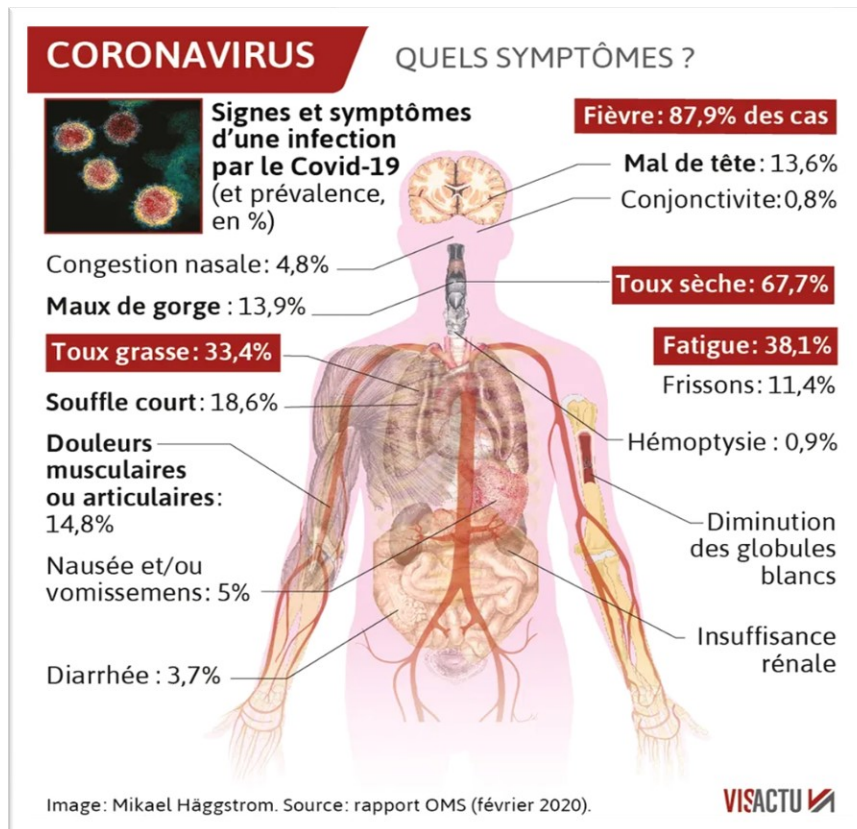


Figure I-04 : Signes et symptômes de l'infection de Covid-19

#### I.2.4. Paramètres de Le SARS-CoV-2

Plusieurs caractéristiques de cette infection virale ont contribué au développement d'une pandémie. Ces paramètres sont rappelés au **tableau I-1**[17].

Tableau I.1: Carte d'identité du Sars-CoV-2

Paramètres	SARS-CoV-2
Famille	Coronaviridae
Genre	Bêta-coronavirus
Type	ARN simple brin de polarité positive, enveloppé
R0 (jour)	2 à 3
Taux d'attaque	Élevé ~ 20 %
Morbidité	10 %
Mortalité	1 % à 2 %

**R0 : nombre d'individus.**

Le taux de reproduction de base ou  $R_0$  correspondant au nombre d'individus infectés par un cas index infecté en est un élément majeur. Lorsque le  $R_0$  est inférieur à 1, il n'existe pas de risque d'épidémie. Le  $R_0$  du SARS-CoV-2 est estimé entre 2 et 3 [17].

### I.2.5. Modes de Transmission

Les coronavirus se transmettent d'homme à homme lors de contacts rapprochés dans un espace confiné à moins d'un mètre et/ou pendant plus de 15 minutes [18].

Le SARS-CoV-2 se transmet depuis une personne infectée vers une personne non infectée par deux voies principales [19].

Il existe deux modes de transmission :

- Par voie aérienne : les postillons propagés lors d'une toux, d'un éternuement ou d'une discussion [18].
- Par contact physique : comme une poignée de main ou un baiser. Ou par de biais de surfaces contaminées (poignées de porte, claviers...) [18].

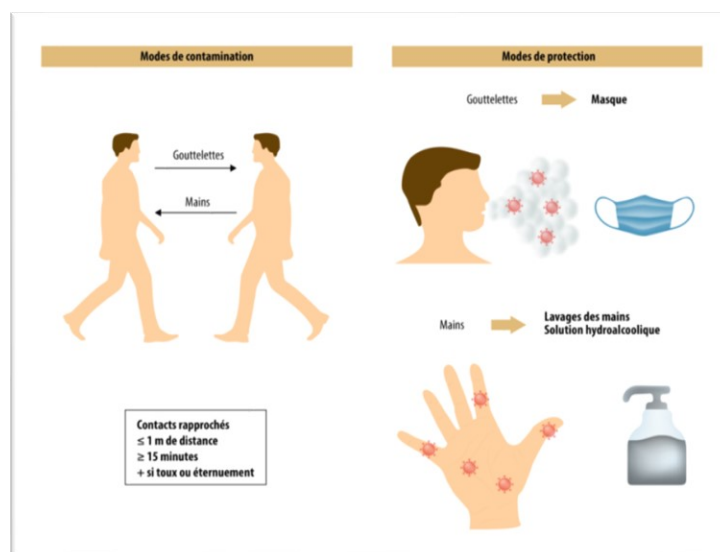


Figure I-05 : mode de transmission de Covid- 29

### I.2.6. L'infection dans le corps

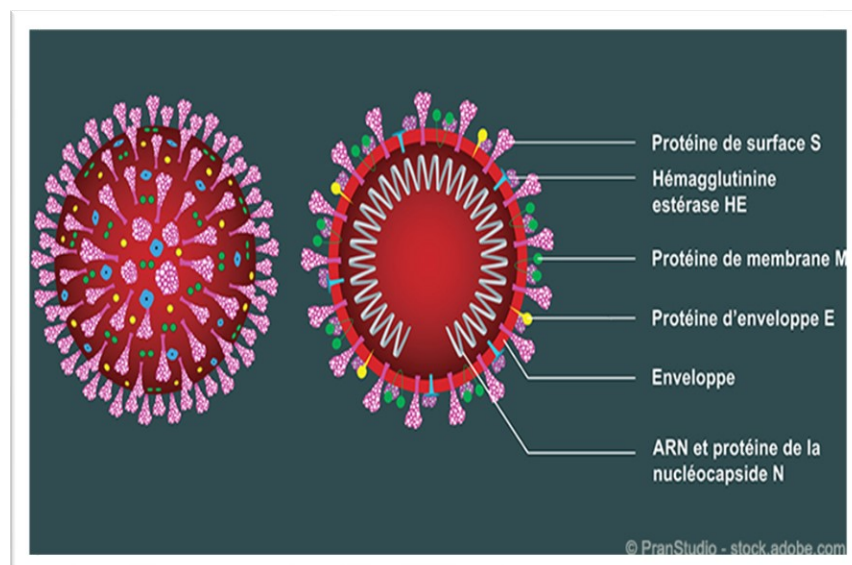
Il se déroule en moyenne 5 à 8 jours entre l'infection par le virus et la possibilité de le transmettre à un tiers, que l'on développe des symptômes ou non. Le risque de transmission est maximal à l'apparition de ces symptômes (lorsqu'on en a), mais il débute en moyenne 2 à 3 jours avant. Ce risque diminue ensuite progressivement à partir du 7e jour suivant l'apparition des symptômes. IL devient limité au-delà de 10 jours et exceptionnel après 14

jours. Ces durées ne sont que des moyennes et peuvent varier selon la lignée du virus considéré : globalement, plus les symptômes sont sévères et persistent, plus la possibilité de transmettre le virus se prolonge [18].

### I.2.7. Structure de SARS-COV 2

Le virion de SARS-CoV-2 comporte de l'intérieur de la particule vers l'extérieur : le génome constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, directement traduisible en protéines, entouré d'une capsidie de type hélicoïdale formée de protéine N, une matrice formée de protéine M puis une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées la glycoprotéine S (Spike), la petite protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine-estérase (HE) (figure 6) [20].

La protéine S contient deux sous-unités, S1 et S2. Dans la sous-unité S1, se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor-binding-Domain) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor-binding motif). La sous-unité S2 contient notamment le peptide de fusion. Cette protéine S induit la production d'anticorps neutralisants par le sujet infecté [21].



**Figure I-06** : Structure du SARS-CoV-2

### I.3. Mode d'action

Le virus Corona tire son nom des protéines S de pointe à sa surface (Spike), qui ressemblent à une couronne. Sur sa tête est une couronne. Cette protéine est essentielle à l'activité du virus, car elle l'utilise pour pénétrer dans la cellule qu'elle attaque. En raison de

changements dans la structure de la protéine, le virus cache ou révèle des zones qui sont liées à la cellule dans laquelle il pénètre et s'adapte ainsi pour infecter différentes cellules [22].

Via sa protéine S, le Sars-Cov-2 peut se lier à plusieurs récepteurs pour infecter les cellules :

- ACE2 : l'enzyme de conversion de L'angiotensine 2, a été le premier récepteur cellulaire identifié pour le Sars-cov-2, dans la mesure où ce récepteur était le plus connu du Sars-Cov1 [23,24].

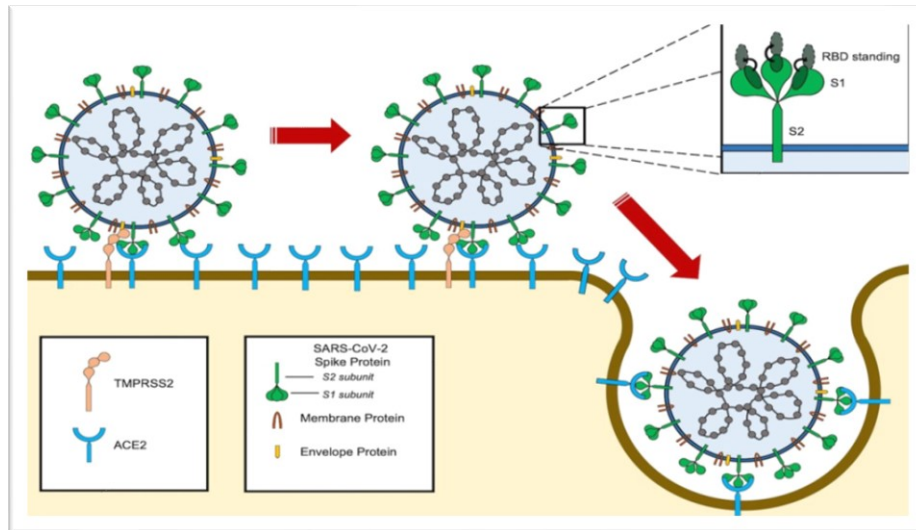
- CD147 : Appelé également la basigine, le récepteur CD147 est une hypothétique voie d'infection des cellules par le Sars-Cov-2, il est une protéine transmembranaire de la superfamille des immunoglobulines, CD147 un récepteur à la surface des globules rouges[25,26,27].

Les récepteurs hôtes ACE2 et CD147 du SRAS-CoV-2 sont présents sur la membrane des cellules, Le SRAS-CoV-2 utilise l'enzyme 2 (ACE2) convertissant l'angiotensine comme récepteur pour pénétrer dans les cellules hôtes. ACE2 est présent dans de nombreux tissus tels que le cœur, la cornée, le côlon et le poumon. CD147 ou Basigin (BSG) a été identifié comme récepteur hôte supplémentaire potentiel pour l'entrée virale [28].

### **I.3.1. Les principales étapes**

#### **I.3.1.1. Entrée du virus dans une cellule**

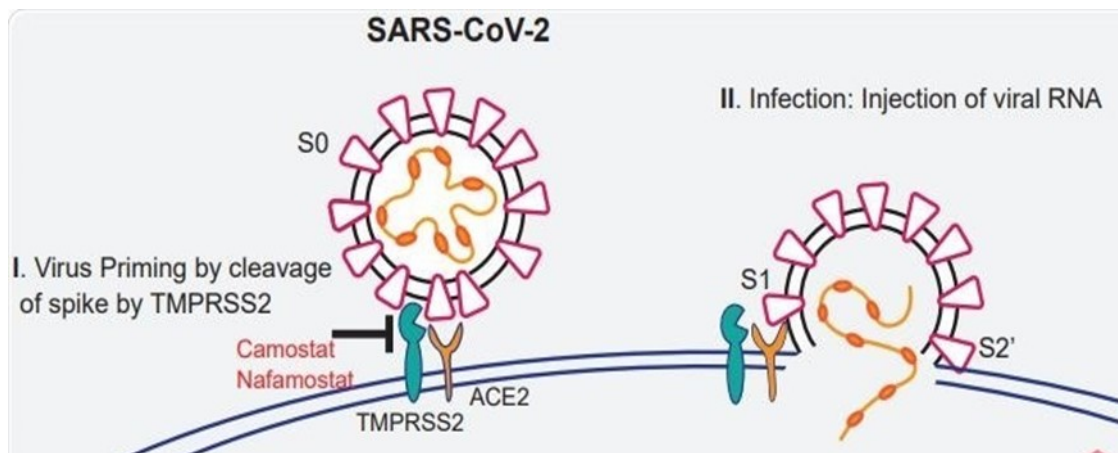
Le virus pénètre dans le corps par le nez, la bouche et les yeux, et est associé, à l'aide de protéines à pointes (protéine S) avec des cellules respiratoires. La protéine Spike se compose de deux composés : S1, qui contient une zone qui détermine les récepteurs ACE2 à la surface de la cellule infectée, et S2, qui contient une zone qui aide le virus à pénétrer dans la cellule en fusionnant la membrane environnante avec la membrane cellulaire infectée. Après que S1 fait son travail et est associé au futur ACE2, la protéine Spike est coupée, de sorte que la zone S2 qui intègre la membrane virale avec la membrane cellulaire infectée est détectée [22].



**Figure I-07 :** Entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

### I.3.1.2. Libération du matériel génétique du virus dans la cellule

Contrairement à un virus de la grippe typique qui se déplace vers le noyau une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le SRAS-CoV-2 libère son ARN de sens positif dans le cytoplasme de la cellule hôte. [29].



**Figure I-08 :** Libération du matériel génétique du virus dans la cellule



---

## Chapitre II : Mode d'action des médicaments anti-Covid -19.

---



### Sommaire

- ✓ Les médicaments les utilisés contre Covid-19.....
- ✓ Les différents types de vaccins contre la Covid-19 .....
- ✓ La liste de vaccin Covid-19 les plus utilisées .....
- ✓ La différence entre les vaccins contre la Covid-19.....

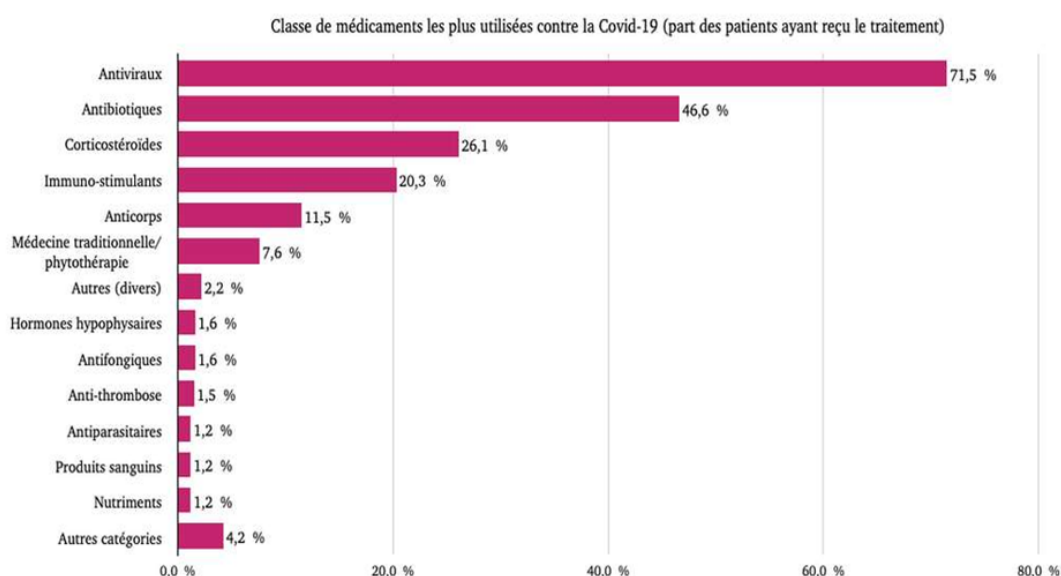


Le deuxième chapitre présente Les médicaments les utilisés contre Covid contient différentes molécules avec mentionner leur mécanisme contre Covid-19, Puis explique les vaccins. Après ainsi détailler sur La liste de vaccines le plus utilisées contre SARS-COV-2 et la différence entre elles.

## II.1. Les médicaments anti-Covid 19

### II.1.1. Groupes de médicaments

Le traitement le plus couramment utilisé contre le Covid-19 est les antiviraux sont le type de traitement le plus utilisé : 71,5 % des patients en ont reçu, ensuite les antibiotiques (46,6 %) puis les corticostéroïdes (26,1 %), comme la méthylprednisolone [30].



**Figure II- 01 :** Les classes de médicaments les plus utilisées contre le Covid-19

Il y a trois groupes de médicaments sont testés pour leur efficacité contre le niveau coronavirus [31].

#### II.1.1.1. Les médicaments antiviraux

Sont conçus pour bloquer la reproduction des virus ou les empêcher de pénétrer dans les cellules pulmonaires. Les médicaments antiviraux ont été développés, par exemple, pour la grippe, pour l'hépatite C, mais aussi pour le VIH, Ebola et surtout pour les deux maladies SRAS ou MERS, qui sont également causées par les coronavirus [31].

Des médicaments antipaludiques bien connus, dont l'efficacité contre les virus n'a été découverte que récemment, sont également en cours de test [31].

#### II.1.1.2. Les immunomodulateurs

Sont conçus pour limiter les réactions de défense de l'organisme de manière à ce que le système immunitaire ne réagisse pas de manière excessive et ne cause pas de dommages supplémentaires à l'organisme mettant ainsi la vie en danger. Ces modulateurs immunitaires

ont été développés par exemple, pour le traitement de l'arthrite ou des maladies inflammatoires de l'intestin [31].

### II.1.1.3. Les médicaments destinés à protéger les poumons

Sont conçus pour éviter que les poumons ne fournissent pas suffisamment d'oxygène au sang. Ces médicaments ont été développés, par exemple, pour traiter la fibrose pulmonaire idiopathique, souvent mortelle. Au cours de cette maladie, la prolifération anormale du tissu conjonctif entre les alvéoles et les vaisseaux sanguins environnants entraîne une rigidification des poumons.

La respiration devient superficielle et rapide avec comme conséquences, l'essoufflement et la toux sèche [31].

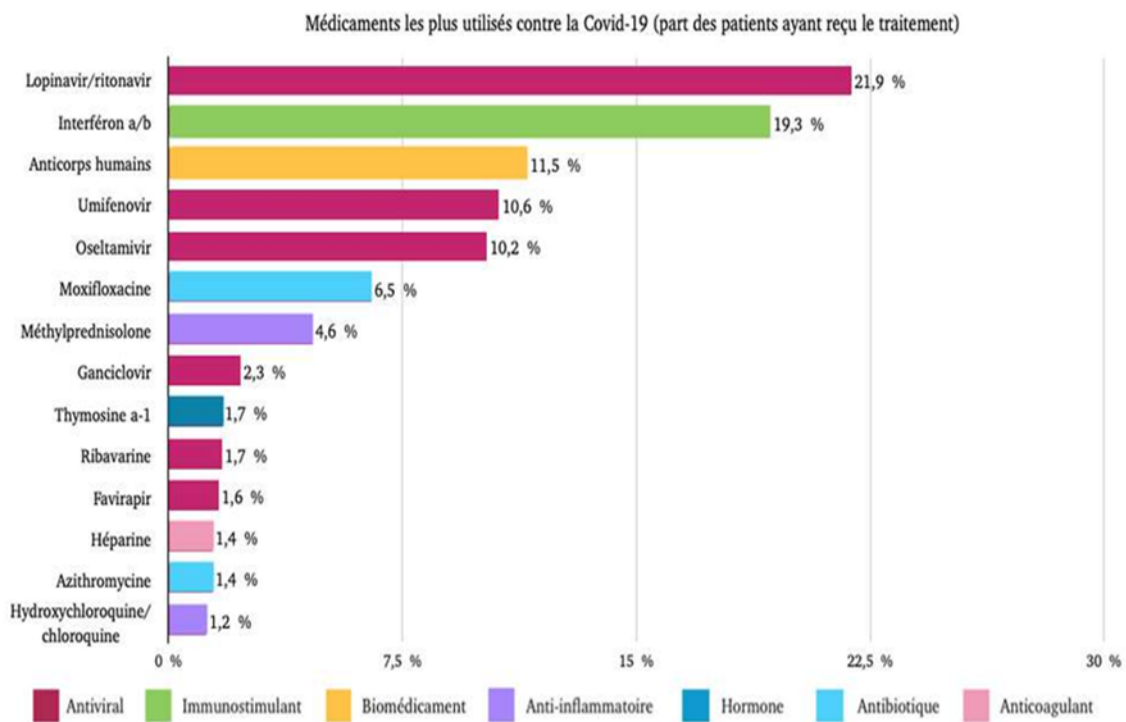
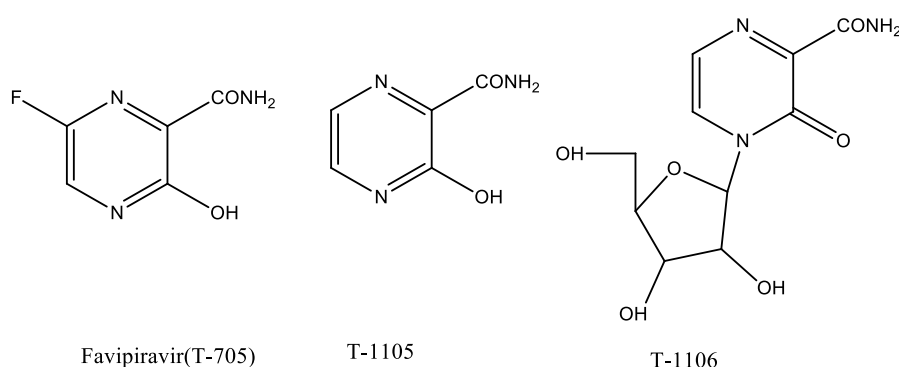


Figure II-02 : Les médicaments les plus fréquemment utilisés contre le Covid-19

## II.2. Les médicaments utilisés contre Covid-19

### II.2.1. Favipiravir

Le favipiravir, également appelé T-705 ou Avigan serait efficace contre divers virus à ARN est un antiviral dérivé de la pyrazine utilisé contre les virus à ARN, cet antiviral utilisé notamment avec succès pour lutter contre Ebola, a fait l'objet d'essais cliniques sur 200 patients chinois dans les hôpitaux de Wuhan et de Shenzhen. Il permettrait de réduire la durée de la maladie à 4 jours (contre 11 en général) et de réduire les symptômes de pneumonie[32,33].



