

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 و التكنولوجيا

قسم: الهندسة الصناعية

No. Réf. :/...../2020

Mémoire

Présenté par : MEDDOUR LOUBNA & OUADA SAFA

Pour obtenir le diplôme de MASTER (LMD)

OPTION : Génie Des Procédés et L'environnement

Thème

*Le covid 19 : Étude et analyse structurale,
évaluation des médicaments et techniques de
fabrication des vaccins*

Devant le jury :

Mme. MECHERI. N

Président

U.A.L.K

Mr. MAKHLOUFI. A

Rapporteur

U.A.L.K

Dr. KIHAL. R

Examineur

U.A.L.K

Année universitaire : 2020 – 2021

Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Mr.Mekhloufi Abdeslam**, on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.*

Nos remerciement s'adresse à tout nos professeurs de notre spécialité

***"GENIE DESPROCÉDÉS"** pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.*

Dédicace

Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :

À l'être le plus cher de ma vie, ma mère.

A mon père, pour son soutien, son affection et la confiance qu'il m'a accordée.

A Mon cher frère et sœur.

A celle qui m'a encouragé durant tout cette période, A ma moitié

KHADIDJA.

A mon encadreur MAKHLOUFI ABDSELEM pour leur conseils précieux, sa patience et leur suivis qu'il ma prodigué durant tout notre travail.

Mes vifs remerciements vont aux membres de jury pour avoir accepté de juger notre présent travail.

C'est un moment de plaisir de dédier cet œuvre, à tous mes amis et mes proches.

Et finalement, à tous les membres de ma famille et toute personne qui m'a aidé de près et de loin.

MEDDOUR Loubna

Dédicace

Je rends mes profondes gratitudees à ALLAH qui m'a aidé à réaliser ce modeste travail.

*J'exprime mes profondes gratitudees à mes parents pour leurs encouragements, leurs soutiens et pour les sacrifices qu'ils ont enduré, Je dédie ce modeste travail à mon frère et mes sœurs. Je remercie mon encadreur **S. makhloufi** pour les efforts qu'il a déployés, pour m'aider, conseiller, encourager et diriger.*

Je remercie aussi tout le corps enseignant et administratif qui a contribué à ma formation universitaire.

Sans oublier toute ma famille et mes amis.

Ouada.SAFA

Liste des figures

Liste des figures

- Figure-I-01:**L'auditorium municipal d'Oakland, en Californie, a été transformé en hôpital temporaire, avec des infirmières bénévoles de la Croix-Rouge américaine, pendant la pandémie de grippe espagnole de 1918.....
- Figure-I-02:**Une image au microscope électronique fournie par les Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies en 2011 montre le virus de la grippe H3N2...
- Figure-I-03:**Carte montre le parcours de la grippe A telle qu'elle s'est propagée aux États-Unis à l'automne 2009.....
- Figure-I-04:**À gauche : des virus SARS-CoV-2 accrochés aux cils de cellules épithéliales humaines en culture, observés par microscopie électronique à transmission. À droite : une cellule infectée par le virus.....
- Figure-I-05:** La phase d'incubation du virus
- Figure-I-06:** Coronavirus MERS en 3D.....
- Figure-I-07:** Structure du SARS-CoV-2 et Structure schématisée de l'ARN génomique du SARS-CoV-2(29903 Nucléotides).....
- Figure-I-08 :** SARS-CoV-2.....
- Figure-I-09:** Cycle de multiplication intracellulaire de SARS-CoV-2
- Figure-I-10:** Réplication du virus à couronne
- Figure-I-11 :** Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude ©Inserm/Camille Henry
- Figure-I-12:** Les acteurs de la PCR.....
- Figure-I-13 :** Le thermocycleur.....
- Figure-I-14 :** La dénaturation.....
- Figure-II-15 :** Les médicaments les plus utilisés contre le Covid-19
- Figure-II-16.** Structure chimique de dexaméthasone.....
- Figure-II-17:** Structure du remdesivir.....
- Figure-II-18:** Mécanisme d'action de remdesivir sur le virus COVID-19

Liste des figures

Figure-II-19: Mécanisme d'action de favipiravir	
Figure-II-20: Vaccin Pfizer	
Figure-II-21 : Vaccin Moderna	
Figure-III-22: Vaccin Astrazeneca	
Figure-III-23: Vaccin Janssen & Johnson	
Figure-III-24: Vaccin Novavax	
Figure-III-25: Vaccin Spoutnik-V	
Figure-III-26: Vaccin Sinopharm	

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau-I-01 : Caractéristiques des coronavirus et des torovirus

Tableau-I-02 : Résultat de la mesure du temps de « survie » des virus SARS-Cov-1 et SARS-CoV-2 dans différentes conditions