**Figure II-03** : structures de Favipiravir

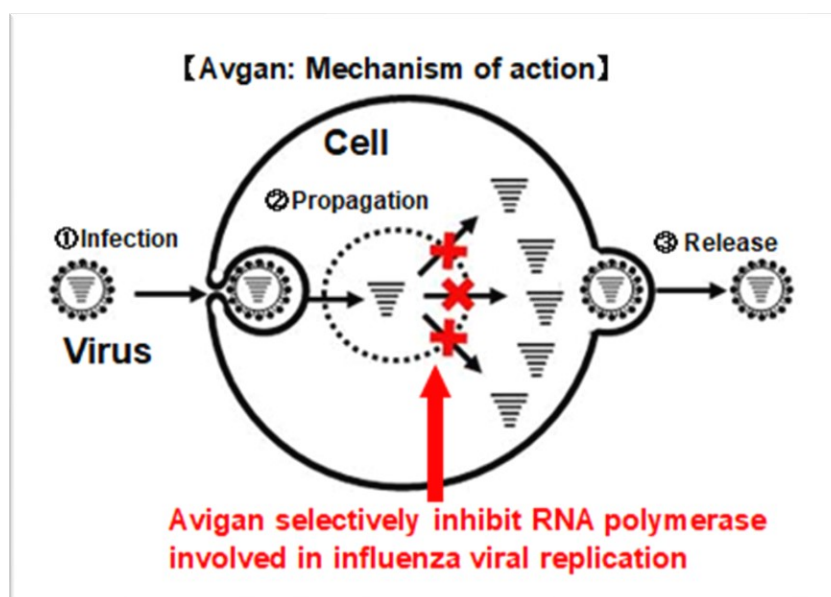
#### II.2.1.1. Mécanisme

Le Sars-Cov-2 est une beta coronavirus à ARN monocaténaire, les cibles potentielles sont certaines protéines non structurales comme la protéase, l'ARN polymérase ARN dépendant (RdRp) et l'hélicase [34]. Le favipiravir est un inhibiteur de l'ARN polymérase virale dépendante de l'ARN, cette molécule aurait une action sélective sur les ARN polymérases des virus et non sur celles des hôtes et il n'aurait pas d'action sur les virus à ADN [35].

Dans le tissu, la molécule subit phosphore-ribosylation au favipiravir-RTP, qui est la forme active de ce médicament .il exerce son effet antiviral à travers les mécanismes suivants :

- Cette molécule agit comme substrat pour les enzymes ARN-polymérase (RdRp), qui est confondue par l'enzyme comme un nucléotide purin, inhibant ainsi son activité conduisant à l'arrêt de la synthèse des protéines virales (**figure II-04**) [36].

- Il est incorporé dans le brin d'ARN viral, empêchant une extension supplémentaire. Ce mécanisme d'action, ainsi que la préservation du domaine catalytique de l'enzyme RdRp à travers divers virus ARN, explique le large spectre d'activité de ce médicament [36].



**Figure II-04 :** Mécanisme d'action de favipiravir

### II.2.1.2. Efficacité

Une première étude effectuée en chine, à montre que le favipiravir pourrait permettre de réduire la durée de guérison du Covid-19 de 11 à 4 jours pour les patients faiblement touchés [8]. Des résultats préliminaires encourageants ont été rapportés chez 340 patients Covid-19 à Wuhan et Shenzhen, la période fébrile a été raccourcie, à 2,5 contre 4,2 jours dans le groupe contrôles [34].

Un premier essai randomisé en ouvert a été publié et réalisé dans trois hôpitaux de chine, comparant l'arbidol et le favipiravir chez 236 patients atteints de pneumonie au Covid-19, le critère de jugement principal était le taux de récupération clinique sur 7 jours (récupération de la fièvre, de la fréquence respiratoire, de la saturation en oxygène et du soulagement de la toux) chez les patients Covid-19 , le taux de récupération étaient de 56 % avec l'arbidol et 71 % avec le favipiravir avec une bonne tolérance clinique [34].

### II.2.1.3. Effets secondaires

- Des chocs anaphylactiques (réactions allergiques grave pouvant engager le pronostic vital).
- La pneumonie.

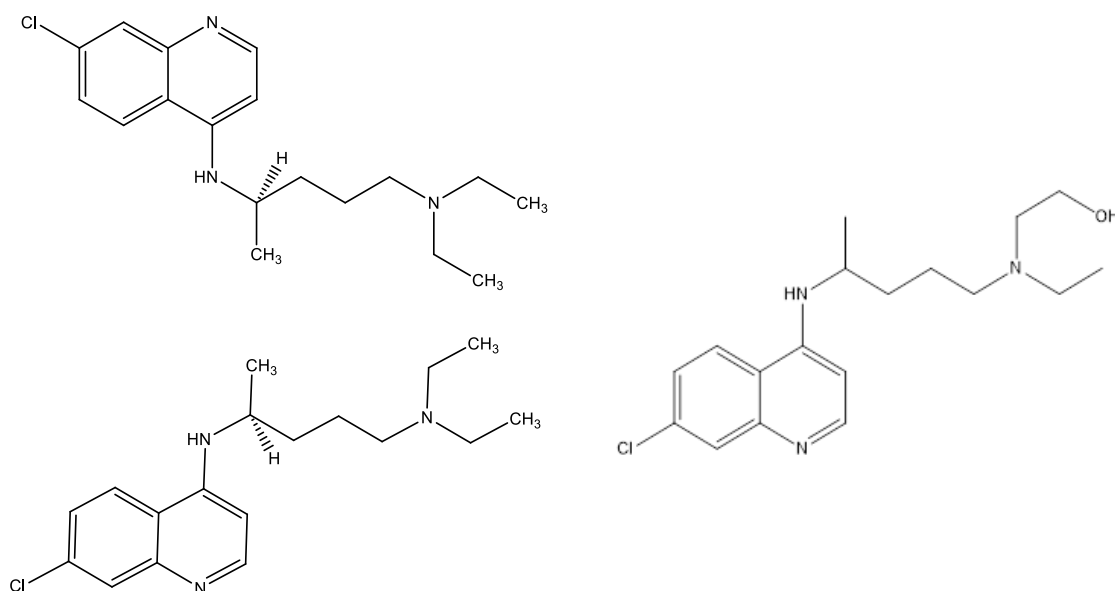
- Contre-indications concernant les femmes enceintes du fait possible malformations du fœtus et semble également fonctionner moins bien lorsque le virus s'est déjà multiplié[38].

### II.2.2. La chloroquine et l'hydroxychloroquine

La chloroquine (CQ) et l'hydroxychloroquine (HCQ) sont deux anti-malariques de la classe des amino4-quinoléines [39].

La chloroquine (CQ) est utilisée comme médicament pour prévenir et traiter le paludisme ; elle existe aussi sous forme dérivée [40].

Le Plaquenil, seule spécialité pharmaceutique comportant de l'hydroxychloroquine, est un dérivé de la chloroquine. Il est considéré comme deux à trois fois moins toxique et mieux toléré que la chloroquine [40].



**Figure II-05 :** Structure de chloroquine et de Hydroxychloroquine

#### II.2.2.1. Mécanisme

La HCQ peut inhiber le SRAS-CoV-2 en ayant un impact sur les étapes d'entrée et de post-entrée virale (**Figure II-07**). En inhibant la glycosylation, il affecte la synthèse des fragments d'acide sialique de l'ACE2 et la glycosylation terminale de la protéine S, réduisant ainsi l'interaction entre l'ACE2 et la protéine S. Des analyses *in silico* ont révélé que, comme pour les autres coronavirus, l'extrémité N-terminale de la protéine S est constituée d'un domaine de liaison aux gangliosides. Ce domaine se lie aux résidus d'acide sialique liés aux récepteurs de surface cellulaire du ganglioside GM1, facilitant la liaison à l'ACE-2. HCQ se lie à ces gangliosides avec une haute affinité, inhibant ainsi davantage l'entrée du SRAS-CoV-

2. Étant une base faible, le HCQ se concentre dans les lysosomes et les endosomes acides. En augmentant le pH endosomal, il inhibe la maturation endosomale et la fusion des membranes virales et endolysosomales. De plus, par le même mécanisme, il diminue l'activité des cathepsines endolysosomales. L'action immunomodulatrice de l'HCQ jouerait également un rôle : l'HCQ inhibe l'expression du CMH de classe II, la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et le TNF-alpha et inhibe les voies de signalisation TLR. Cette action anti-inflammatoire peut contrer la tempête de cytokines responsable des COVID-19 sévères et réduire la gravité de l'infection [41].

L'hydroxychloroquine bloque l'entrée du SRAS-CoV-2 en se liant aux gangliosides GM1 présents sur la membrane cellulaire, empêchant l'interaction du domaine N-terminal de la protéine Spike du virus avec ceux-ci. De plus, en inhibant la synthèse des fragments d'acide sialique sur le récepteur ACE-2, elle réduit la liaison du virus à son récepteur cible. L'hydroxychloroquine se concentre à l'intérieur des endosomes et des lysosomes de la cellule. En raison de leur nature basique, ils diminuent le pH à l'intérieur des endosomes, empêchant ainsi la maturation des endosomes précoces en endolysosomes et empêchant l'activité des cathepsines B et L [41].

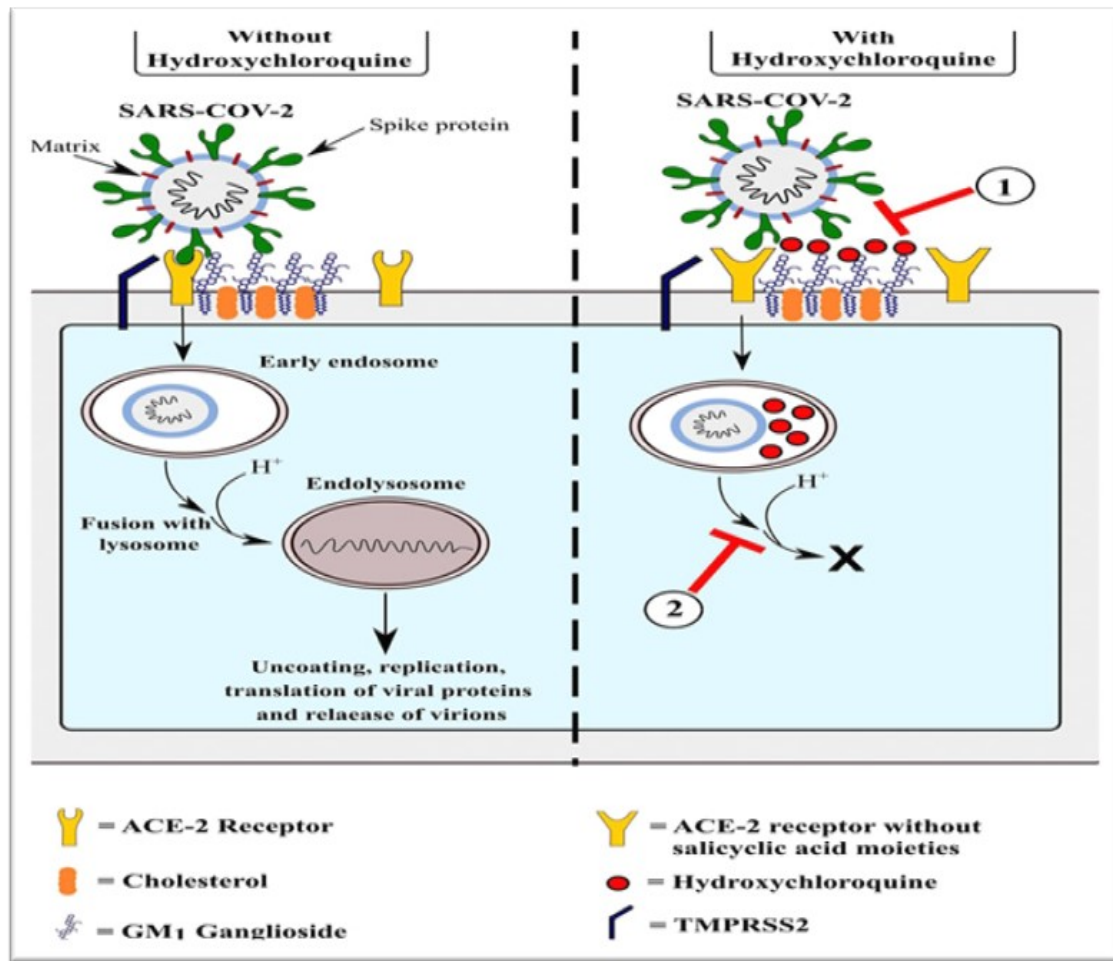


Figure II-06 : mécanisme d'action d'hydroxychloroquine

### II.2.2.2. Efficacité

Il existe un besoin de traitement efficace de l'infection par le coronavirus 2019 (COVID-19). L'hydroxychloroquine (HCQ), associée ou non à l'azithromycine (AZ), s'est avérée efficace dans le traitement du COVID-19 dans certaines études [42,43].

On a trouvé un total de 43 rapports qui examinaient le traitement par HCQ pour les patients atteints de COVID-19. Vingt-cinq d'entre eux ont fait état d'une efficacité clinique positive de l'administration d'HCQ aux patients atteints de COVID-19 ; 15 n'ont montré aucune amélioration avec HCQ et trois ont montré des résultats cliniques plus mauvais chez les patients ayant reçu HCQ [44].

Certaines études ont fourni de l'HCQ seul, d'autres ont inclus l'ajout d'AZ et/ou de zinc. Aucune différence de résultat n'a été observée avec l'ajout d'AZ, bien que toutes les études ambulatoires qui ont fourni de l'AZ aient eu des résultats positifs. Les effets indésirables qui ont été considérés comme probablement dus au traitement par HCQ n'ont pas mis la vie en danger [44].

L'HCQ s'est avéré avoir une efficacité clinique constante contre le COVID-19 lorsqu'il est administré tôt dans le cadre d'une consultation externe ; en général, il semble être plus efficace lorsqu'il est administré tôt. Dans l'ensemble, HCQ est efficace contre le COVID-19. Il a également été démontré que le HCQ est sûr pour le traitement du COVID-19 lorsqu'il est utilisé de manière responsable [44].

### II.2.2.3. Effets secondaires

L'utilisation de CQ/HCQ chez les patients atteints de COVID-19 est due à ses propriétés immunomodulatrices et antivirales, mais il manque malheureusement encore la preuve de leur efficacité. L'utilisation du HCQ s'accompagne d'une série d'effets indésirables qui ne peuvent être ignorés [45].

Les effets secondaires les plus courants de la CQ/HCQ sont :

- Les troubles gastro-intestinaux (GI) ainsi que les nausées et les vomissements, la dysgénésie.
- D'éruptions cutanées, de démangeaisons.
- Maux de tête [45].
- Troubles psychologiques : troubles du sommeil, anxiété, confusion.
- Troubles de la vision : vue floue, problème d'accommodation.
- Troubles de l'audition : acouphène ou surdité [46].

### II.2.3. Lopinavir/Ritonavir

Ce médicament est un antirétroviral actif sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [47].

Le produit combiné lopinavir/ritonavir, commercialisé sous le nom de marque Kaletra, est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les enfants âgés de  $\geq 14$  jours [48].

La combinaison Lopinavir/Ritonavir a été efficace contre le CoV-SRMO dans des études antérieures sur des animaux de laboratoire [49], Compte tenu de cela, la combinaison a récemment été essayée dans le traitement du SRAS-Cov-2 [50].

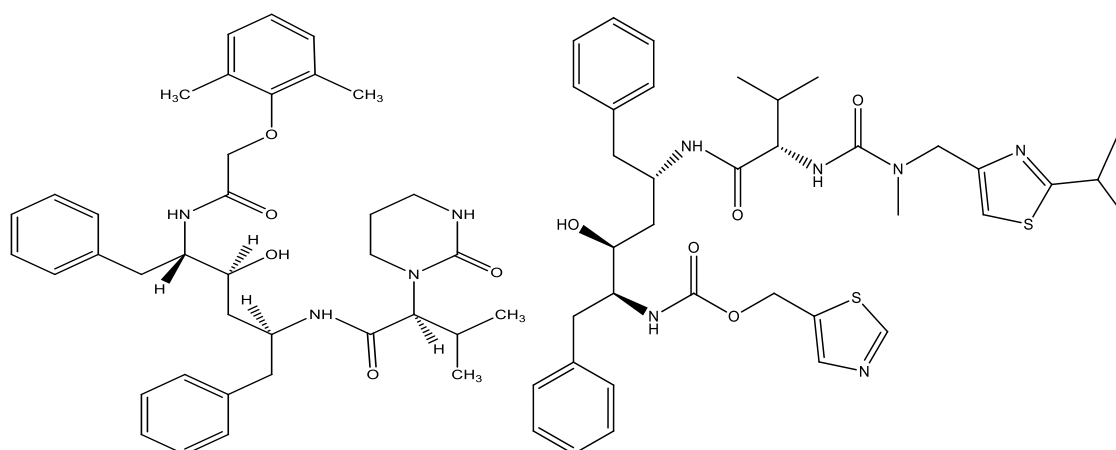


Figure II. 07 : Structure du Lopinavir et Ritonavir

### II.2.3.1. Mécanisme

Le virus SRAS-COV-2 est une beta corona virus à ARN monocaténaire, similaire au SRAS-COV et au MERS-COV. Ces virus pénètrent dans les cellules hôtes et se répliquent, produisant des brins qui contiennent plusieurs copies de matériel génétique viral (ARN-Acide ribonucléique) [51].

Les brins de matériel génétique s'accumulent à la périphérie de la cellule, prêts à être clivés, conditionnés et préparés pour être libérés de la cellule hôte « l'enzyme 3-chymotrypsine-like protéase (3CLP) joue un rôle crucial dans le traitement de l'ARN viral. Comme le Lopinavir/Ritonavir est un inhibiteur de protéase, il peut inhiber l'action de la 3CLP, perturbant ainsi le processus de répllication virale et de libération des cellules hôtes. Des données récentes suggèrent que le lopinavir a une activité antivirale contre le SARS-COV-2 in vitro [51].

Le lopinavir/r est censé inhiber la protéase de type 3-chymotrypsine des coronavirus. Pour atteindre des taux plasmatiques appropriés, il doit être renforcé par un autre IP du VIH appelé ritonavir [52].

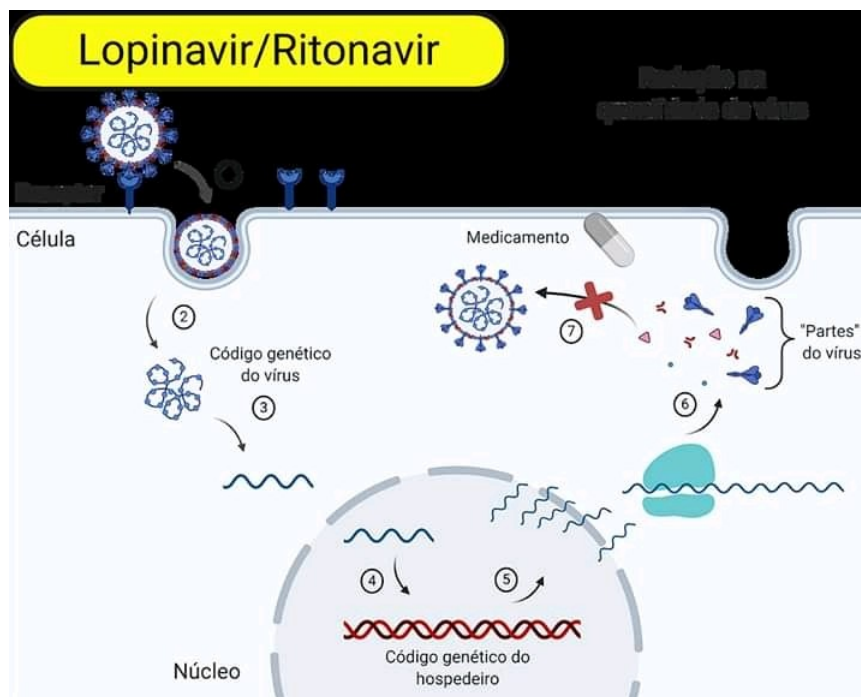


Figure II.08 : Mécanisme de lopinavir/Ritonavir contre le Covid-19

### II.2.3.2. Efficacité

Pour statuer sur l'association lopinavir-ritonavir (commercialisée sous le nom de Kaletra), les chercheurs britanniques l'ont administrée à 1.616 patients et ont comparé avec 3.424 autres, sur la période allant du 19 mars au 29 juin.

Il y'avait pas de différence significative sur la mortalité au bout de 28 jours (23% des patients qui recevaient le traitement contre 22% de ceux qui ne le recevaient pas). L'association lopinavir-ritonavir ne permet pas non plus de réduire les risques d'être placé sous ventilation artificielle, ni de raccourcir la durée d'hospitalisation [53].

### II.2.3.3. Effets Indésirables

- Très fréquents (plus de 10 % des cas) :

Diarrhées, nausées, infection respiratoire [54].

- Fréquent (1 à 10 % des cas) :

Nausées, vomissements, douleurs abdominales pouvant être le signe d'une inflammation du pancréas ; hypertension artérielle, diabète, perte de poids, anxiété, étourdissements, insomnie

- Peu fréquents (moins de 1 % des cas) :

Rêves anormaux, perte ou altération du goût, chute de cheveux, Fréquence indéterminée : jaunisse, éruption cutanée bulleuse grave [54].

## II.2.4. Le Remdesivir

Le Remdesivir (RDV, GS-5734) est un nouveau médicament antiviral de la catégorie analogique nucléotidique. Le médicament a été développé par Gilead, et le premier développement du médicament était contre le virus Ebola (EBOV), il a également des effets inhibiteurs sur une variété de virus tels que le coronavirus. Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a examiné la demande de Remdesivir visant à traiter le Covid-19 présentée par l'entreprise et a accordé l'autorisation d'étude du nouveau médicament en février 2020 [55].

Il est un médicament administré par voie intraveineuse qui inactive l'ARN polymérase ARN-dépendante des virus [56,57]. Son utilisation est autorisée au Canada, et il est distribué par Santé Canada pour les patients ( $\geq 12$  ans et  $\geq 40$  kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) [58].

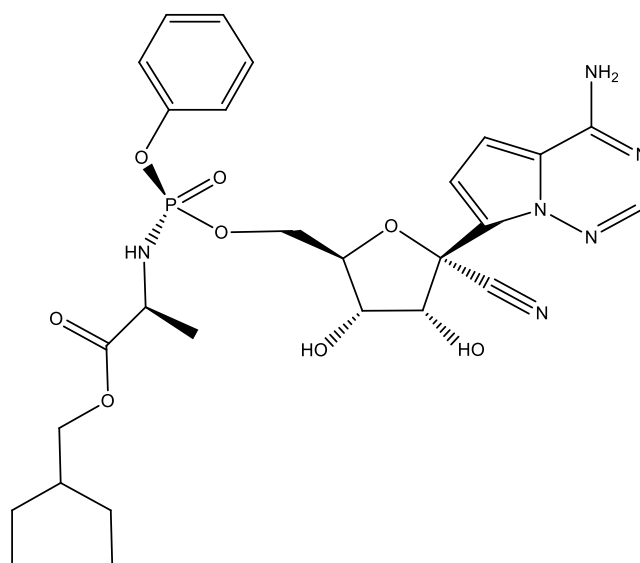


Figure II-09 : Structure du Remdesivir

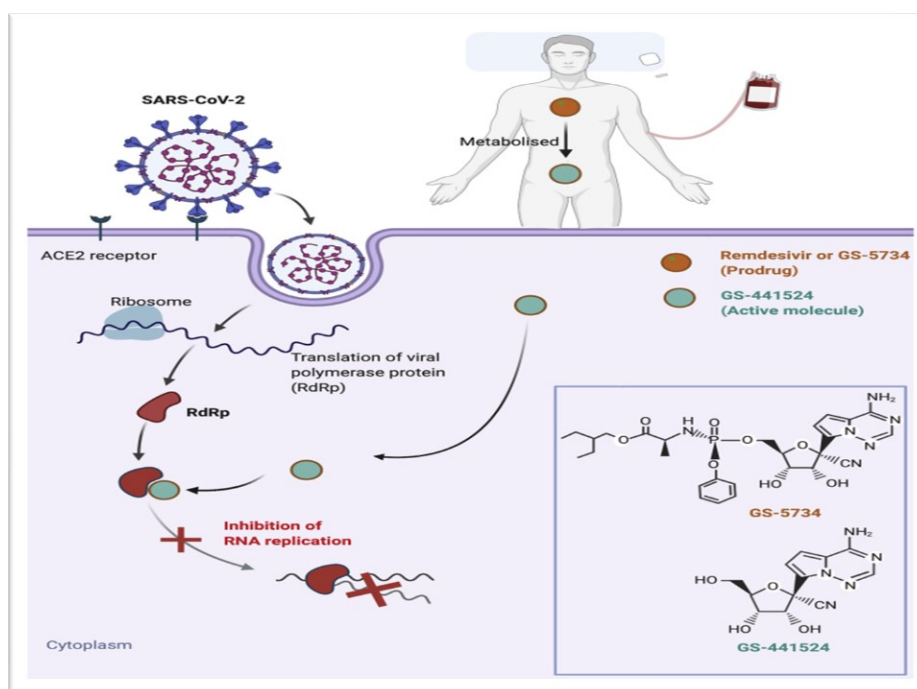
### II.2.4.1. Mécanisme

Le remdesivir inhibe la réplication du SRAS-CoV-2, réduit la charge virale et exerce des effets protecteurs chez les animaux infectés par le SRAS-CoV-2. Il a été utilisé comme médicament de compassion pour traiter les patients atteints de COVID-19 [59].

Le remdesivir (GS-5734 ; Gilead Sciences Inc., US) est un analogue nucléosidique expérimental qui agit comme un inhibiteur compétitif de l'ARN polymérase ARN-dépendante

(RdRp) virale C'est un pro médicament dont la formule moléculaire est C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>P. Dans l'organisme, le remdesivir est transformé en une molécule active connue sous le nom de GS-441524, dont la formule moléculaire est C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [59].

Le Remdesivir Bloque la polymérase d'ARN de virus SARS-Cov-2, Il agit comme un inhibiteur de Rdrp, ciblant le processus de réplication du génome viral. Après que l'hôte métabolise le Remdesivir en NTP actif, le métabolite entre en concurrence avec l'adénosine triphosphate (ATP ; le nucléotide naturel normalement utilisé dans ce processus) pour être incorporé dans le brin d'ARN naissant [60,61]. Lorsqu'il est incorporé à un endroit précis de la chaîne d'ARN, le Remdesivir provoque l'inhibition de la synthèse de l'ARN à 5 nucléotides jusqu'au site de l'incorporation du médicament, ce qui retarde la terminaison en chaîne, [92] et l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ARN, stoppant la croissance du brin de l'ARN [62].



**Figure II-10** : Mécanisme du Remdesivir (GS-5734) et de sa forme active (GS-41524)

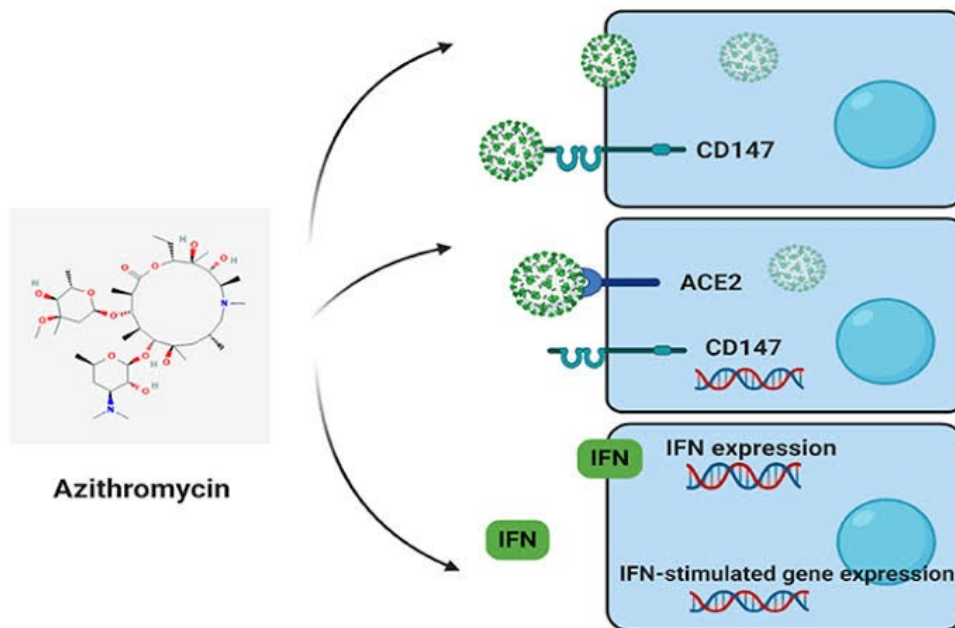
#### II.2.4.2. Efficacité

Le remdesivir ne serait pas un traitement pertinent contre le Covid-19. Les données intermédiaires de l'essai, portant sur 776 patients, dont 389 avaient reçu le traitement, font état d'un "manque de preuves de l'efficacité du remdesivir après 15 jours". La recommandation de suspendre pour cette raison le recrutement de patients dans le bras thérapeutique testant le remdesivir a donc été approuvée par le comité directeur de Discovery Europe [62].



### II.2.5.1. Mécanisme

Il a été démontré que l'AZM possède des propriétés antivirales significatives. L'azithromycine a présenté un effet antiviral synergique contre le SRAS-CoV-2 lorsqu'elle était associée à l'HCQ, à la fois in vitro et dans un contexte clinique. Les mécanismes de l'effet antiviral de l'AZM soutiennent une activité antivirale à large spectre. L'azithromycine semble diminuer l'entrée du virus dans les cellules [65].



**Figure II-12 :** Mécanisme de L'azithromycine

### II.2.5.2. Efficacité

Il a été démontré que l'AZM possède des propriétés antivirales significatives. L'azithromycine a présenté un effet antiviral synergique contre le SRAS-CoV-2 lorsqu'elle était associée à l'HCQ, à la fois in vitro et dans un contexte clinique. Les mécanismes de l'effet antiviral de l'AZM soutiennent une activité antivirale à large spectre. L'azithromycine semble diminuer l'entrée du virus dans les cellules [66].

### II.2.5.3. Effets secondaires

Il existe trois effets majeurs indésirables liés à la prise d'azithromycine :

- Diarrhées, troubles digestifs.
- Eruptions cutanées.
- Troubles du rythme cardiaque.

Plus rarement sont observés :

- Vomissements.
- Nausées.
- Céphalées [67].

### II.3. Les vaccins

Les vaccins constituent une thérapie consistant à stimuler le système immunitaire de manière à obtenir une réponse spécifique de l'organisme contre un antigène, qu'il soit viral, bactérien, cellulaire ou même moléculaire. Les vaccins sont obtenus à partir de souches inoffensives de virus ou de bactéries, d'antigènes purifiés ou d'analogues antigéniques. On les utilise couramment en prévention pour éviter qu'un individu ne développe une maladie, mais ils peuvent aussi être utilisés une fois la pathologie déclarée, afin d'orienter la réponse immunitaire contre un envahisseur [68].

Le mot vaccin provient du fait que le premier traitement de ce type utilisait le virus de la vaccine (Vacca = vache en latin) pour immuniser les sujets contre la variole [68].



**Figure II-13:** Covid-19 Vaccine

#### II.3.1. Principe du vaccin

Lorsqu'un agent étranger à l'organisme pénètre dans le corps, il est reconnu par le système immunitaire, qui par l'intermédiaire de lymphocytes B va produire des anticorps, des molécules capables de reconnaître spécifiquement tout ou partie de l'agresseur potentiel. Ce processus est en plus couplé à un effet mémoire, qui permet à un organisme de se souvenir d'un pathogène, parfois de longues années après et d'accélérer les délais avant la réponse immunitaire [69].

Un vaccin consiste donc en l'injection d'un antigène (virus atténué ou inactivé, protéine de membrane bactérienne, etc.), de manière à susciter une réaction immunitaire avec effet mémoire pour permettre à un patient de se débarrasser d'un agent infectieux déjà présent à l'aide de ses défenses naturelles (vaccin thérapeutique), ou de préparer le corps à se confronter à l'avenir à un pathogène sans déclarer la maladie (vaccin préventif)[69].

### II.3.2. Les types de vaccin

Il existe plusieurs types de candidats vaccin ou de vaccins contre la Covid-19 (en gras, projets les plus prometteurs) :

- Vaccin à ARN.
- Vaccin à ADN.
- Vaccin avec le virus inactivé.
- Vaccin avec le virus affaibli.
- Vaccin avec un vecteur viral (à base d'adénovirus).
- Vaccin de protéines.
- Vaccin avec des virus-like particules (VLP) [70].

### II.3.3. Les différents types de vaccins contre la Covid-19

Différentes technologies vaccinales sont utilisées comme vaccins contre la Covid-19. Elles sont de 2 types :

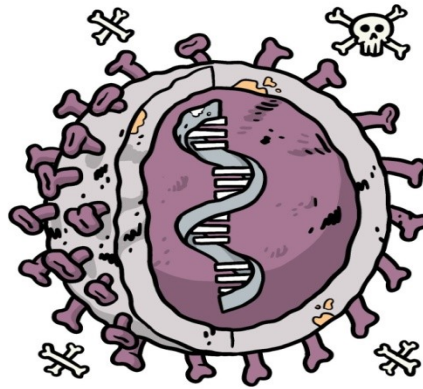
- Les techniques « classiques », basées sur l'utilisation :
  - D'un virus entier inactivé.
- Les « nouvelles » technologies, basées sur l'utilisation :
  - D'acide nucléique « pur » (ADN ou ARN).
  - D'un vecteur viral [71].

#### II.3.3.1. Les techniques « classiques »

##### II.3.3.1.1. Un virus entier inactivé

La première façon de fabriquer un vaccin est de prendre le virus ou la bactérie porteuse de la maladie, ou un très semblable à celui-ci, et de l'inactiver ou de le tuer à l'aide de produits chimiques, de chaleur ou de rayonnements. Cette méthode utilise une technologie qui a fait ses preuves chez l'homme [72].

Ils peuvent contenir une petite partie seulement d'un virus, une protéine ou son acide nucléique (son ARN ou son ADN) (technique utilisée pour certains nouveaux vaccins contre le SRAS-CoV2 responsable de la COVID-19) [73].



Vaccin inactivé

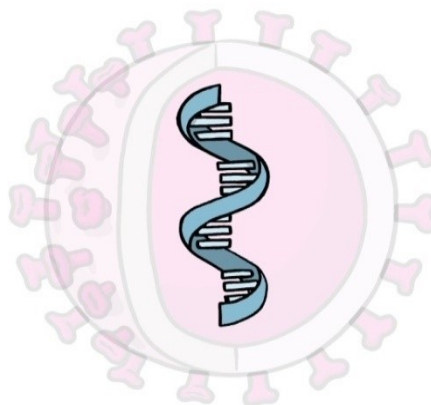
**Figure II-14** : virus inactivé

### II.3.3.2. Les « nouvelles » technologies

#### II.3.3.2.1. D'acide nucléique

Un vaccin à base d'acides nucléiques utilise simplement un fragment de matériel génétique qui fournit les instructions pour des protéines spécifiques, et non pas le microbe entier. L'ADN et l'ARN sont les instructions que nos cellules utilisent pour fabriquer des protéines. Dans nos cellules, l'ADN est d'abord transformé en ARN messager, qui est ensuite utilisé comme modèle pour fabriquer des protéines spécifiques [72].

Ex : vaccins à ARN développés par Moderna-NIH et par Pfizer-BioNTech [71].



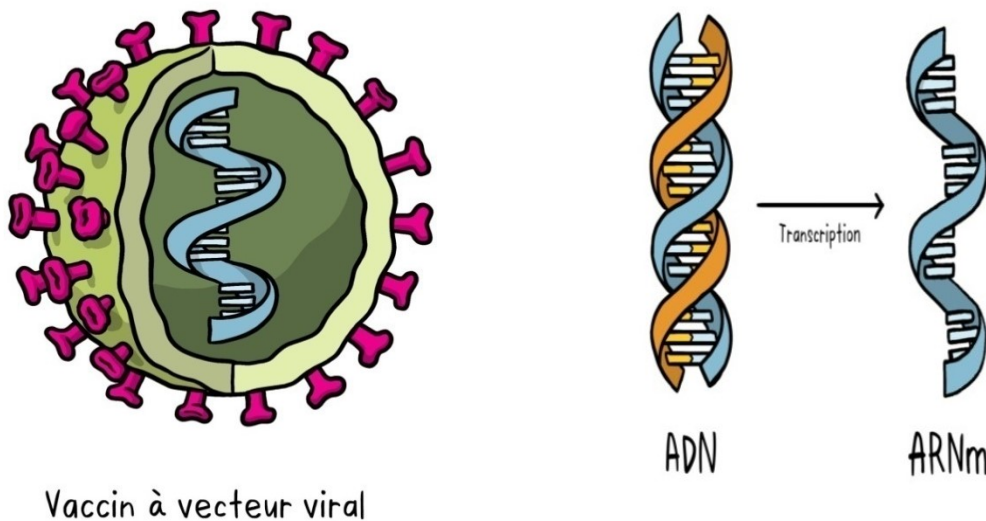
Utilise le matériel génétique pour des protéines spécifiques - L'ADN ou l'ARN

**Figure II-15** : Vaccin à base acide nucléique

### II.3.3.2.2. Un vecteur viral

Ce type de vaccin utilise un virus sûr pour fournir des sous-parties spécifiques appelées protéines du germe voulu afin qu'il puisse déclencher une réponse immunitaire sans provoquer de maladie [72].

Ex : vaccins développés par l'Université d'Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson, les vaccins de Merck-Institut Pasteur, le vaccin Spoutnik V de Gamaleya développé en Russie, le vaccin de CanSinoBio développé en Chine ... [71].



**Figure II-16 :** Vaccin à vecteur viral et ADN transcription à ARNm

### II.3.4. La liste de vaccin Covid-19 :

#### II.3.4.1. Vaccins autorisés (commercialisés, mis sur le marché) :

##### II.3.4.1.1. Pfizer/BioNTech

Nom du vaccin : Tozinameran – Vaccin autorisé dans plusieurs pays (ex. Etats-Unis, Canada, Royaume-Uni, Union Européenne, etc.) [74].

##### II.3.4.1.2. Moderna (Lonza)

Nom du vaccin : mRNA-1273 – Vaccin autorisé dans plusieurs pays (Etats-Unis, Canada, Israël, Union Européenne, Suisse, etc.) [74].

##### II.3.4.1.3. Université d'Oxford/AstraZeneca

Nom du vaccin : AZD1222 – Vaccin autorisé dans plusieurs pays (Royaume-Uni, Argentine, Inde, Brésil) [74].

##### II.3.4.1.4. Gamaleya Research Inst

Nom du vaccin : Spoutnik V – Vaccin autorisé dans plusieurs pays [74].

#### **II.3.4.1.5. Sinopharm/Beijing Institute**

Nom du vaccin : BBIBP-CorV – Vaccin autorisé dans plusieurs pays (Chine, Bahreïn, Émirats arabes unis, OMS) [74].

#### **II.3.4.1.6. Sinopharm/Wuhan Institute**

Sans nom connu du vaccin – Vaccin autorisé dans plusieurs pays (Chine,) [74].

#### **II.3.4.1.7. Sinovac/Instituto Butantan**

Nom du vaccin : CoronaVac – Vaccin autorisé dans plusieurs pays (Chine, Brésil) [74].

#### **II.3.4.1.8. CanSino Biologics**

Nom du vaccin : AD5-NCOV – Vaccin autorisé en Chine (utilisation militaire [74]).

#### **II.3.4.1.9. Janssen Pharmaceutical (Johnson & Johnson ou J&J)**

Nom du vaccin : JNJ-78436735– Vaccin autorisé aux Etats-Unis et Canada [74].

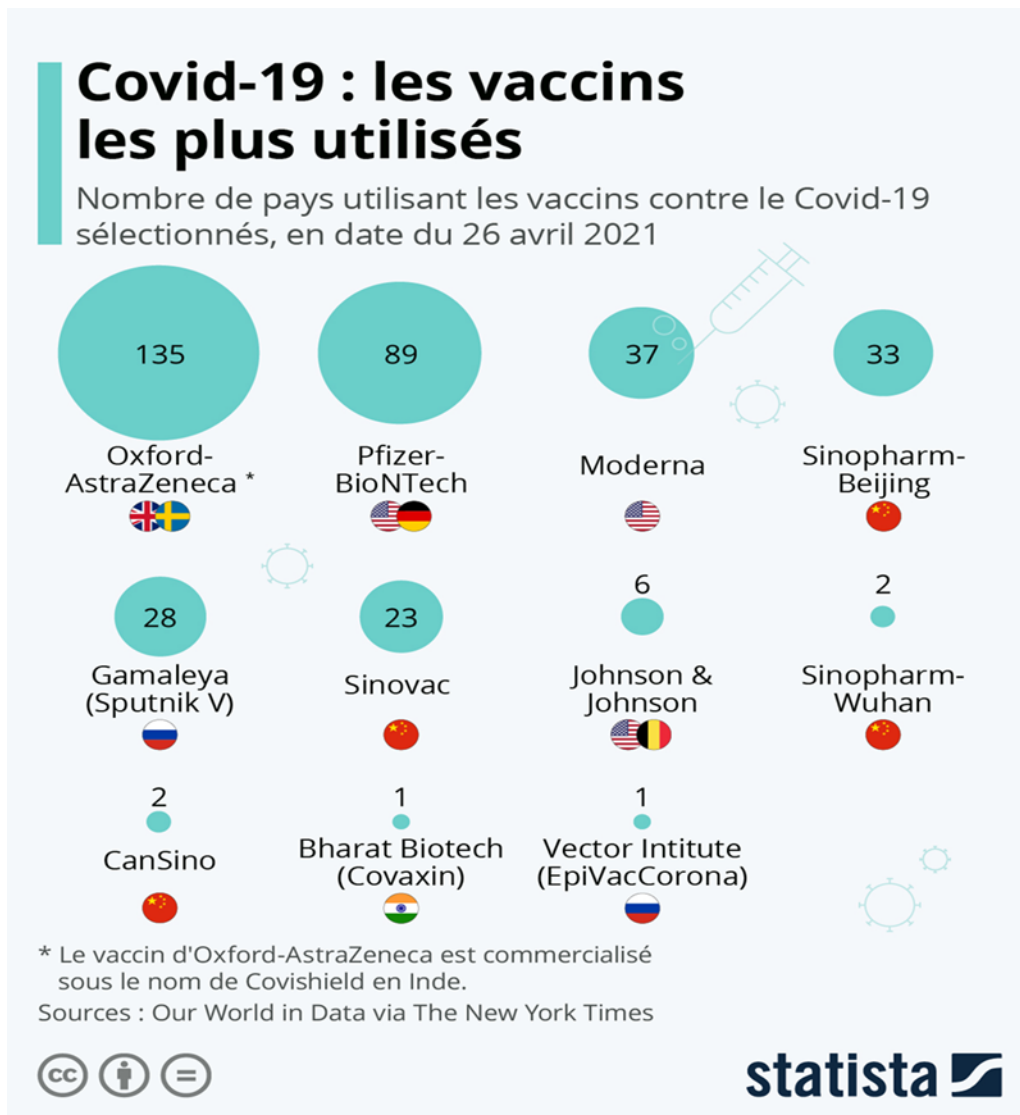
#### **II.3.4.2. Vaccins en phase 3 (pas encore commercialisés) :**

Novavax – Nom du vaccin : NVX-COV2373 (vaccin de protéines, soit une sous-unité du vaccin ou péplomère recombinante). Selon un communiqué de presse de l'entreprise publié, le vaccin Novavax serait efficace à 89,3% [74].

### **II.4. La liste de vaccin Covid-19 les plus utilisées**

Basé sur les données d'Our World in Data rapportées dans le New York Times, c'est le vaccin d'Oxford-AstraZeneca qui est actuellement le plus utilisé dans le monde.

Ailleurs, les vaccins chinois Sinopharm (Beijing/Wuhan), Sinovac et CanSino sont administrés par respectivement 35, 23 et 2 pays, principalement en Asie et en Amérique du Sud, alors que Spoutnik V (Russie) est utilisé par 28 pays, dont la Hongrie, et ce malgré l'absence pour le moment d'autorisation à l'échelle de l'UE [75].



**Figure II-17** : les vaccins les plus utilisés

Comme le montre notre graphique, c'est le vaccin d'Oxford-AstraZeneca qui est actuellement le plus utilisé dans le monde, 135 pays répartis sur les cinq continents administraient ce vaccin malgré son parcours plutôt chaotique.

Parmi les autres vaccins contre le Covid-19 les plus utilisés, on retrouve en deuxième position celui de Pfizer-BioNTech (89 pays), puis celui de Moderna (37 pays). Ailleurs, les vaccins chinois Sinopharm (Beijing/Wuhan), Sinovac et CanSino sont administrés par respectivement 35, 23 et 2 pays, principalement en Asie et en Amérique du Sud, alors que Sputnik V (Russie) est utilisé par 28 pays, dont la Hongrie [76].

### II.4.1. Le vaccin d'Oxford-AstraZeneca

- Laboratoire : AstraZeneca (Royaume-Uni / Oxford) [77].
- Principe : Vaccin à vecteur viral/ Vaccin britannique [54].



Figure II-18 : la vaccine AstraZeneca

#### II.4.1.1. Efficacité

Les premières études de grande ampleur. Menée sur plus de 32 000 personnes ayant reçu les deux doses de vaccin avec 4 semaines d'écart. Les conclusions sont :

- Une efficacité de 79% contre les formes symptomatiques du Covid.
- 100% de couverture contre les formes sévères et hospitalisations
- 80% d'efficacité chez les plus de 65 ans [78].

Tableau II-01 : les avantages et les inconvénients d'Oxford-AstraZeneca

Vaccin	Avantage	Inconvénient
D'Oxford-AstraZeneca	Le vaccin AstraZeneca peut être conservé dans un réfrigérateur standard. Le groupe pharmaceutique annonce 70% de réussite. Autre avantage, son prix : le britannique AstraZeneca a annoncé un prix de 2 euros 50 la dose [78].	Les virus modifiés sont plus délicats car on utilise un virus "trafiqué", on lui rajoute la portion d'un autre virus. Les risques sont plus importants que pour l'ARN messager"[40].  Les effets indésirables Les plus fréquents - réaction cutanée au niveau de la zone d'injection (rougeur, ecchymoses, douleur), Céphalées, nausées, myalgies malaise, état fébrile, fatigue [79].

## II.4.2. Pfizer-BioNTech

- Laboratoire : Pfizer (société pharmaceutique américaine), BioNTech (laboratoire de biotechnologie allemand)
- Principe : ARN Messenger [80].



Figure II-19 : le vaccin de Pfizer-BioNTech

### II.4.2.1. Efficacité

Selon les dernières publications d'essais cliniques de phase III sur 43 538 volontaires, le vaccin est efficace à plus de 90% [81].

Tableau II-02 : les avantages et les inconvénients de Pfizer-BioNTech

Vaccin	Avantages	Inconvénients
Pfizer-BioNTech	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'ARN est Plus simple et rapide à produire</li> <li>▪ Une réponse immunitaire importante sans ajouter des adjuvants</li> <li>▪ L'ARN réduit le risque d'effets secondaires [82].</li> </ul>	<p>il nécessite une conservation à <math>-70^{\circ}\text{C}</math>, dans des supers-congérateurs, ce qui rend la logistique compliquée ; il nécessite deux injections espacées de 21 jours.</p> <p>Il s'agit principalement de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Douleurs, gonflement et rougeurs au site d'injection</li> <li>- Fatigue, céphalées,</li> <li>- Maux de tête, fièvre, nausées, frissons...</li> <li>- Bref, des syndromes pseudo-grippaux qui durent en général 24 à 48h [83].</li> </ul>

### II.4.3. Vaccin Moderna / NIAID (Etats-Unis)

- Laboratoire : Moderna (États-Unis) [84].
- Principe : ARN messenger.

Le vaccin de la société Moderna est un vaccin dit à ARN messenger. Cette technologie ultra-innovante consiste à injecter des brins d'instructions génétiques (ARN messenger) qui vont conduire nos cellules à fabriquer des protéines ou "antigènes" spécifiques du coronavirus. Ces protéines vont être identifiées par le système immunitaire, qui va alors produire des anticorps [85].



Figure II-20 : VACCIN Moderna

#### II.4.3.1. Efficacité

La société de biotechnologie américaine a annoncé que son vaccin était efficace à 94,5%, elle compte en fabriquer 20 millions de doses d'ici à la fin de l'année [86].

**Tableau II-03** : Les avantages et les inconvénients de vaccin de Moderna

Vaccin	Avantages	Inconvénients
<b>Moderna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Protection contre les variantes</li> <li>▪ Une efficacité sur les personnes fragiles - 42% des volontaires sont issus de populations à risques (personnes de plus de 65 ans où présentant un facteur aggravant).</li> <li>▪ Une conservation à -20°C - L'un des points forts du vaccin de Moderna</li> <li>▪ Des effets indésirables faibles Après la deuxième injection, des patients ont constatés certains effets collatéraux -Fatigue (9,7%), douleurs musculaires (8,9%), douleurs articulaires (5,2%) -Maux de tête (4,5%) [86].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les conditions de conservation du vaccin de Moderna sont moins contraignantes que celles du vaccin Comirnaty. Il peut être stocké dans des congélateurs classiques et non dans des supers congélateurs. Le vaccin Moderna COVID-19 mRNA, il doit être conservé au congélateur entre -25 et -15°C</li> </ul> <p>Les effets indésirables très fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Gonflement dans l'aisselle</li> <li>-Maux de tête, Nausées, Vomissements</li> <li>-Douleur musculaire, douleur articulaire et raideur [87].</li> </ul>

#### II.4.4. Sinopharm/Beijing Institute

- Laboratoire: Beijing Institute of Biological Products-Sinopharm-China National Biotech Group Co.
- Principe: virus inactive [88].

**Figure II-21** : le vaccin Sinopharm

### II.4.4.1. Efficacité

La mise sur le marché du vaccin Sinopharm contre le nouveau coronavirus alors que près de cinq millions de Chinois ont été vaccinés à ce jour. Selon le laboratoire, l'efficacité du vaccin serait de 79% [89].

**Tableau II-04** : Les avantages et les inconvénients de vaccin d Sinopharm

vaccin	Avantages	Inconvénients
<b>Sinopharm/Beijing Institute</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ce vaccin permet de présenter le spicule dans le contexte de son enveloppe virale, à la différence de l'ARN messenger.</li> <li>▪ C'est toute la particule virale rendue inoffensive qui est injectée, et pas que la protéine S (spicule). Toutes les autres protéines vont aussi être présentées au système immunitaire". Cette réponse forte du système immunitaire, elle peut être plus efficace car dirigée contre plusieurs antigènes viraux [90].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le processus d'inactivation peut modifier la structure spatiale du spicule, et ce sera un spicule différent qui sera présentée au système immunitaire, ce qui pourrait être défavorable à l'efficacité du vaccin.</li> <li>▪ Le temps de la production : "de six mois à un an". Ces vaccins doivent également être transportés à basse température [90].</li> </ul>

### II.4.5. Sputnik V

- Laboratoire: Gamaleya Research Institute- Health Ministry of the Russian Federation
- Principe : vecteur viral [91].



**Figure II-22** : le vaccin SPUTUNIK-V

### II.4.5.1. Efficacité

Dans le groupe vaccinal (14.964 personnes), 16 cas de Covid-19 symptomatiques ont été recensés, et 62 dans le groupe placebo (4.902 personnes). L'efficacité globale du vaccin Sputnik V est calculée à 91,6 %. Elle varie peu selon les tranches d'âges, entre 90 % pour les 31-40 ans et 92,7 % pour les 51-60 ans. En revanche, l'efficacité diminue assez significativement lorsque l'on considère le sexe : 94,2 % pour les hommes et 87,5 % pour les femmes [92].

**Tableau II-05** : Les avantages et les inconvénients de Spotunik V

Vaccin	Avantages	Inconvénients
<b>Sputnik V</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sputnik V est l'un des trois vaccins au monde avec une efficacité de plus de 90 %.</li> <li>▪ L'immunisation avec le vaccin Sputnik Light permet de développer le taux d'anticorps.</li> <li>▪ La réponse immunitaire cellulaire contre la protéine S du SARS-CoV-2 se développe chez 100% des volontaires déjà le 10ème jour ;</li> <li>▪ L'immunisation avec le vaccin Sputnik Light des personnes qui ont une immunité préexistante contre le SARS-CoV-2 [93].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Très fréquents : Douleur au site d'injection (58%), œdème, asthénie, Céphalées, nausées, myalgies, arthralgies, malaise, fièvre, frissons, syndrome pseudo-grippal</li> <li>▪ Rares : Adénopathies, vertiges, vomissements</li> <li>▪ Très rares : Réactions d'hypersensibilité, troubles du rythme cardiaque Aucun événement indésirable grave n'a été détecté. La survenue d'un effet secondaire était plus fréquente après la seconde injection [94].</li> </ul>

## II.5. La différence entre les vaccins contre la Covid-19

Tous les vaccins stimulent le système immunitaire de façon à induire une protection spécifique contre le virus de la Covid-19. C'est la technique utilisée qui varie.

Les trois premières familles ont le même objectif, identifier la protéine Spike du coronavirus pour la cibler et la neutraliser [88] :

**II.5.1. Les vaccins à ARN messenger (Pfizer-BioNTech, Moderna, CureVac)**

Il s'agit d'injecter dans l'organisme non pas le virus mais des molécules d'ARN messenger, fabriquées en laboratoire. Cet ARN, encapsulé dans des particules de lipides, sans adjuvant chimique, ordonne aux cellules au niveau du site d'injection (principalement les cellules musculaires et les cellules du système immunitaire) de fabriquer une protéine spécifique du virus responsable de la Covid-19, ce qui activera une réponse immunitaire. Il est ensuite rapidement éliminé.

L'ARN messenger ne pénètre jamais dans le noyau de la cellule et n'a aucune action sur le génome [88].

**II.5.2. Les vaccins utilisant un vecteur viral (AstraZeneca, Janssen, Spoutnik V)**

Utilisation d'un virus inoffensif, qui ne peut se reproduire dans les cellules, dans le génome duquel on a inséré le gène de la protéine Spike [88].









**II.5.3. Les vaccins à protéines recombinante (Novavax)**

Le principe est de produire la protéine Spike en culture puis à la délivrer dans l'organisme. Mais cette protéine injectée seule n'entraîne pas de réponse immunitaire, et nécessite le recours à des adjuvants pour stimuler l'immunité et déclencher la production d'anticorps qui resteront en mémoire [88].

**II.5.4. Les vaccins à virus inactivé ou atténué : c'est la technique classique**

Utilisée pour le vaccin contre la grippe saisonnière. Il s'agit d'injecter tout ou partie du virus préalablement rendu inoffensif afin de déclencher une réponse immunitaire en cas d'infection (plusieurs vaccins développés par des consortiums chinois utilisent la stratégie du virus entier et inactivé) [88].

## Comparaison de certains vaccins anti-Covid-19

Société	Modèle	Doses	Quelle efficacité*	Conservation	Coût par dose
 <b>Oxford Uni-AstraZeneca</b>	Vecteur viral (virus génétiquement modifié)	x2 	62-90%	Température normale du réfrigérateur	2 167 FCFA (\$4)
 <b>Moderna</b>	ARN (partie du code génétique du virus)	x2 	95%	-20C jusqu'à 6 mois	18 052 FCFA (\$33)
 <b>Pfizer-BioNTech</b>	ARN	x2 	95%	-70C	10 835 FCFA (\$20)
 <b>Gamaleya (Sputnik V)</b>	Vecteur viral	x2 	92%	Température normale du réfrigérateur (sous forme sèche)	5 416 FCFA (\$10)

\*résultats préliminaires en phase III, non encore validés

Source : Entreprises respectives, OMS



**Figure II-23** : comparaison entre les vaccins anti Covid-19



---

# Chapitre III : Evaluation de l'efficacité des médicaments par le Docking moléculaire.

---



## Sommaire

- ✓ Modalisation moléculaire .....
- ✓ Docking moléculaire .....
- ✓ PDB.....



Ce chapitre expliquera les bases de la modélisation moléculaire, ses types et ses applications, ainsi que les meilleurs logiciels 3D pour la chimie, ainsi que les outils de modélisation moléculaire, les types, les principes, la stratégie d'algorithme, les logiciels de recherche et enfin les fichiers PDB.

### III.1. Modélisation Moléculaire

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théoriques (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ou semi-empirique,) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire associée à une représentation infographique des stéréochimies permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques [95]. Elle exploite des lois de la chimie, de la physique et de la biologie dans des programmes informatiques spécifiques afin de calculer structures et propriétés d'entités chimiques et biochimiques (protéines, acides nucléiques, complexes moléculaires, solides, cristaux etc.) [96].

#### III.1.1. Principe

Modéliser une molécule consiste à préciser, à partir de calculs, la position des atomes qui la constituent, dans l'espace et de calculer l'énergie de la structure ainsi engendrée. Une représentation "la plus proche possible de la réalité" correspondra à une structure de plus basse énergie [97].

#### III.1.2. Les types

Les trois méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [98] :

##### III.1.2.1. La mécanique moléculaire (MM)

La mécanique moléculaire consiste en l'utilisation d'un champ de forces empirique, fondé sur une hypothèse de transférabilité de propriétés d'atomes et de liaisons. Une structure d'équilibre correspond à un minimum de l'énergie potentielle [99].

L'énergie de la molécule est exprimée sous la forme d'une somme de contributions associées aux écarts de la structure par rapport à des paramètres structuraux de référence

$$E = E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}} + E_{\text{Vander Waals}} + E_{\text{électrostatique}}$$

⏟

**E intramoléculaire**

⏟

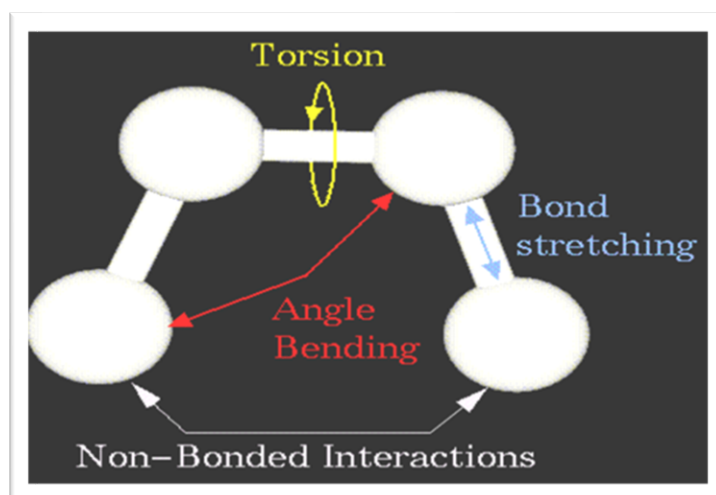
**E intermoléculaire**

Il y a cinq types de termes potentiels :

- L'élongation et/ou la compression de liaisons (stretching).
- La déformation angulaire entre 3 atomes liés (flexion, bending).
- La torsion de l'angle dièdre formé par 4 atomes liés.
- Les interactions de van der Waals.
- Les interactions électrostatiques [100].

$$E_s = \underbrace{\sum E_{\text{stret}} + \sum E_{\text{bend}} + \sum E_{\text{tor}}}_{E_{\text{covalente}}} + \underbrace{\sum E_{\text{vDw}} + \sum E_{\text{ele}}}_{E_{\text{non covalente}}}$$

La mécanique moléculaire (Figure III-1) considère une molécule comme une série de masses (les atomes) reliés entre eux par des ressorts (liaisons chimiques). En fonction des interactions entre les masses, des déformations structurales peuvent avoir lieu. Plus particulièrement, pour l'ensemble des méthodes, la fonction d'énergie est généralement décrite en termes internes reliés directement aux liaisons covalentes des atomes (interactions liantes) et en termes externes traduisant les interactions entre atomes non liés de manière covalente (interactions non liantes) [101].



**Figure III-01** : L'énergie stérique de la moléculaire

### **III.1.2.2. Les Méthodes Quantiques**

La chimie quantique est l'application de la mécanique quantique aux problèmes de la chimie.

La description du comportement électronique des atomes et des molécules pour expliquer leurs réactivités est une application de la chimie quantique [102].

Les méthodes de la mécanique quantique, qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à de petites molécules. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité [103].

#### **III.1.2.2.1. Méthodes de calcul**

- Méthode Hartree-Fock.
- Méthode post-Hartree-Fock.
- Méthodes Monte Carlo Quantiques.
- Méthodes semi-empiriques.
- Théorie de la fonctionnelle de la densité [102].

#### **III.1.2.3. La dynamique moléculaire**

Cette technique a pour but de calculer les mouvements des molécules, le plus souvent à partir des énergies de la mécanique moléculaire [104].

La dynamique moléculaire consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique newtonienne à simuler les mouvements atomiques au cours du temps. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie. Ainsi la dynamique moléculaire permet de s'extraire d'un minimum local.

##### **III.1.2.3.1. Principe**

Dynamique Moléculaire (DM) : simulation numérique consistant à calculer l'évolution temporelle des positions  $r_i$  et vitesses  $v_i$  d'un système composé de  $N$  atomes en interaction [105].

Les équations newtoniennes du mouvement sont employées Avec :

$$\mathbf{F} = \mathbf{m} \times \boldsymbol{\gamma}$$

- **F** : force s'exerçant sur un atome.
- **m** : masse de l'atome considéré.
- **$\boldsymbol{\gamma}$**  : accélération due à la force.

La force exercée sur un atome *i* dérive directement du potentiel atomique défini par le champ de forces. Cette force est égale à l'opposé du gradient de l'énergie potentielle exprimée par le champ de forces :

Avec :

$$-\frac{\partial V}{\partial x_i} = m_i \frac{\partial^2 x_i}{\partial t^2}$$

- **V** : Energie potentielle (en kcal.mol<sup>-1</sup>) découlant du champ de forces.
- **$x_i$**  : Coordonnée d'un atome (en Å).
- **$m_i$**  : Masse de l'atome considéré (en uma).
- **t** : Temps (en s) [106].

### III.1.3. Objectifs de la modélisation moléculaire

Nous citons dans ces lignes les principaux objectifs de la chimie théorique :

- Visualisation et dessin des molécules à partir de données structurales.
- Utilisation de banques de données pour identifier les systèmes moléculaires.
- Obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies.
- Déterminer les propriétés moléculaires et les distances interatomiques.
- Reproduction et prédiction qualitative des propriétés des molécules et des macromolécules.
- Corrélation entre des propriétés moléculaires et une structure moléculaire donnée
- Évaluation de la validité d'une structure moléculaire [107].

### III.1.4. Applications de modélisation moléculaire

Les techniques de modélisation moléculaire sont largement utilisées dans les industries chimiques, pharmaceutiques et agrochimiques.

#### **III.1.4.1. Modélisation moléculaire dans la découverte de médicaments**

La plupart des médicaments produisent leur effet en interagissant avec une macromolécule biologique telle qu'une enzyme, l'ADN, une glycoprotéine ou un récepteur [108].

#### **III.1.4.2. Représentations informatiques des molécules, bases de données chimiques et recherche de sous-structures en 2D**

La recherche de sous-structure est probablement l'approche la plus fondamentale pour identifier les composés d'intérêt. Elle est largement utilisée pour toutes sortes de problèmes. La plupart des chimistes considèrent la recherche de sous-structures comme allant de soi, ce qui témoigne des décennies d'efforts consacrés au développement d'algorithmes et de systèmes de bases de données extrêmement puissants.

De nombreuses organisations maintiennent des bases de données de recherche de composés chimiques [108].

#### **III.1.4.3. Recherche dans les bases de données 3D**

La recherche de sous-structure en 2D est une technique très puissante et largement utilisée pour identifier des molécules présentant certaines caractéristiques particulières [108].

#### **III.1.4.4. Sources de données pour les bases de données 3D**

Dans une recherche de base de données 3D, il faut tenir compte des structures tridimensionnelles des molécules. D'où proviennent ces informations structurales ? Une source évidente est la Cambridge Structural Database, qui contient les structures expérimentales aux rayons X de plus de 150 000 composés. Cependant, pour la plupart des composés d'une base de données typique, aucune structure cristalline n'est disponible. Les programmes de génération de structures sont conçus pour produire une ou plusieurs conformations à faible énergie uniquement à partir du graphe moléculaire. Comme le nombre de composés peut être très élevé, ces programmes doivent pouvoir fonctionner de manière automatique, rapide et avec peu ou pas d'intervention de l'utilisateur [108].

#### **III.1.5. Principe de Docking moléculaire**

Dans le docking moléculaire, nous essayons de prédire la structure (ou les structures) du complexe intermoléculaire formé entre deux ou plusieurs molécules. Le docking est largement utilisé pour suggérer les modes de liaison des inhibiteurs de protéines. La plupart des algorithmes de docking sont capables de générer un grand nombre de structures possibles, et ils ont donc également besoin d'un moyen de noter chaque

structure pour identifier celles qui sont les plus intéressantes. Le problème du "docking" est donc conçu pour générer et évaluer des structures plausibles de complexes intermoléculaires [108].

### III.1.6. Logiciels utilisés

Logiciel de modélisation moléculaire comprend de manière générale les modules suivants :

- Construction, visualisation et manipulation des molécules.
- Calculs.
- Sauvegarde des structures et gestion des fichiers.
- Etude des propriétés moléculaires [109].

### III.1.7. Les meilleurs logiciels de modélisation moléculaire 3D pour la chimie[110] :

#### III.1.7.1. GAUSSIAN

IL est un logiciel de chimie numérique, créé à l'origine par John Pople et sorti en 1970, Gaussian est un logiciel de modélisation moléculaire. Il se base sur les lois basiques de la mécanique quantique, Gaussian prédit de nombreuses propriétés électroniques et moléculaires d'atomes, de molécules et aussi de réactions chimiques. Ces propriétés sont principalement : les énergies, la structure et les différents paramètres géométriques, les fréquences, les charges atomiques et les symétries des vibrations des systèmes moléculaires. Gaussian est rapidement devenu un programme de structure électronique très populaire et largement utilisé [109].

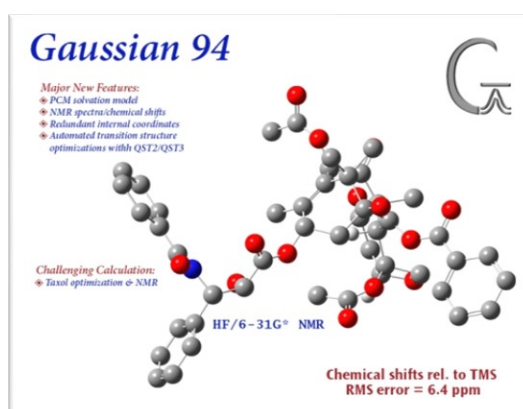


Figure III-02 : logiciel de Gaussian 94

### III.1.7.2. Hypercube

Hypercube est un logiciel de modélisation moléculaire utilisés par de nombreux chimistes pour ses nombreuses fonctionnalités, ainsi que sa facilité d'utilisation [111].

### III.1.7.3. Avogadro

Avogadro est un logiciel permettant d'importer des fichiers spécifiques à la chimie. Il est utilisé dans de nombreux domaines scientifiques, comme la chimie numérique, la modélisation moléculaire, et la science des matériaux. Ce logiciel aussi bien apprécié des étudiants que des chimistes expérimentés [111].

### III.1.7.4. ChemDoodle

ChemDoodle est un logiciel permettant de travailler sur des graphiques, spécifiquement dans le domaine de la chimie. Ce logiciel de modélisation moléculaire est un des meilleurs sur le marché. Il est très intuitif et peut aussi bien être utilisé par des étudiants que par des ingénieurs chimistes. Il peut créer des structures 3D avec une grande qualité, ChemDoodle permet de travailler le mécanisme réactionnel en temps réel [111].

## III.2. Docking moléculaire

Le docking peut être défini comme étant l'ensemble des mécanismes et interactions intervenant lors de la formation de complexes moléculaires. Il a des applications pratiques dans l'ingénierie des protéines et la conception de nouveaux médicaments. Il y a différents types de Docking dont ligand-protéine, protéine-protéine, glucide-protéine et ADN-protéine[112].

Le « Docking » moléculaire consiste à prédire la ou les structures des complexes formés entre une molécule active et une protéine.

- Les algorithmes de calcul génèrent aléatoirement un grand nombre d'orientations possibles pour trouver « la meilleure façon d'insérer » la molécule dans une protéine (au niveau du récepteur ou du site actif).
- Le programme prend en compte tous les degrés de liberté de la molécule (translation et rotation).
- Pour chaque possibilité l'énergie est calculée en Mécanique Moléculaire, prenant ainsi en compte toutes les interactions ligand-récepteur (liaisons de Van der Waals, liaisons H, hydrophobie...).

- On obtient ainsi un « score » pour estimer la meilleure interaction ligand/récepteur.
- Le score est l'enthalpie libre de liaison (il doit être minimisé) [112].

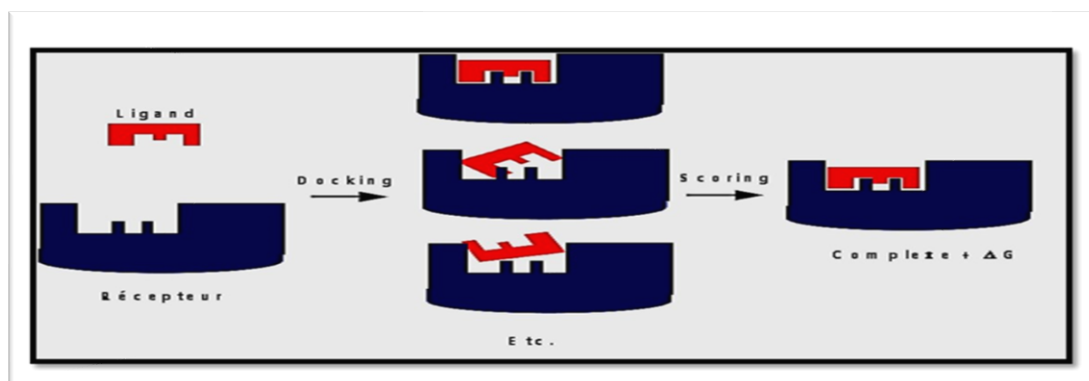


Figure III-03 : Stimulation du Docking

### III.2.1. Les programmes du Docking

A l'heure actuelle, plus de 30 programmes de Docking moléculaires (commerciaux ou non) sont disponibles. Les plus fréquemment cités sont respectivement : Glide, Auto Dock, GOLD, FlexX, DOCK et ICM. Ils permettent notamment un criblage rapide de vastes bibliothèques de composés. Ces programmes reposent le plus souvent sur des algorithmes spécifiques (Algorithme génétique, Recuit Simulé...), leur protocole est composé de 2 étapes essentielles Docking / Scoring [112].

### III.2.2. Les outils du Docking moléculaire

Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique (protéine).

#### III.2.2.1. Un ligand

Un ligand est un atome, un ion ou une molécule portant des fonctions chimiques lui permettant de se lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux. En biologie, un ligand (du latin ligandum, liant) est une molécule qui se lie de manière réversible à une macromolécule ciblée, protéine ou acide nucléique, jouant en général un rôle fonctionnel : stabilisation structurale, catalyse, modulation d'une activité enzymatique, transmission d'un signal. Ce terme, très utilisé pour l'étude de protéines, désigne les molécules qui interagissent avec la protéine de manière non-covalente et spécifique et qui jouent un rôle dans ses fonctions.

La liaison d'un ligand à une protéine réceptrice modifie souvent la conformation de cette dernière, c'est-à-dire sa structure en trois dimensions (3D). L'énergie associée aux interactions intermoléculaires formées entre la protéine et son ligand permet de promouvoir ce changement de conformation, appelé ajustement induit. Cette modification structurale peut ainsi moduler éventuellement son état fonctionnel et son activité [113].

La structure des ligands est obtenue par deux moyens :

- Le premier : consiste à utiliser des ligands du pdb ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2....) grâce à des logiciels de Construction moléculaires tels que Titan.
- Le deuxième : consiste à utiliser des collections de molécules (chimiothèques) virtuelles aussi bien commerciales, est constituée de bases de données de structures chimiques appelés chimiothèques ou espaces chimique les plus utilisées, nous citons la PubChem [114].

#### **III.2.2.2. Récepteur**

Le récepteur est macromoléculaire étant le plus souvent une protéine [115] ; pour l'obtention des récepteurs, on utilise les structures 3D des protéines qui sont accessibles gratuitement dans les 30 banques de donnée PDB (<http://www.rcsb.org/pdb/>). Il s'agit d'une grande archive de données structurales de macromolécules biologiques : protéines et acides nucléiques (ADN, ARN). Les données structurales sont obtenues par cristallographie aux rayons X, spectroscopie RMN et sont accessibles gratuitement sur internet via des sites Web définis de ses organisations membres dont : RCSB PDB, PDBj, PDBe,...etc[114].

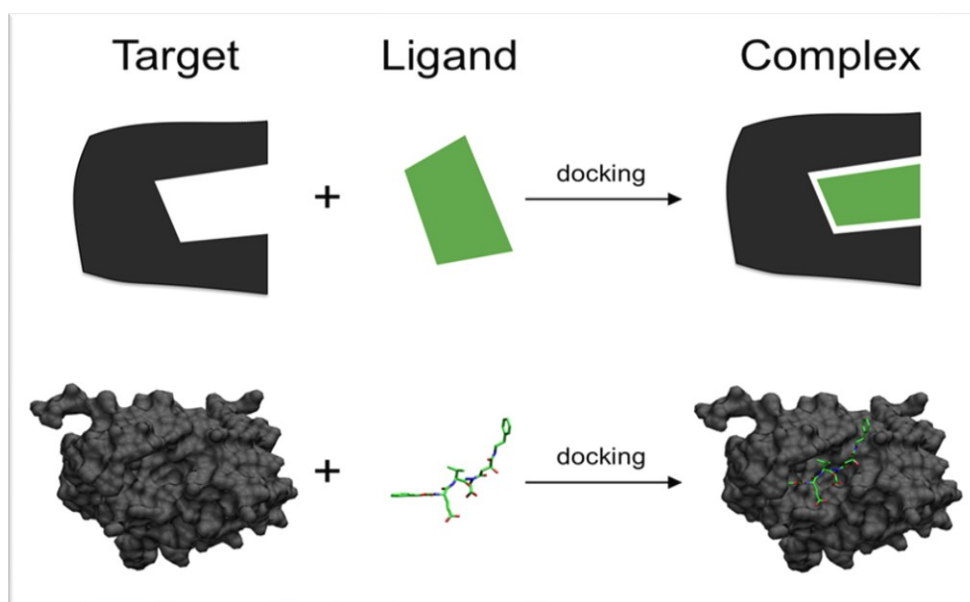


Figure III-04 : Le docking protéine- protéine

### III.2.3. Les types de docking

Il existe deux types de Docking : Le Docking lié (bound docking) et le docking non lié (unbound docking). Dans le docking lié, on dispose à l'avance de la structure tridimensionnelle des molécules telles qu'elles seront dans le complexe. Il suffit alors de trouver comment associer ces deux corps rigides, sans devoir se soucier d'un éventuel changement de conformation dû à la flexibilité des molécules. En revanche, dans le cas du docking non lié, on dispose de la structure tridimensionnelle des molécules isolées, ces méthodes rencontrent plus de difficultés. Cette différence a pour conséquence une augmentation importante de la complexité du problème, laquelle provient des changements conformationnels qui peuvent apparaître dans les structures des molécules lors de leur liaison. Malheureusement, il n'existe pas encore à l'heure actuelle de programme de docking qui soit capable de gérer totalement une telle complexité.

Pour cette raison, ceux-ci sont répertoriés dans trois sous-classes suivant la manière dont la flexibilité est prise en compte :

- Le docking rigide où les molécules sont représentées comme des objets rigides qu'ils ne peuvent changer leurs formes spatiales durant le processus du docking.
- Le docking semi-flexible, où une seule molécule est considérée comme flexible.
- Le docking flexible, où les deux molécules sont considérées comme flexibles.

Les méthodes les plus courantes sont basées sur un ajustement géométrique des deux molécules et supposent qu'il n'existe pas de changement conformationnel lors de la

formation du complexe. Bien que ce soit le cas dans la majorité des complexes, il existe quand même de petits changements conformationnels lors du phénomène de reconnaissance moléculaire. Une méthode récente propose de tenir compte des flexibilités conformationnelles des chaînes latérales des résidus de surface [116].

#### **III.2.4. Principe de Docking moléculaire**

Le Docking décrit un processus dans lequel une molécule (ligand) est placée dans le site actif d'une protéine cible dans un espace tridimensionnel (3D). Deux aspects sont importants : la prédiction de l'affinité du complexe [ligand- protéine], et la prédiction de la position correcte du ligand dans le site actif de la protéine. La prédiction d'affinité est liée à différents ligands de la collection, certains conviennent mieux que d'autres. La prédiction de position est liée à la même molécule de ligand mais dans des orientations différentes [117,118].

#### **III.2.5. Stratégie**

Le docking moléculaire *in silico* vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile que cristallographie aux rayons X ou résonance magnétique nucléaire (RMN), moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une des méthodes expérimentées. Les logiciels de docking sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligand) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, généralement protéique (récepteur), afin d'influencer le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée. Deux applications du docking dans le cadre de la mise au point de nouveaux médicaments sont ensuite présentées. La première étape est l'obtention d'une structure pour le récepteur, par cristallographie aux rayons X, par RMN ou par modélisation. L'interaction prédite sera d'autant plus informative, précise et utile que la description de cette structure sera précise. Elle doit donc être inspectée avec précaution. Tout d'abord, elle doit correspondre à une conformation pertinente sur le plan biologique. Il est donc nécessaire, entre autres, de vérifier la présence de contacts cristallins, ou la présence et l'éventuelle interaction avec d'autres molécules du cristal. Ensuite, la qualité de la structure doit être vérifiée au niveau des atomes eux-mêmes. Par exemple, le docking d'un ligand ne pourra pas être pertinent si des atomes manquent dans la région du site d'interaction, si l'identité de séquence avec la structure utilisée comme modèle est trop basse (si la structure de la cible a été obtenue par modélisation par homologie), ou si la région d'interaction contient des acides aminés flexibles [119].

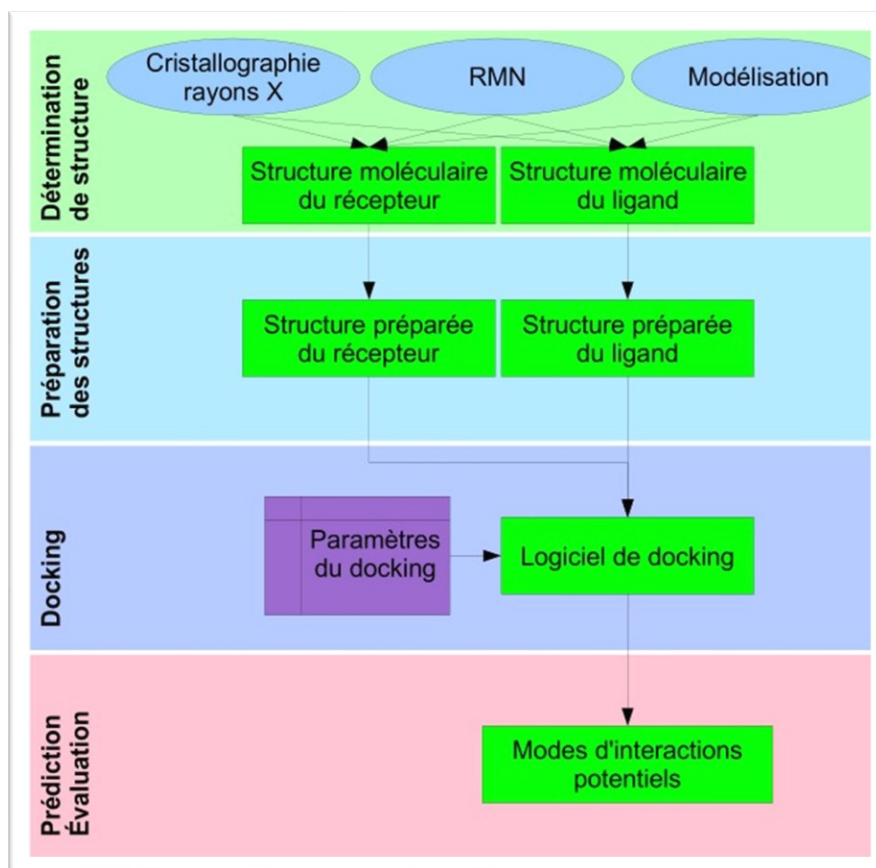


Figure III-05 : Étapes typiques d'un docking

Dans la biologie moléculaire, il y a deux problèmes principaux dans le docking :

- Le docking ligand- protéine et le docking protéine- protéine.

### III.2.5.1. Le docking Ligand- Protéine

Ce problème nécessite une grande molécule (la protéine est aussi appelée « le récepteur ») et une petite molécule (le ligand) et il est un très utile dans le développement de médicaments. Ce problème ressemble à la situation de « la clé dans la serrure », quand le ligand est amarré dans la cavité de la protéine [120].

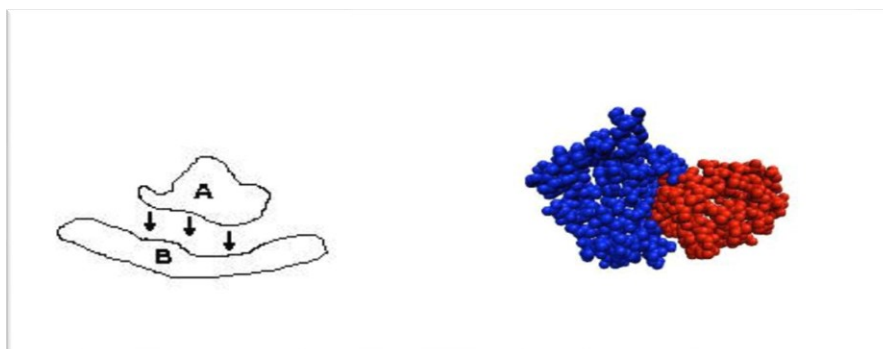


Figure III-06 : Le docking ligand protéine

### III.2.5.2. Le docking Protéine- Protéine

Ce problème nécessite deux protéines approximativement de même taille. Donc, souvent le site de fixation est une surface plus plane que dans le docking ligand-protéine, et les cas où le docking se produit quand une des molécules est située à l'intérieur d'une cavité de l'autre molécule, sont très rare [120].

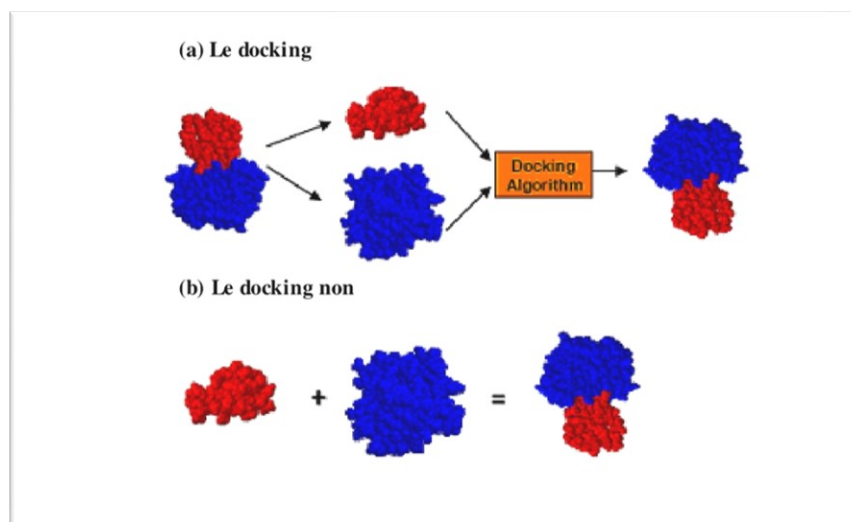


Figure III-07 : Le docking protéine- protéine

### III.2.6. Les algorithmes de recherche

Un algorithme est une méthode utilisée pour résoudre un problème particulier dont on est sûr qu'elle trouve toujours une réponse en un temps d'exécution fini.

Il existe **trois** types d'algorithmes pour le traitement de la flexibilité du ligand [121] :

#### III.2.6.1. Méthodes systématiques

Le principe général est de couper le ligand en fragments rigides et flexibles. Dans un premier lieu, un ou plusieurs fragments qui doivent être rigides sont placés au sein du site actif et donc mis en interaction avec la cible, puis le ligand est reconstruit en plaçant les fragments flexibles d'une manière successive tout en exploitant les angles de torsion.

Des programmes comme FlexX, Surfilez et Dock utilisent cette approche qui permet notamment un criblage rapide de vastes chimiothèques de molécules [121].

#### III.2.6.2. Méthode stochastique (génétique)

L'approche stochastique est plus précise, à partir d'une position initiale aléatoire, à l'extérieur du site actif, le ligand considéré dans son entier explore le site actif étudié par la répétition successive de mouvements et d'évaluations de l'interaction ligand-récepteur. Ces

techniques sont plus lentes que la méthode systématique mais prennent mieux en considération la flexibilité du ligand et permettent l'exploration de régions plus vastes.

Dans cette catégorie, nous pouvons citer GOLD et Auto Dock [121].

### III.2.7. Simulation

Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes complémentaires : le docking et le Scoring.

- Le Docking (la première) : est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.
- Le Scoring (la deuxième) : est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le Ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposée [121].

### III.2.8. Le Scoring

Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. C'est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe [122].

#### III.2.8.1. Fonctions de score

Sont des méthodes mathématiques et des fonctions discriminant les poses de Docking correctes de celles incorrectes. Ce score permettra non seulement de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées, mais également de classer la meilleure pose de différents ligands pour identifier les meilleurs d'entre eux.

Le score est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. C'est globalement une approximation de l'énergie libre résultant du passage de la forme libre de la protéine et du ligand à l'association sous forme de complexe. Le principe thermodynamique est le suivant :

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complexe}} - \Delta G_{\text{ligand}} - \Delta G_{\text{protéine}}$$

Concrètement, le score est une estimation de l'affinité entre la macromolécule et la petite molécule organique. Un score ne prédit donc en rien une activité mais bien une affinité[123].

### **III.2.9. Les logiciels de docking**

Les logiciels les plus fréquemment cités dans la littérature sont : AutoDock, GOLD, FlexX, DOCK et ICM. Un logiciel de docking moléculaire est bon si et seulement si sa fonction de score est bonne [124].

#### **III.2.9.1. AutoDock**

AutoDock emploie les méthodes Monte-Carlo et l'algorithme génétique Lamarckien (LGA) pour créer un ensemble de conformations possibles. LGA est utilisé comme optimiseur global et la minimisation d'énergie comme méthode de recherche locale[124].

#### **III.2.9.2. Le DOCK**

Le DOCK est l'un des logiciels de docking ligand-protéine les plus anciens et les plus connus. La version initiale utilise des ligands rigides, la flexibilité a été incorporée plus tard par l'intermédiaire de la construction par incrémentation du ligand dans la poche de liaison. Le DOCK est une méthode basée sur des fragments qui utilise les méthodes de complémentarité chimique et de forme pour créer des orientations possibles pour le ligand[124].

#### **III.2.9.3. FlexX**

FlexX est une autre méthode basée sur des fragments en utilisant des ligands flexibles et des protéines rigides. Il utilise la base de données d'angle de torsion de MIMUMBA pour la création des conformations. Le MIMUMBA est une base de données géométrique d'interaction employée pour décrire exactement les formes d'interaction intermoléculaires[124].

#### **III.2.9.4. GOLD**

GOLD il a un bon taux de succès, cependant il trouve des difficultés dans le traitement des poches des liaisons hydrophobes. GOLD utilise l'algorithme génétique pour fournir un docking du ligand flexible et une protéine avec des groupes d'hydroxyle flexibles. Autrement dit, la protéine est considérée comme rigide, qui est un avantage quand la poche de liaison contient les acides aminés qui forment des liaisons hydrogène avec le ligand. GOLD emploie une fonction de score qui est basée sur des conformations favorables

trouvées dans la base de données structurale de Cambridge et sur des résultats empiriques des interactions chimiques faibles [124].

### **III.3. PDB**

PDB est un portail dédié aux ressources en biologie macromoléculaire. Les archives rassemblent les données déterminées de manière expérimentale sur des protéines, des acides nucléiques et des assemblages complexes en accord avec les normes en vigueur. Protein Data Bank propose un outil de visualisation en trois dimensions pour observer ces molécules[125].

#### **III.3.1. Les fichiers PDB**

Les fichiers PDB contiennent les informations qui vont permettre à des logiciels de visualisation moléculaire (ex : RasTop ou Jmol) d'afficher les molécules. Un fichier au format PDB est un fichier texte composé de caractères ASCII. Il est donc possible d'accéder à l'information brute contenue dans ces fichiers en les ouvrant avec un éditeur de texte comme notepad++ (Logiciel libre téléchargeable gratuitement à cette adresse : <http://notepad-plus.sourceforge.net/fr/site.htm> ). (Les éditeurs de texte comme Word sont ici à éviter.) Les fichiers PDB contiennent les coordonnées cartésiennes des atomes qui constituent la molécule ainsi que des métadonnées. Ces métadonnées peuvent par exemple être la structure primaire de la molécule, ses éventuelles structures secondaires, la méthode expérimentale qui a permis d'obtenir les coordonnées des atomes, etc [126].

Le Tableau III-01 : Principaux programmes du docking moléculaire

Nom	Editeur	Site Internet
<b>AutoDock</b>	Scripps	<a href="http://www.scripps.edu/mb/alson/doc/autodock/">http://www.scripps.edu/mb/alson/doc/autodock/</a>
<b>Dock</b>	UCSF	<a href="http://dock.compbio.ucsf.edu/">http://dock.compbio.ucsf.edu/</a>
<b>FlexX</b>	BioSolveIT	<a href="http://www.biosolveit.de/FlexX/">http://www.biosolveit.de/FlexX/</a>
<b>Fred</b>	OpenEyes	<a href="http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html">http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html</a>
<b>Glide</b>	Schrodinger	<a href="http://www.schrodinger.com/Products/glide.html">http://www.schrodinger.com/Products/glide.html</a>
<b>Gold</b>	CCDC	<a href="http://www.ccdc.com.ac.uk/products/life_sciences/gold/">http://www.ccdc.com.ac.uk/products/life_sciences/gold/</a>
<b>ICM</b>	Molsoft	<a href="http://www.molsoft.com/products.html">http://www.molsoft.com/products.html</a>
<b>LigandFit</b>	Accelrys	<a href="http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html">http://www.accelrys.com/cerius2/c2ligandfit.html</a>
<b>Surflex</b>	Biopharmics	<a href="http://www.biopharmics.com/products.htm">http://www.biopharmics.com/products.htm</a>

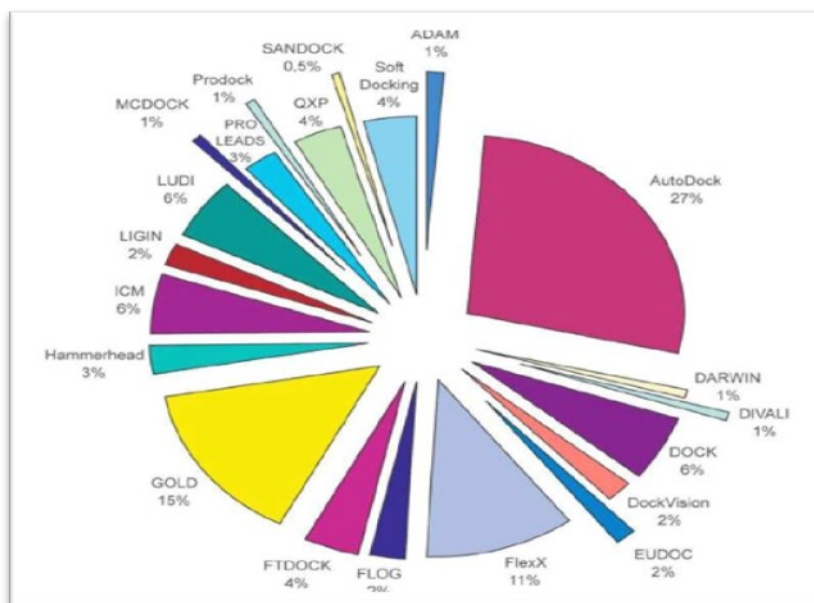


Figure III- 08 : Comparaison des programmes de docking



---

## Chapitre VI : Calculs/Docking des médicaments anti-Covid 19.

---



### Sommaire

- Logiciel utilisé.....
- Simulation des interactions protéine-ligand.....
- Présentation du récepteur sélectionné .....
- Présentation des ligands .....
- Résultats .....
- Discussion .....



Ce chapitre présente La programme MOE qui utilisé pour amarrer certains médicaments anti-coronavirus (Hydroxychloroquine, Remdesivir, Azithromycine), ainsi que Simulation de différentes interactions protéine-ligand (les interactions électrostatiques, hydrophobiques...), puis présentation du récepteur sélectionné et les ligands, et enfin les résultats et discussion de Docking a été fait sur la partie « ligand Pocket » du complexe SARS-CoV-2 - CR3022.

## IV.1. Logiciel utilisé

### ➤ MOE (version 2014) :

MOE, (Molecular Operating Environment), est un ensemble de plusieurs logiciels conçus à la découverte et à la conception assistée par ordinateur de molécules biologiquement actives.

Il permet d'effectuer plusieurs tâches pendant un temps très réduit. On peut aussi dessiner des molécules, de les minimiser pour avoir les meilleures conformations de ces molécules. Il permet également de docker plusieurs ligands rassemblés dans une base de données dans le site actif d'une protéine de manière successive (Chemical Computing Group, 2012).

MOE est utilisé par les biologistes, les chimistes médicaux et les chimistes informatiques dans les domaines de la recherche pharmaceutique, biotechnologique et universitaire. MOE fonctionne sous Windows, Linux, Unix et MAC OS X.

## IV.2. Simulation des interactions protéine-ligand

La stabilité d'un ligand au site actif d'un enzyme se justifie par un processus d'interactions complémentaires entre le ligand et l'enzyme en question. Les contributions intervenant dans la formation du complexe sont de nature stérique, électronique ou la combinaison des deux. Au niveau biochimique, la formation du complexe enzyme-ligand s'exprime par les interactions entre les atomes liés et les interactions entre les atomes non-liés.

### IV.2.1. Les interactions électrostatiques

Elles se passent entre dipôles chargés et à grande distance. La présence de solvant favorise les interactions électrostatiques à cause de la polarité et de la petite taille des molécules d'eau.

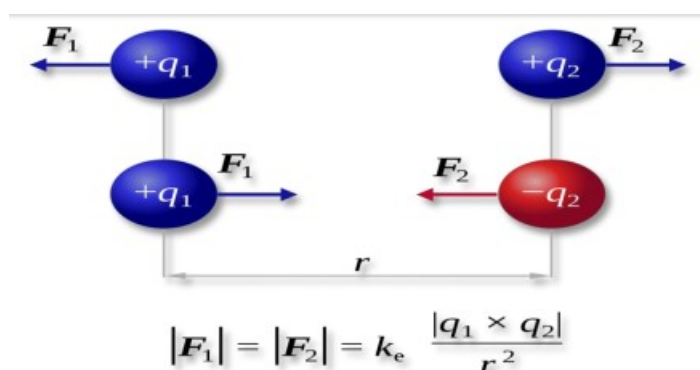


Figure IV-01 : Les interactions électrostatiques des molécules

### IV.2.2. Les interactions hydrophobiques

Les résidus hydrophobes se regroupent en présence de l'eau dans le but de minimiser leur rupture. On parle d'interactions hydrophobes, elles sont causées par une répulsion de l'eau.

### IV.2.3. Les interactions de Van der Waals

De faible rayon d'action, les interactions ou forces de Van der Waals sont des dipôles non permanents. Elles participent à la recherche de stabilité conformationnelles entre ligand et enzyme. Elles sont de nature électrostatique et existent sous trois (3) formes : forces de London, forces de Keesom et forces de Debye. La première se produit entre deux molécules non-polaires. La seconde se passe entre deux dipôles permanents précisément entre deux molécules polaires. Et la dernière maintient une molécule polaire avec une autre non-polaire.

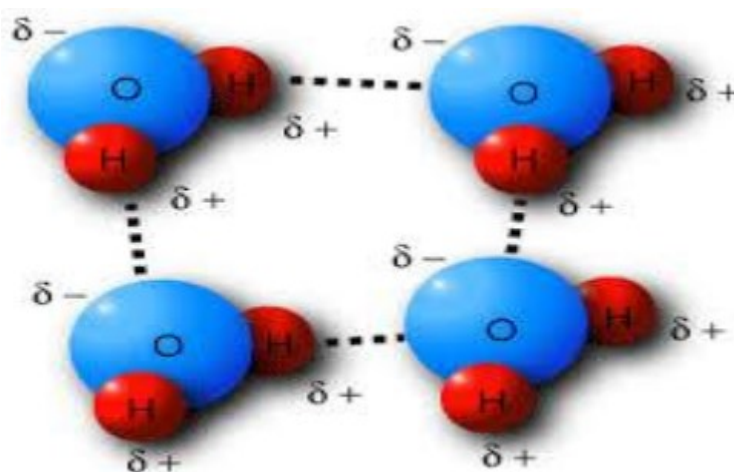


Figure IV-02 : Les interactions de Van der Waals

### IV.2.4. Les ponts hydrogène

Les ponts hydrogène ou liaisons hydrogène ont une énergie de l'ordre de 2 à 4 Kcal/mol. Ils ont lieu entre un atome d'hydrogène lié à un atome d'oxygène ou d'azote et un atome d'oxygène ou d'azote. Ils sont très flexibles et ont une longueur variant de 0,8 à 2,8 angströms.

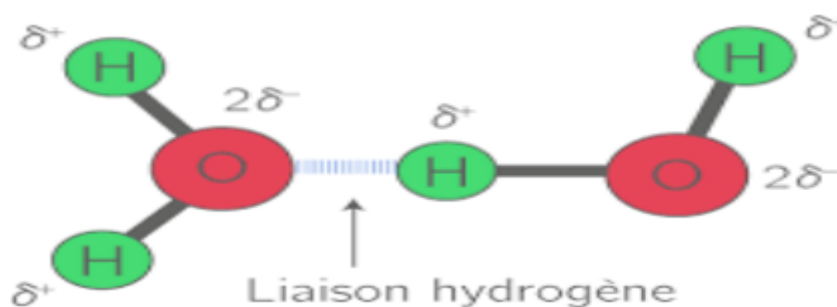


Figure IV-03 : Les ponts hydrogène

### IV.3. Présentation du récepteur sélectionné

Le téléchargement de protéine 6W41 sous forme de complexe avec le « Human anti body CR3022 » a été fait à partir de la base de données Bookhaven Protéine Data Bank ([www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb)).

Notre complexe de code 6W41 est cristallisé sous forme de trois chaînes (**Figure IV-04**).



**Figure IV-04** : la protéine 6W41

Il s'agit de la protéine d'entrée du virus dans la cellule hôte humaine (Le domaine de liaison au récepteur (RBD) sur la protéine de pointe du virus SARS-CoV-19), qui attache le virus au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) 2 humaine.

Les données cristallographiques de l'enzyme sont données dans le **tableau IV-01**.

**Tableau IV-01** : Les données cristallographiques de protéine 6W41

Complexe	Code	Classification	Poid (Kda)	Chaîne	Résolution (Å)
Sars-Cov-2	Cr3022 6w41	Immune System/Viral Protein	74.43	A, B, C	3.08

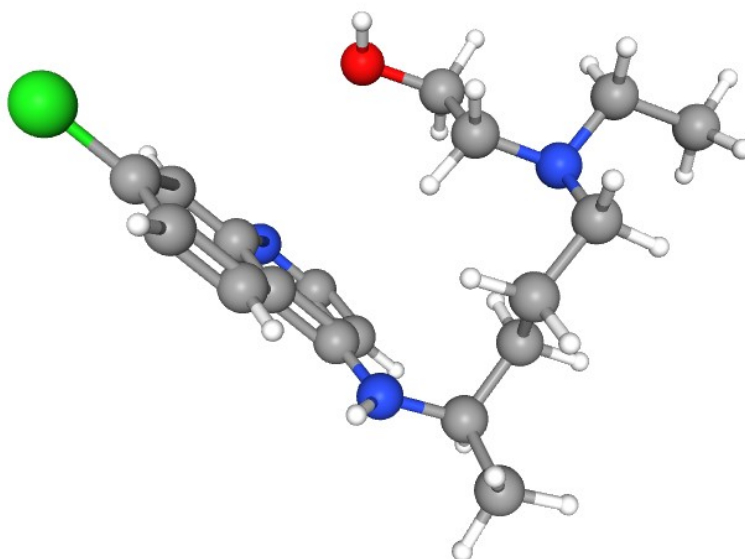
#### IV.4. Présentation des ligands :

Les ligands utilisés dans ce travail sont téléchargés sous forme PDB de la banque de donnée

PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Les ligands sélections sont comme suit :

##### IV.4.1. Hydroxychloroquine

**Figure IV-05** : Structure 3D de la hydroxychloroquine

#### IV.4.2. Remdesivir

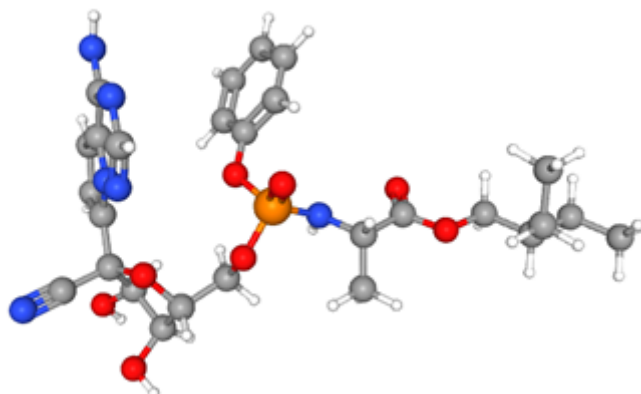


Figure IV-06 : Structure 3D du Remdesivir

#### IV.4.3. Azithromycine

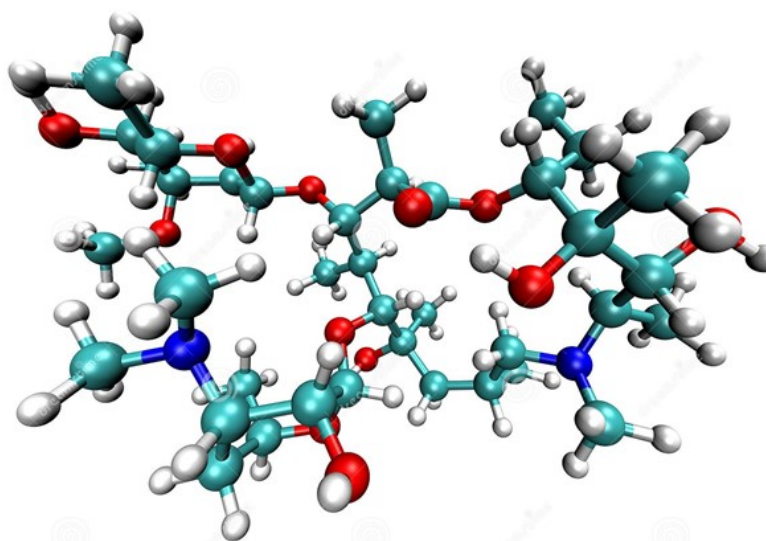
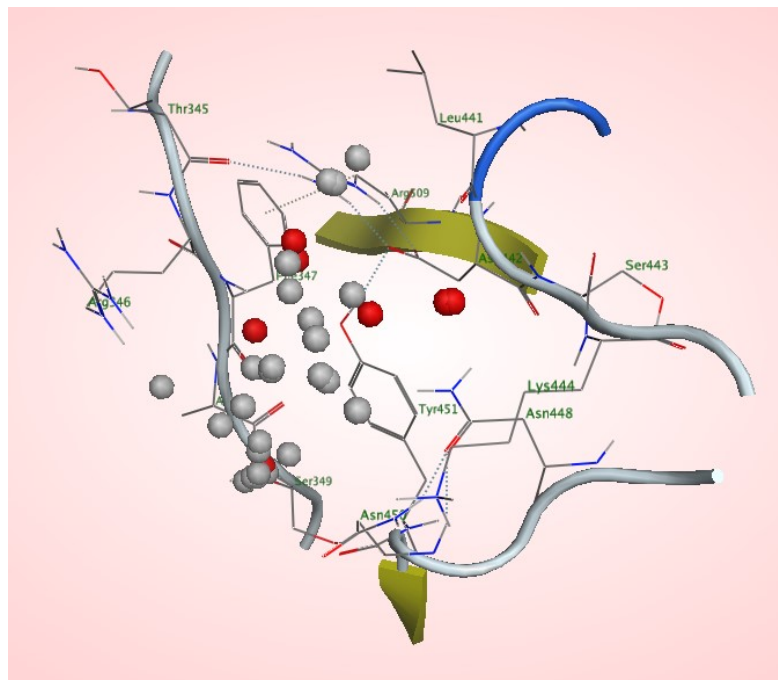


Figure IV-07 : Structure 3D du Azithromycine

## IV.5. Résultats

Le Docking a été fait sur la partie « ligand Pocket » du complexe SARS-CoV-2 - CR3022 (Figure IV-08) :



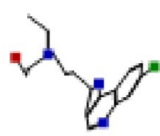
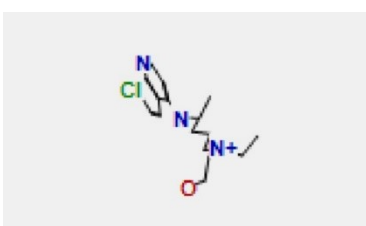
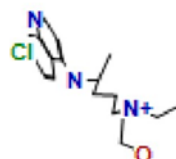
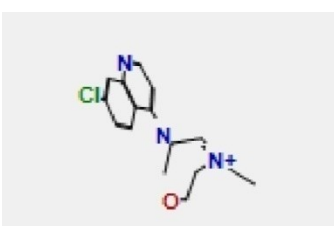
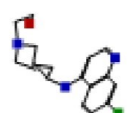
**Figure IV-08 :** Ligand Pocket de complexe Sars-Cov-2 – CR3022

### IV.5.1. Scoring

Tous les ligands seront orientés vers l'espace de recherche déjà défini en appliquant le protocole précédemment décrit et validé. Le « Scoring » des poses obtenues pour chaque ligand (après 30 tours de recherche) mène à un classement des meilleures poses basé sur leurs énergies d'interaction « Moldock score ». Ainsi, pour chaque élément une seule pose prédite est sélectionnée, et donc 5 poses prédites sont retenues et classées dans un ordre décroissant de l'énergie d'interaction.

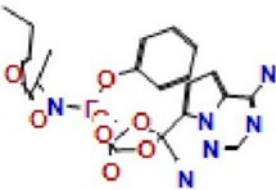
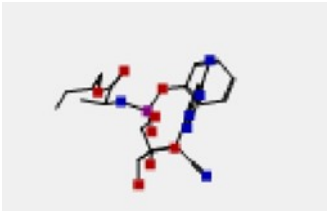
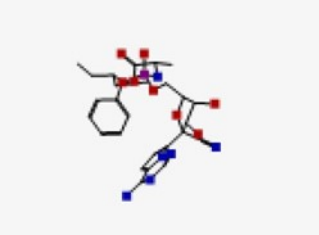
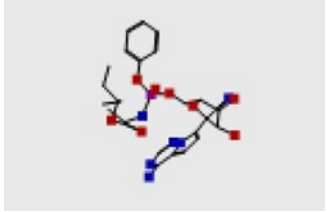
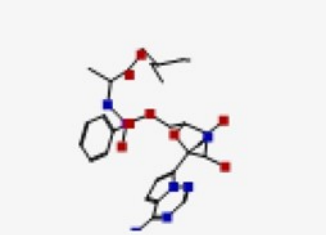
## IV.5.1.1. Interaction Hydroxychloroquine- SARS-CoV-19

Tableau IV-02 : Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Hydroxychloroquine- SARS-CoV-19

	Mol	E (Kcal /mol)	RMSD
1		-6,0820	1,3465
2		-6,0438	2,2367
3		-6,0339	1,7502
4		-6,0297	1,5543
5		-5,8768	2,9842

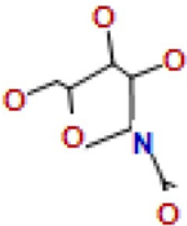
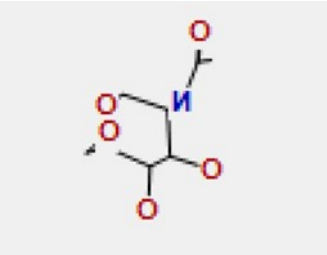
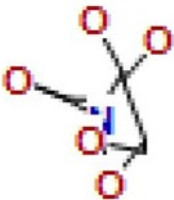
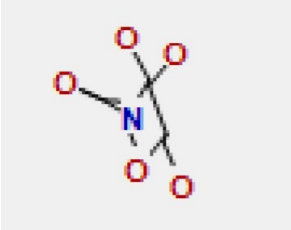
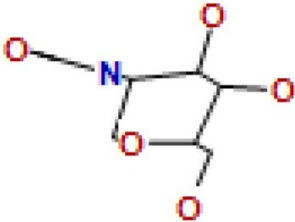
## IV.5.1.2. Interaction Remdesivir- SARS-CoV-2

Tableau IV-03 : Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Remdesivir- SARS-CoV-2

	MOL	S	RMSD-refini
1		-6,5053	1,9650
2		-6,1889	2,1758
3		-6,1093	2,3466
4		-5,9743	1,6373
5		-5,9502	1,8949

## IV.5.1.3. Interaction Azithromycine- SARS-CoV-2

Tableau IV-04 : Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Azithromycine- SARS-CoV-2

	MOL	S	RMSD
1		-4,4829	4,1401
2		-4,4165	4,1622
3		-4,3207	6,4021
4		-4,2265	6,4784
5		-4,1616	5,9184

## IV.6. Discussion

### IV.6.1. Comparaison des interactions ligand-récepteur

Parmi les 5 poses, dont les énergies Moldock score varient entre -6.50 et -4.48 Kcal/mol, nous avons sélectionné les meilleures dites « Top-Scoring », ayant les valeurs énergétiques d'interaction les plus basses pour chaque ligand.

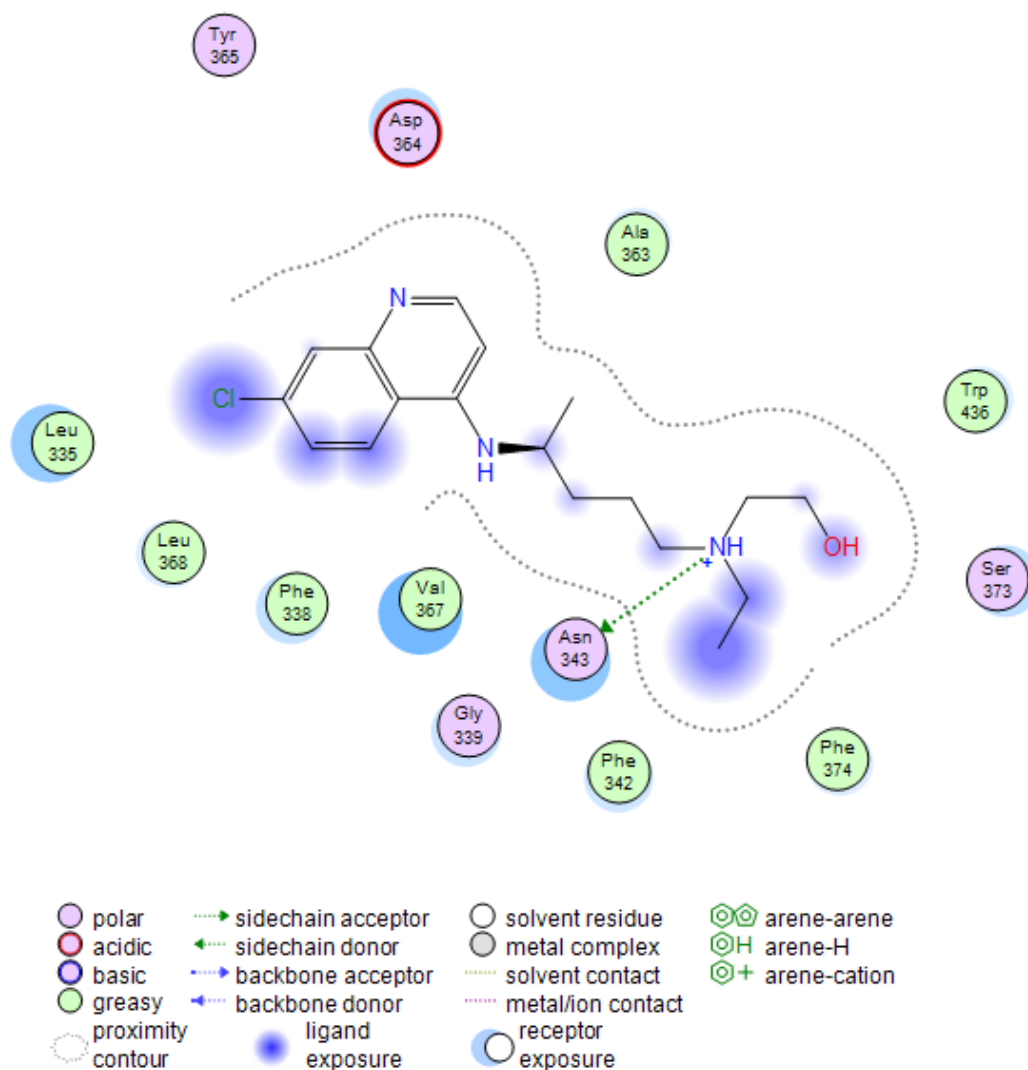
Ces 3 ligands représentent, du point de vue énergétique, une affinité modérée avec le résidu du site actif (Tableau IV-05)

La meilleure valeur est observée pour le remdesivir

**Tableau IV-05** : Les Top-Scoring pour chaque ligand testé

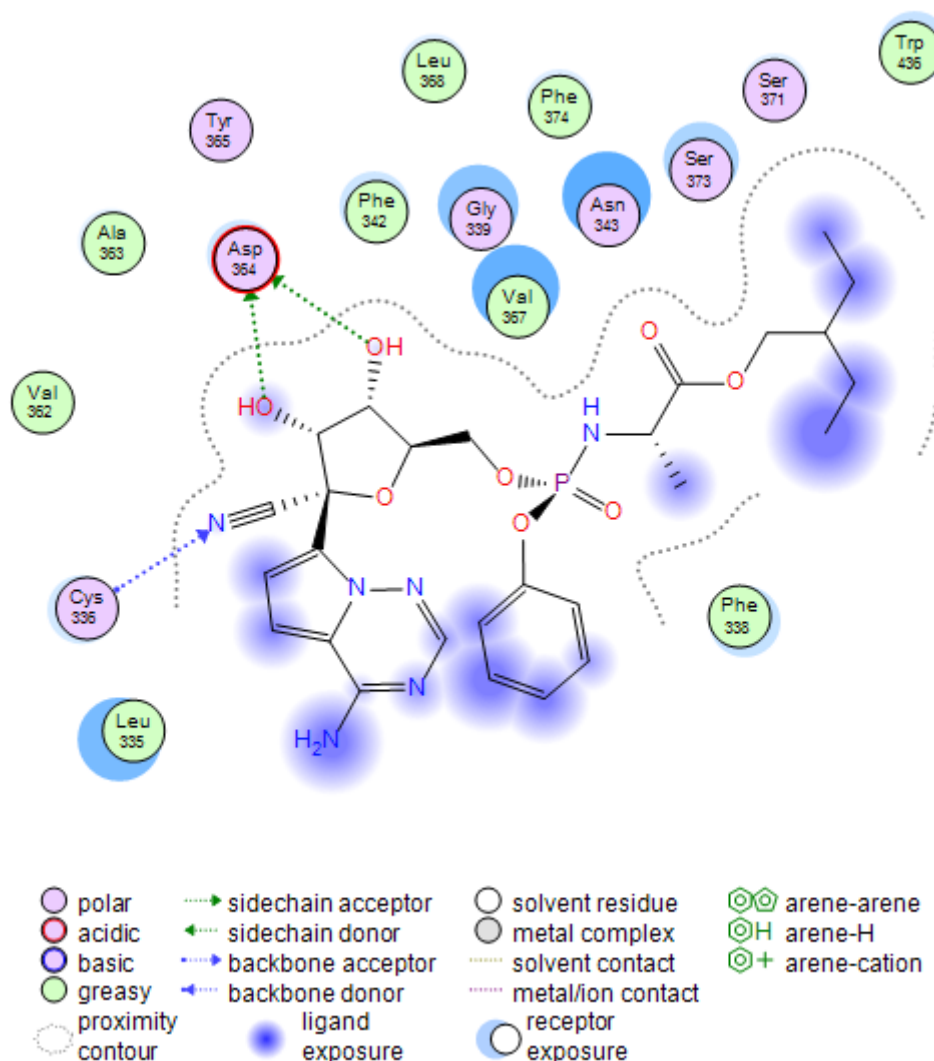
Ligand	E
Hydroxychloroquine	-6.08
Remdesivir	-6.50
Azithromycine	-4.48

Pour le complexe Hydroxychloroquine- SARS-CoV-19, des interactions de type Hydrogène sont également présentes avec les résidus Asn343,



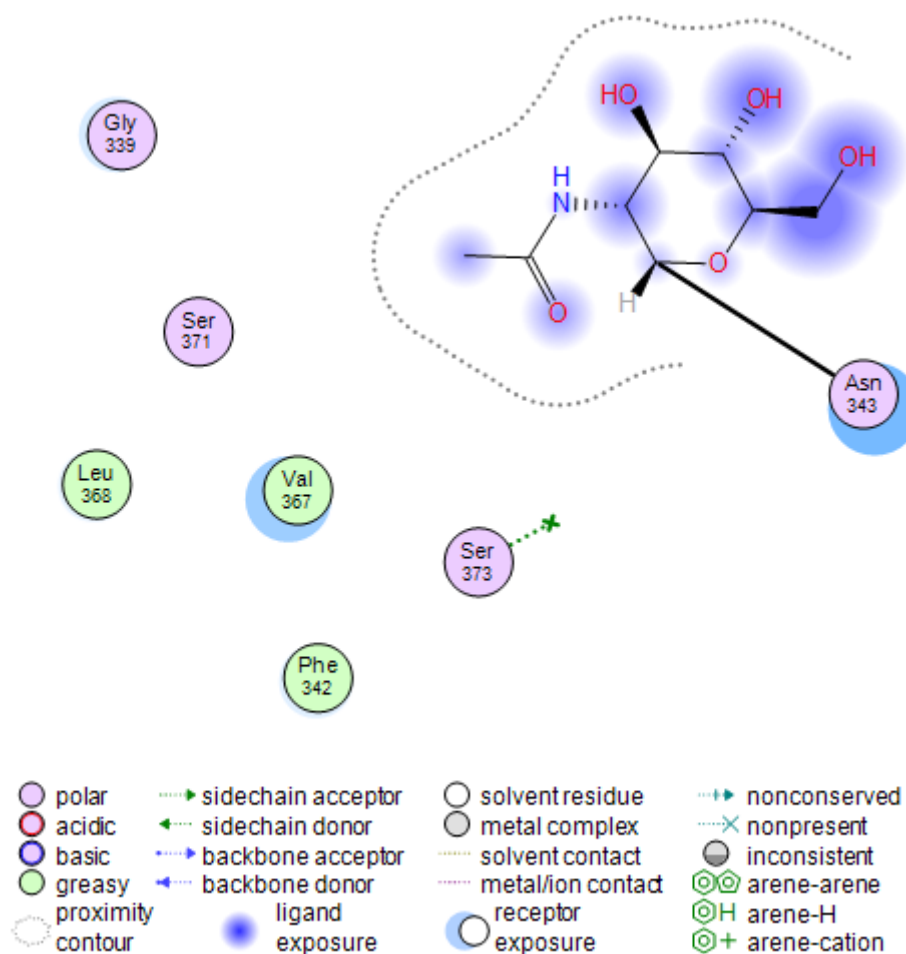
**Figure IV-09 : Les interaction entre Hydroxychloroquine – SARS-COV-2**

En outre, le complexe Remdesivir- SARS-CoV-2 montre deux interactions Hydrogène (acceptor) entre le ASP 364 est l'atome d'oxygène du ligand, et une autre entre la Cys 336 et l'atome d'azote avec une valeur d'énergie de 6.50 Kcal/mol.



**Figure IV-10** : Les interaction entre le Remdesivir -SARS-COV-2

Enfin, les interactions entre Azithromycine et le SARS-CoV-19 se fait par une seule liaison par le Ser 373 ;



**Figure IV-11** : les interactions entre Azithromycine et le SARS-CoV-19

#### IV.6.2. Test de fiabilité

La validation de ce protocole a été réalisée par la vérification des valeurs du RMSD, on juge de la qualité du docking en mesurant le RMSD, (Root Mean Square Deviation) Souvent, les performances d'un programme de Docking moléculaire sont évaluées en termes de capacité à reproduire le mieux possible des complexes expérimentaux. Autrement dit, il faut que l'évaluation quantitative de la déformation spatiale entre la pose du ligand calculée MOE et la conformation dans le complexe expérimental soit le plus petit possible. Pour cela, on utilise une grandeur scalaire : RMSD.

Le RMSD correspond à la moyenne de la déviation de chacun des atomes du ligand (ligand Docké) par rapport à ceux de la molécule d'origine (le ligand de référence).

Le positionnement, c'est-à-dire l'identification correcte du site de liaison sur la protéine, l'orientation et la conformation du ligand influent sur la valeur du RMSD. La prédiction est acceptable si sa valeur ne dépasse pas 2 angströms.

**Tableau IV-06** : Test de fiabilité du Docking (RMSD)

Ligand	RMSD
Hydroxychloroquine	1.34
Remdesivir	1.94
Azithromycine	4.14

Les valeurs RMSD de la Hydroxychloroquine et le remdesivir sont acceptable, surtout pour la première, par contre L'azithromycine présente une valeur de 4.14 ce qui confirme la non fiabilité du Docking pour cette Ligand.



---

## **Conclusion générale**

---



Ce manuscrit, " Etude et évaluation par Docking moléculaire de quelques médicaments utilisés contre Le Covid-19 " comprend quatre chapitres :

Dans le premier chapitre, nous avons présenté le SARS-COV-2 maladie respiratoire aiguë sévère dont nous avons défini le Covid-19, nous avons montré les épidémies qui ont précédé l'épidémie de Coronavirus, puis nous avons mentionné les types de Coronavirus et les symptômes qu'il provoque. Ensuite nous avons définie en détails le Sars-Cov-2 leur paramétré, structure, mode de l'infection et leur mécanisme dans le corps.

Dans le deuxième chapitre, nous avons donnés des définitions des différents types de médicaments qui sont utilisés contre le covid-19 (Les antiviraux, Les immunomodulateurs et Les médicaments destinés à protéger les poumons). Après nous avons mentionnés les médicaments les plus utilises en détails et mentionner leurs mécanismes contre le Sars-Cov-2, puis nous avons abordé les vaccins les plus utilisées anti-Covid-19 et définit leur principes, efficacités, avantages et inconvénients.

Dans le troisième chapitre, nous avons concentré sur la modélisation moléculaire, en présentes des rappels sur les différents types ainsi que leur principe, application et des logiciels.

Enfin dans le quatrième chapitre (partie calcul) nous avons présenté le programme MOE que nous avons utilisé pour faire le Docking de certains médicaments anti-coronavirus (Hydroxychloroquine, Remdesivir, Azithromycine) avec la partie « ligand Pocket » du complexe SARS-CoV-2 - CR3022, enfin nous avons trouvé les résultats des valeurs RMSD de la Hydroxychloroquine et le remdesivir quelles sont acceptables.

Parmi les médicaments testés, les meilleures interactions ligand-réceptur sont observées pour la hydroxychloroquine.

La validation de ce protocole a été réalisée par vérification des valeurs du RMSD. Les valeurs de la Hydroxychloroquine et le remdesivir sont acceptable, surtout pour la première, par contre L'azithromycine présente une valeur de 4.14 ce qui confirme la non fiabilité du Docking pour cette Ligand.



---

## **Références Bibliographiques**

---



**Références bibliographiques**

- 1- **C. Deluzarche**, Futura-Sciences, « Les Grandes Pandémies Qui Ont Marqué L’histoire- Article » - Publié Le 18/02/2021, Lire En 12/04/2021.
- 2-Techni-Science, « Peste Antonine – Définition Et Explications », Lire En 17/04/2021.
- 3-Indexsante, «8 Grandes Pandémies Qui Ont Marqué L’histoire », Article 11 Avril 2021.
- 4- Canada Ca, « Symptômes De La Peste, Publié 2018-06-14 », Lire En 17/04/2021  
«<https://Www.Canada.Ca/Fr/Sante-Publique/Services/Maladies/Peste/Symptomes-Peste.Html>» .
- 5- Business Insider « Comment 11 Grandes Pandémies Ont Changé Le Cours De L’histoire » | Publié Le 11/10/2020 A 8h00 | Mis A Jour Le 12/10/2020 A 8h33, Lire En 12/04/2021.
- 6- **A. Sophie Glover-Bandeau**, Sante Journal des femmes « Grippe Espagnole : Origine, Durée En France, Nombre De Morts », Article Mis A Jour Le 18/03/21 18 :10.
- 7- Creapharma, « Grippe, Résumé Sur La Grippe, Symptômes »,  
« <https://Www.Creapharma.Ch/Grippe.Html> ».
- 8- **A.Blaize**. Sante Journal Des Femmes, « SRAS : Origine, Symptômes, Quels Traitements », Article Mis A Jour Le 21/01/20 11 :59.
- 9-Who, ” Middle East Respiratory Syndrome”.
- 10- Vidal, « Coronavirus, Sras Et Merscov », Miss A Jour : Vendredi 12 Juillet 2019, « <https://Www.Vidal.Fr/Sante/Voyage/Maladies-Voyage/Coronavirus-Sras-Mers-Cov.Html> » .
- 11- **M. Robinson**. Le virus Ebola : impact de l’épidémie de 2014-2016 sur la recherche. Sciences pharmaceutique .2017. (hal-01932482).
- 12-Pasteur, « Virus Ebola (Famille Des Filoviridae). Virus Filamenteux (Le Plus Long Que L’on Connait). Image Colorisée - © Institut Pasteur, Cause, Symptômes ».
- 13- **E. D’Ortenzio, Y. Yazdanpanah, B. Lina**, Inserm, « Coronavirus Et Covid-19, SARS-Cov-2/Covid-19 – Point Sur Les Connaissances, Mise à jour à 2021 », Lire en11/004/2021.
- 14- **A.Blaize** , Sante Journal Des Femmes, « C’est Quoi Un Coronavirus : Origine, Nom, Mutation, Symptômes », Article Mis A Jour Le 08/09/20 15:17, Lire en 15/04/2021 .

- 15-A.Blaize**, Sante Journal Des Femmes, “Definitions-Coronavirus-Covid-19”, Article Article mis à jour le 21/05/21 18 :21.
- 16-Vidal**, « Quels Sont Les Symptômes De La Covid-19 ? Les Principaux Symptômes Identiques À Ceux De La Grippe », Mis A Jour : Lundi 03 Mai 2021.
- 17-SEKSIK, Philippe**. « Infection à SARS-CoV-2 : ce que doit savoir l’hépatogastroentérologue ». Hépatogastro & Oncologie Digestive, 2020, vol. 27, no 5, p. 475-482.
- 18- Lumni**, « Coronavirus : Définition, Transmission Et Symptômes, Comment Se Transmet Le Coronavirus ? ».
- 19- Y.Yazdanpana** ,« Comment Ce Virus Se Transmet-Il ? Coronavirus Et Covid-19, SARS-Cov-2/Covid-19 – Point Sur Les Connaissances », Novembre 2020, Dossier Réalisé En Collaboration Avec Eric D’Ortenzio (Reacting), H (Unité Inserm 1137, Université Paris-Diderot, Service Des Maladies Infectieuses Et Tropicales, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris) Et Bruno Lina (CIRI, Centre International De Recherche En Infectiologie, Inserm U1111, CNRS, UCBL1 UMR5308, ENS De Lyon), 29.03.21.
- 20- Pr.J-Daniel Pr .G .Dejean, Dr S.Tchakamian** , HAS « Aspects Immunologiques Et Virologiques De L’infection Par Le SARS-Cov-2 » PDF , Mis en ligne le 01 déc. 2020 .
- 21- R.Khailany, M.Safdar, M.Ozaslan** , HAS « Aspects Immunologiques Et Virologiques De L’infection Par Le SARS-Cov-2 », Novembre 2020 14. Genomic Characterization Of A Novel SARS-Cov-2. Gene Rep 2020; 19 :100682.
- 22- Y.Yazdanpanah ,B.Lina**« Coronavirus et Covid-19, Du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère », « SARS-CoV-2/Covid-19 - Point sur les connaissances, novembre 2020 », (mise à jour mai : 2021).
- 23-M.Borsa**, Natureviews Immunology «Attacking the Defence: SARS-Cov-2 Can Infect Immune Cells »,Article (Consulté Le 14 Mars 2021) Lire En 15/05/2021.
- 24- C.Marjorie. Pontelli**, « Infection of Human Lymphomononuclear Cells By SARS-Cov-2», University of Oxford – Immunology Network, 2020 (Lire En Ligne. «<https://www.immunology.ox.ac.uk/covid-19/covid-19-immunology-literature-reviews/infection-of-human-lymphomononuclear-cells-by-sars-cov-2> », Consulté Le 14 Mars2021.

- 25- Ke Wang**, « CD147-Spike Protein Is a Novel Route For SARS-Cov-2 Infection to Host Cells, Nature – Signal Transduction and Targeted Therapy », Consulté Le 14 Mars 2021), 2020 Lire En Ligne.
- 26- Ke Wang, Wei Chen, Yu-Sen Zhou Et Jian-Qi Lian All**, « SARS-Cov-2 Invades Host Cells via A novel Route : CD147-Spike Protein », Biorxiv, Microbiology, 14 Mars 2020 (DOI 10.1101/2020.03.14.988345 « <https://dx.doi.org/10.1101/2020.03.14.988345> », Lire En Ligne en 2021, « <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.14.988345> », Consulté Le 1 Avril 2020.
- 27- C.Crosnier, Leyla Y. Bustamante, S. J.bartholdson Et Amy K. Bei All** , « Basigin is a receptor Essential For Erythrocyte Invasion By Plasmodium Falciparum », Nature, Vol. 480, N 7378, 9 November 2011, P. 534–537 (ISSN 1476-4687 ), Consulté Le 1 Avril 2020).
- 28- W. Essahib, G.Verheyen, H.Tournaye, and H. Van de Velde & All**  
“SARS-Cov-2 Host Receptors ACE2 And CD147 (BSG) Are Present on Human Oocytes and Blastocysts, J Assist Reprod Genet”. 2020 Nov; 37(11): 2657–2660. Published Online 2020 Sep 21. Doi: 10.1007/s10815-020-01952-x.
- 29- KUMAR, Vinay, DOSHI, U.Khushi ,KHAN, H.Wajihul., et al.** COVID-19 pandemic: mechanism, diagnosis, and treatment. Journal of Chemical Technology & Biotechnology, 2021, vol. 96, no 2, p. 299-308.
- 30- C. Deluzarche**, Futura Sciences, SANTÉ, « Voici les traitements déjà testés les plus utilisés contre la Covid-19, Cent-quinze médicaments différents prescrits contre la Covid-19, Lopinavir/ritonavir : le traitement le plus couramment utilisé ». Publié le 05/06/2020, « <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-voici-traitements-deja-testes-plus-utilises-covid-19-81354/> ».
- 31- A.Freund ,R.Mallet & all ,DW**, « Existe-t-il déjà médicament contre le coronavirus, trois différents groupes de médicaments », Consulté le 08/04/2020 , lire en 10/04/2021.
- 32-Y-Xiao Du and Xiao-Ping Chen & all**; “Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns about Clinical Trials for 2019-nCoV Infection; MINI-REVIEW”; Consulté le Avril 2020.
- 33- A.Xaillé** , Top Santé, « Traitement du coronavirus (Covid-19) : quelles sont les pistes ? Le favipiravir (antiviral Avigan © Getty Images/iStockphoto Par Anne Xaillé » Le 28 décembre 2020 à 15h33 - mis à jour 25 fév 2021 à 21h50, Lire en 14/04/2021.

**34-C. Hoffmann , B. Giroux & all**, Covid reference, “FAVIPIRAVIR, Traitement,4th English edition, pages 372”, “[https://covidreference.com/traitement\\_fr](https://covidreference.com/traitement_fr)”.

**35-Clinisciences**, « SARS-COV-2 favipiravir-Candidats thérapeutiques-favipiravir » lire en 06/05/2021,« <https://www.clinisciences.com/achat/cat-sars-cov-2-favipiravir-candidats-5112.html> ».

**36- Umang Agrawal, R. Raju, F. zarir, Udwadia**, “Review article, Mechanism of action, favipiravir: Anew and emerging antiviral option in covid-19, “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/artucles/PMC7467067/>”.

**37-Clin sciences**, « Réactifs et instruments pour l’immunologie, la biologie cellulaire et la biologie moléculaire. SARS-COV-2 Favipiravir candidats thérapeutiques » lire en 17/05/2021 « <https://www.clinisciences;com/achat/cat-sars-cov-2-favipiravir-candidats-5112.html> ».

**38- C.Assignon , DW**, « Covid-19 : la liste des traitements approuvés ou controversés, L’avigan,santé»,18.01.2021« <https://amp.dw.com/fr/covid-19-la-liste-des-traitements-approuv%C3%A9s-ou-controvers%C3%A9s/a-56267749> ».

**39- S.Abd-Elsalam, et al.**” Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study American Journal of Tropical Medicine and Hygiene “2020; Oct; 103(4):1635-1639. doi: 10.4269/ajtmh.20-0873.

**40- T.Géral , My search Orag**, « Hydroxychloroquine, chloroquine et Covid-19 : 12 questions pour tout savoir, Quelle est la différence avec l’hydroxychloroquine » Article publié le 31 mars 2020 , Lire en 20/04/2021 .

**41- M.Agarwal, P.Ranjan, U.Baitha, A.Mittal ,Frontiersin,**”Hydroxychloroquine as a Chemoprophylactic Agent for COVID-19: A Clinico-Pharmacological Review, Mechanism of Action of Hydroxychloroquine and Preclinical Evidence”, MINI REVIEW article, Front. Pharmacol., 17 December 2020.

**42- A. Monforte, A. Tavelli, F. Bai, G. Marchetti, A. Cozzi-Lepri et all.** « Effectiveness of hydroxychloroquine in COVID-19 disease : a done and dusted situation ? Int J Infect Dis».

**43- V. Guérin, P. Lévy., J.L Thomas, T. Lardenois, P. Lacrosse, E. Sarrazin.** “Azithromycin and hydroxychloroquine accelerate recovery of outpatients with mild/moderate COVID-19”. Asian J Med Health. 2020; 18:45–55.

**44- C.Prodromos ,T.Rumschlag ,”** Hydroxychloroquine is effective, and consistently so when provided early, for COVID-19: a systematic review, New 2020 Nov; 38: 100776.

Published online 2020 Oct 5. “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534595/>”.

**45- S.Satarker, T.Ahuja, M.Banerjee, V.Balaji, S.Dogra, T.Agarwal, and Madhavan Nampootheri** et al, “Hydroxychloroquine in COVID-19: Potential Mechanism of Action Against SARS-CoV-2 ,Side Effects of CQ/HCQ”

“<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7443392/>”.

**46- J.Kern** , Futura Sciences, « Chloroquine, Rédactrice scientifique», Consulté Le 30/05/2020, « <https://www.futura-sciences.com/alternative/amp/glossaire/1867/> ».

**47-Vidal**, « L'intelligence Médicale Au Service Du Soins, Gamme De Médicaments Lopinavir/Ritonavir Mylan ».

**48- F.Valentin Universidad Ana G. Méndez, R.Gurabo** et al , « Lopinavir/Ritonavir and COVID-19

“[https://www.researchgate.net/publication/340446589\\_LopinavirRitonavir\\_and\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/340446589_LopinavirRitonavir_and_COVID-19)”.

**49- CHAN, K. S., LAI, S. T., CHU, C. M., et al.** Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. Hong Kong medical journal, 2003.

**50- CHU, C. M., CHENG, V. C. C., HUNG, I. F. N., et al.** Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax, 2004, vol. 59, p. 252-256.

**51-CEBM**, “lopinavir/ritonavir: a rapid review of effectiveness in covid-19, potential mechanism of action”, April 14, 2020 ,” <https://www.cebm.net/covid-19/lopinavir-ritonavir-a-rapid-review-of-the-evidence-for-effectiveness-in-treating-covid/>”.

**52- C.Hoffmann**, Covid references, treatment published 20 January 2021,” <https://covidreference.com/>”.

**53- DORWARD, Jienchi et GBINIGIE**, Kome. Centre for Evidence Based Medicine. 2020.

**54-Vidal**, « L'intelligence Médicale Au Service Du Soins, Gamme De Médicaments Lopinavir/Ritonavir Mylan » Mise à jour : Jeudi 20 mai 2021.

**55-A.REDHA**, Etude épidémiologique de l'efficacité des différents traitements utilisés contre le Coronavirus (COVID-19). 2020. Thèse de doctorat.

**56- J. Beigel, K. Tomashek, Dodd LE**, et al. ACTT-1 Study Group Members.” Remdesivir for the treatment of COVID-19: final report. N Engle J Med 2020; 383:1813–26. [OpenUrlCrossRefPubMedGoogle Scholar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35066722/)”.

- 57- C. Spinner, R. Gottlieb, G. Criner, et al.**GS-US-540-5774 Investigators. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324: 1048–57. [OpenUrlPubMed](#), [Google Scholar](#).
- 58- A.Frediansyah, F. Nainu , K. Dhama ,M.Mudatsir,and H.Harapan & all,»**  
Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review,  
Remdesivir: an introduction: CLIN 2021 January-March  
«<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7410793/>» .
- 59- Agostini et al,»** Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS- 5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease; American Society for Microbiology”; 6 juin 2018.
- 60- E. Susan Amirian et Levy;** Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS- 441524 as therapeutic options for coronaviruses; Elsevier; 27 Mars 2020.
- 61- Morse et al,** learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV; Chemistry Europe-European Chemical Societies Publishing; 24 Février2020.
- 62- A.Frediansyah,F.Nainu, K.Dhama,M.Mudatsir, H.Harapan et all,»** Results from patients with COVID-19 and clinical trials, Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review», CLIN 2021 January-March and  
«<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7410793/>» .
- 63- A.Blaize ,** Sante journal des femmes, Remdesivir et coronavirus : dangereux pour les reins ? Effets secondaires ,Article mis à jour le 22/12/20 17:32 , Lire en 01/05/2021 .
- 64-Techno Sciences,** « Azithromycine - Définition et Explications », lire en 12/05/2021, « <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Azithromycine.html> ».
- 65- N.Bleyzac,S.Goutelle, L.Bourguignon,and M.Tod et all,»** Azithromycin for COVID-19: More Than Just an Antimicrobial? “,  
« <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290142/> ».
- 66 -C.Samer,F.Curtin et all ,L'azithromycine Est-Elle Efficace Pour Prévenir Ou Traiter L'infection Covid-19 ?** Publié dans Covid19-FAQ,  
« <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/azithromycine-et-covid-19.pdf> ».

**67- S.Adida** ,Passeport sante, « Quels sont les effets secondaires et contre-indications de l'azithromycine ? Azithromycine : quel lien avec la Covid-19 ? », lire en en 16/05/2021.

**68-Vaccin**, «<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-vaccin-4060/> ».

**69-Futura sciences**, Vaccin, Principe du vaccin, « <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-vaccin-4060/> ».

**70- X.Gruffat,S.Harinjato** ,Creapharma, « Différents vaccins et projets de vaccins (adénovirus, ARN, virus affaibli), Vaccins contre la Covid-19 », Article mis à jour le 14/06/2021 .

**71- « La vaccination anti Covid-19 Questions – Réponses »**

« <https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/2021-01/202001-%20webinaires%20vaccination%20COVID19%20-%20pr%C3%A9sentation%201.pdf> ».

**72-Who** « Les différents types de vaccins contre la COVID-19 »,12 janvier 2021, «<https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained> ».

**73-Vaccination Info Service**, « Quels Sont Les Différents Types De Vaccins ? » Mis à jour le 26.11.2020,

« <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Composition-des-vaccins/Quels-sont-les-differents-types-de-vaccins> ».

**74-X. Gruffat , S. Harinjato** ,Creapharma, « Vaccins contre la Covid-19, Vaccins mis sur le marché et en phase clinique 3 », Article mis à jour le 31 mai 2021, « <https://www.creapharma.ch/vaccination-contre-la-covid-19> ».

**75-C.Thevenot** , « Covid-19 : quels sont les vaccins les plus utilisés dans le monde ? », Publié le 03/05/2021, « <https://www.lesfrontaliers.lu/sante/covid-19-quels-sont-les-vaccins-les-plus-utilises-dans-le-monde/> ».

**76-C.Jenik** , « Les vaccins les plus utilisés dans le monde VACCINATION COVID-19 », Article, 26 avr. 2021, Lire en 15/06/2021.

**77-AstraZeneca, Pfizer, Moderna, Janssen** : tout savoir sur les vaccins Covid-19 (numerama.com) .

**78-L.Beliaeff** , « Decryptage. Covid 19 : Quels Sont Les Avantages Et Inconvénients Des Vaccins Bientôt Disponibles ? Les virus modifiés ou recombinants : Johnson et Johnson

(États-Unis), AstraZeneca (Royaume-Uni), Spoutnik, Quels sont leurs avantages et inconvénients ? », lire en 19/05/2021, Lire en 17/06/2021.

**79-B.Demmer**, Doctissimo « Vaccin AstraZeneca : efficacité, méthode, effets secondaires » Article.

**80-M.Dupont-Besnard** , « AstraZeneca, Pfizer, Moderna, Janssen : tout savoir sur les vaccins Covid-19 , Marcus Dupont-Besnard »21 avril 2021, lire en 20/05/2021.

**81-** Doctissimo « Vaccins Covid autorisés en France », Mis à jour le 04 mai 2021

« <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-vaccins-covid-19-pfizer-moderna-astrazeneca-sanofi-russie-chine> ».

**82- C. Robin**, Capital, « Pfizer, Moderna... les avantages et inconvénients des nouveaux vaccins ARN », Écrit, Publié le 04/12/2020 à 5h42 Mis à jour le 07/04/2021 à 8h26 .

**83-** « Vaccins contre la Covid-19 : le rapport bénéfices-risques criblé par deux experts du CHU de Bordeaux, Le vaccin Comirnaty® de Pfizer-BioNTech », « <https://rue89bordeaux.com/2021/03/vaccins-contre-la-covid-19-le-rapport-benefices-risques-crible-par-deux-experts-du-chu-de-bordeaux/> ».

**84- M.Dupont-Besnard** , Numerama ,« AstraZeneca, Pfizer, Moderna, Janssen : tout savoir sur les vaccins Covid-19 », Marcus Dupont-Besnard 21 avril 2021, lire en 22/05/2021 .

**85-D. Bêm**, Doctissimo ,« Vaccin Moderna contre le Covid-19 : efficacité, effets secondaires, principe, Le principe du vaccin anti-covid 19 de Moderna » .

**86-**Linternaute « Vaccin Moderna : efficacité, effets secondaires... Les dernières infos, La Rédaction », Mis à jour le 04/06/21 15 :33, « <https://www.linternaute.com/actualite/guide-vie-quotidienne/2526578-vaccin-moderna-efficacite-effets-secondaires-les-dernieres-infos/> ».

**87- J.Giorgetta** , Le Journal des femmes, SANTÉ « Vaccin Moderna : nombre de dose, effet secondaire, pour qui en France ? Quels sont les effets secondaires ? » Article mis à jour le 01/06/21 17 :49, « <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2689117-vaccin-moderna-covid-conservation-effets-secondaires-efficacite-origine-composition-pour-qui-France/#vaccin-moderna-effets-secondaires> »

**88-** Mes vaccins « SINOPHARM-BEIJING COVID-19 Vaccin », Dernière mise à jour : 29 juin 2021 16 :16:00, « [https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/680-sinopharm-beijing-covid-19-vaccine#vaccin\\_effets-indesirables](https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/680-sinopharm-beijing-covid-19-vaccine#vaccin_effets-indesirables) » ,Lire en 10/06/2021 .

- 89-N. Soyez**, « coronavirus : quels sont les différents vaccins administrés dans le monde ? »  
03/01/2021 Mise à jour 06.05.2021 à 20 :00 par, lire en 25/05/2021  
« <https://information.tv5monde.com/info/quels-sont-les-differents-vaccins-administres-dans-le-monde-390154> »
- 90- L.Beliaeff** , « DECRYPTAGE. Covid 19 : quels sont les avantages et inconvénients des vaccins bientôt disponibles ? » Html , Publié le 03/12/2020 à 18h37 • Mis à jour le 07/12/2020 à 20h06, lire en 22/05/2021 .
- 91- Mes vaccins** « On carnet de vaccination électronique Pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès, Sputnik V », Dernière mise à jour : 06 mai 2021 18 :33 :17, « <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/670-sputnik-v> »
- 92-J.Kern**, « Le vaccin anti-Covid-19 Sputnik V est efficace à 91,6 % »,  
Le 02/02/2021, « <https://www.google.com/amp/s/www.futura-sciences.com/alternative/amp/actualite/82448/>. »
- 93-Sputunik V**, “ <https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>” .
- 94- A. Gannouni, O. Mehrez ,B.Ellouz, D.Mhiri et all** « Vaccins anti-covid 19 et tolérance »,« [https://www.atrep.tn/media/post/1616700739\\_vaccins.anti.covid.19.et.tol.rance.final.pdf](https://www.atrep.tn/media/post/1616700739_vaccins.anti.covid.19.et.tol.rance.final.pdf)»
- 95-J. Debord**, « Introduction à la modélisation moléculaire », 2004, pp.37-41.
- 96-A.R. Leach**. “Molecular Modelling: Principles and Applications, Prentice Hall”, New Jersey, 2001.
- 97-R.PAUGAM** , Master de Chimie, « 1ère année ORSAY UE CHIM 403 Renée PAUGAM Octobre 2008 INITIATION A LA MODELISATION MOLECULAIRE »,  
« [https://www.masterchimie1.universite-paris-saclay.fr/Cours%20en%20ligne/Chim430\\_Modelisation-moleculaire.pdf](https://www.masterchimie1.universite-paris-saclay.fr/Cours%20en%20ligne/Chim430_Modelisation-moleculaire.pdf) ».
- 98-H.Dugas**, « Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théorique et pratiques, Chapitre3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, Libraire de L'Université de Montréal, 1996 ».

- 99-J. Louis, Rivail**, « La Modélisation Moléculaire 2, La mécanique moléculaire (MM) », Laboratoire de Chimie théorique - UA CNRS n° 510 Université de Nancy 1, Bulletin des Académie et Société Lorraines des Sciences : 1992, 31, n°.
- 100- S. Taïri-Kellou**, « Conception Assistée par Ordinateur de Complexes ligand/récepteur de la Cholécystokinine », p 54,55 le 14 Septembre 2002.
- 101- Mme L. Wassila**, « Contribution à la modélisation des interactions dans les biomolécules : Cas de la Maladie de Parkinson », 2016.
- 102- Technoscience** « Chimie quantique - Définition et Explications », « <https://www.technoscience.net/definition/8010.html> ».
- 103- SL. WASSILA**, « Etude de l'interaction enzyme-substrat par modélisation moléculaire, Mécanique Quantique », page 8.
- 104-** « modélisation moléculaire, La dynamique moléculaire », « [https://www.unilim.fr/pages\\_perso/jean.debord/model/model.pdf](https://www.unilim.fr/pages_perso/jean.debord/model/model.pdf) ».
- 105-** « Principes de la Dynamique Moléculaire », « [http://plasmasfroids.cnrs.fr/IMG/pdf/Atelier\\_MD\\_2015\\_Despiou\\_Principes.pdf](http://plasmasfroids.cnrs.fr/IMG/pdf/Atelier_MD_2015_Despiou_Principes.pdf) ».
- 106- A. SOLDERA**, Technique-ingénieur « Dynamique moléculaire modélisation et simulation moléculaires de polymères, dynamique moléculaire », date de publication : 10 avr. 2018, lire en 14/05/2021.
- 107-CHAPITRE I. « PRINCIPALES METHODES DE LA CHIMIE QUANTIQUE**, Objectifs de la modélisation moléculaire », « <http://dspace.univ-djelfa.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/656/5.%20Chapitre%20I.pdf?sequence=4&isAllowed=y> ».
- 108- R.leach Andrew**,” Molecular modeling principal and application”, page 654.
- 109-** « Chapitre I : Méthodes de calculs et logiciels utilisés », Gaussian, « <Http://dspace.univdjelfa.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/644/6.%20Chapitre%20I.pdf?sequence=4&isAllowed=y> ».
- 110-**Laboratoire de Chimie Appliquée ,Université 8 mai 1945 Guelma, « <https://lca.univ-guelma.dz/fr/content/logiciels> ».
- 111- L.Gaget** , « Top 7 des meilleurs logiciels de modélisation moléculaire 3D pour la chimie », Publié le 12/01/2018.

- 112- S.Cheyma,B.Fatima** ,« Étude théorique de l'activité chimique d'une réaction 1,3 dipolaire et de l'activité biologique de dérivés du benzimidazole », Promotion 2019-2020, « [http://dspace.univ-msila.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/20367/SIDALI%20<sup>E</sup> cheyma.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://dspace.univ-msila.dz:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/20367/SIDALI%20E%20cheyma.pdf?sequence=1&isAllowed=y) ».
- 113- Leach A.R**, “Molecular modelling: Principles and application. Pearson Education Canada ». ,2001.582. 10-6p.
- 114- E. H Mokrani** , « Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique ». Thèse de magister d'université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri Constantine. Algérie. 2012. 75p.
- 115- K.El Hadji Said**, « Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des Tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire ». Thèse de Master d'université de TLEMCEM Faculté des Sciences Département de Chimie. Tlemcen. Algérie. 2016. 50P
- 116-** Thèse « Résolution du Docking Moléculaire : Le prototype API-Dock,Types de docking », « [http://www.univ-usto.dz/theses\\_en\\_ligne/doc\\_num.php?explnum\\_id=1051](http://www.univ-usto.dz/theses_en_ligne/doc_num.php?explnum_id=1051) » .
- 117-T. Schulz-Gasch, M. Stahl**, « Scoring Functions for Protein-ligand Interactions: A Critical Perspective », Drug Discovery Today: Technologies, 2004, 1, 231-239
- 118- R. Wang, Y. Lu, X. Fang, S. Wang** et all, « An Extensive Test of 14 Scoring Functions Using the PDBbind Refined Set of 800 Protein-ligand Complexes », J. Chem. Inf. Comp. Sci., 2004, 44, 2114-2125.
- 119-** « Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives Aurélien Grosdidier, docking », énoncé, « <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01115990/document> ».
- 120- A.Dalila** , thèse « Résolution du Docking Moléculaire : Le prototype API-Dock, Présenté , Le processus de docking » .
- 121- D.Zakia, B.Soulef**, « Modélisation par Docking moléculaire de l'interaction Enzyme-Inhibiteur : Cas de la Tyrosine kinase-JAK2 en tant-que cible thérapeutique impliquée dans les pathologies du sang » PDF .
- 122-** Tel-archives « Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma Alban

Arrault », « Le processus de Scoring, Principe », « <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00275585/document> »

**123- G. TAYEB, S. MAROUA**, « Application du Docking moléculaire par SURFLEX Pour la mise en évidence des nouveaux inhibiteurs de la Kinase dépendante de la cycline 2 (CDK2) », Soutenu le : 13/09 /2020.

**124- M. Youcef**, « Développement d'une application distribuée en utilisant la plateforme Jini « Application docking moléculaire », Les logiciels de docking, « [http://www.univ-usto.dz/theses\\_en\\_ligne/doc\\_num.php?explnum\\_id=834](http://www.univ-usto.dz/theses_en_ligne/doc_num.php?explnum_id=834) ».

**125-** “Protein Data Bank”, “<https://lilliad.univ-lille.fr/ressources/protein-data-bank>”.

**126-** « Microsoft Word - Les fichiers PDB.doc, Microsoft Word - Les fichiers PDB.doc, Microsoft Word - Les fichiers PDB.doc »,

« [http://acces.ens-lyon.fr/acces/formation/formavie/formavie-2010/ressources-des-ateliers-2010/Les%20fichiers%20PDB\\_S.Dorey.pdf](http://acces.ens-lyon.fr/acces/formation/formavie/formavie-2010/ressources-des-ateliers-2010/Les%20fichiers%20PDB_S.Dorey.pdf)».

## ملخص:

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم فعالية بعض الادوية المستخدمة لعلاج كوفيد-19 عن طريق الالتحام الجزيئي، مثل الكلوروكين، ازيثروميسين، ريمديسفير مع المستقبلات من الفيروس (6W41). و تبين النتائج التي تم الحصول عليها تقاربا افضل بين الهيدروكسي كلوروكين و الجزء المختار من الفيروس وعلى ذلك فان حساب قيم RMSD يؤكد عدم موثوقية الالتحام مع جزيئة ريمديسفير .

**الكلمات المفتاحية :** الالتحام الجزيئي، كوفيد-19، الكلوروكين، ازيثروميسين، ريمديسفير.

## Abstract:

The aim of this study is to evaluate by molecular docking the efficacy of some drugs used for the treatment of COV-19, namely: hydroxychloroquine, azithromycin and remdesivir with Pocket ligand complex (code: 6W41).

The results obtained show a better affinity between hydroxychloroquine and the tested part of the virus. Moreover, the calculation of the RMSD values confirms the unreliability of our Docking for the studied Remdesivir-receptor ligand.

**Key words:** Covid-19, Hydroxychloroquine, Azithromycin, Remdesivir, Molecular docking.

## Résumé :

L'objet de cette étude est d'évaluer par Docking moléculaire l'efficacité de quelques médicaments utilisés pour le traitement du COV-19 à savoir : la hydroxychloroquine, l'azithromycine et le remdesivir avec ligand Pocket du complexe (code : 6W41).

Les résultats obtenus révèlent une meilleure affinité entre la hydroxychloroquine et la partie testés du virus. En outre, le calcul des valeurs de RMSD confirme test de fiabilité la non fiabilité de notre Docking pour le ligand Remdesivir-récepteur étudié.

**Mots clés :** Covid-19, Hydroxychloroquine, Azithromycine, Remdesivir, Docking moléculaire.