Liste des abréviations

Liste des abréviations

- ACE2:** Angiotensine-converting enzyme 2
- ADN:** Acide désoxyribonucléique
- AIEA:** Agence internationale de l'énergie atomique
- ANSM:** Agence du médicament
- ARN:** Acide ribonucléique
- ARNm:** Acide ribonucléique messenger
- CD4:** Cluster de différenciation 4
- DGS:** Direction générale de la santé
- dATp :** Désoxyadénosine triphosphate
- dCTp :** Désoxycytidine triphosphate
- dGTp :** Désoxyguanosine triphosphate
- dTTp :** Désoxythymidine triphosphate
- dNTp :** Désoxyribonucléoside triphosphate
- E :** Enveloppe
- EMA:** Agence Européenne des Médicaments
- FAO:** Food and Agriculture Organisation
- FDA:** Food and Drug Administration
- H1N1:** L'hémagglutinine de type1 et la neuraminidase de type1
- H2N2 :** L'hémagglutinine de typ2 et la neuraminidase de type2
- H3N2 :** L'hémagglutinine de type3 et la neuraminidase de type2
- HAS:** Haute Autorité de Santé
- HCSP:** Haut Conseil de la Santé Publique
- HCQ:** Hydroxychloroquine
- HE:** Hémogglutinine-estérase
- IFN :** Interférons

Liste des abréviations

GSK: GLAXOSMITHKLINE

M:Matrice

MERS-COV: Middle East Respiratory Coronavirus

MgCl₂: Chlorure de Magnésium

N:Nucléocapside

NEJM:New England Journal of Medicine

OMS:Organisation mondiale de la Santé

ORF:Open reading frame

PH: Potentielhydrogène

R₀: Taux de reproduction

RBM: Receptorbinding motif

RBD:Receptor binding domain

RCA:Radio Corporation of America

RdRp:Gène de l'ARN polymérase ARN-dépendante

RT-PCR: Reverse transcription-polymerase chain reaction

S : Spike

SARS-COV: Syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus

SRA: Syndrome respiratoire aigu

T: Lymphocyte

TMPRSS2: Transmembrane protease serine 2

TNF:Tumor Necrosis Factor

UV:Rayonnement ultraviolet

VIH: Virus de l'immunodéficience humain

Table de matières

Liste des figures
Liste des tableaux
Liste des abréviations
Introduction générale.....1

Chapitre I : Généralité sur les pandémies et COVID

I-1-Historique des pandémies (de 1920 à Aujourd'hui).....4
I-1-1-La grippe Espagnole ou H1N1 (1918 - 1919)4
I-1-2-La grippe Asiatique19574
I-1-3-La grippe de Hong Kong ou H3N2 (1968 - 1970).....5
I-1-4- Le SRAS (2002 - 2003)5
I-1-5-La grippe A ou H1N1 (2009 - 2010)6
I-1-6-Ebola (2014 - 2016)6
I-1-7- Le coronavirus ou Covid-19 (2019 jusqu'à aujourd'hui)7
I-1-7-1- Pandémie de Covid-19 en Algérie.....7
I-2-Épidémiologie8
I-2-1-Contagiosité8
I-2-2-Réservoir8
I-2-3-Transmission8
I-2-4-Période d'incubation8
I-3-Famille virologique9
I-3-1- Classification9
I-3-2-Structure du virus et de son génome10
I-3-3-Caractéristiques du coronavirus11
I-3-4-Durée d'infectiosité du virus12

Table des matières

I-3-5-Mode de transmission	13
I-4-Mécanismes et mode d'action	13
I-4-1-Réplication du virus à couronne.....	14
I-4-2-Comment l'infection par le virus se déroule-t-elle ?.....	15
I-4-3-Comment notre organisme réagit-il à cette infection ?.....	16
I-4-4-Survie du virus hors de l'organisme	16
I-5-Testes de dépistage	17
I-5-1- PCR.....	18
I-5-1-1- RT-PCR face au SARS-CoV-2.....	18
I-5-1-2-Fonctionnement de la RT-PCR en temps réel avec le coronavirus	18
I-5-1-2-1-Principe.....	18
I-5-1-2-2-Technique	19
I-5-1-2-2-1-Réaction	19
I-5-1-2-2-1-1-Réaction A	19
I-5-1-2-2-1-2-Réaction B	20
I-5-1-3-Fiabilité de PCR.....	22
I-5-2-Sérologie	22
I-5-2-1-Sérologie positive ou négative.....	23
I-5-3-Tests antigéniques	23
I-5-3-1-Quelles différences avec les tests sérologiques ?	23
I-6-Personnes à risque	23
I-6-1-Personnes à plus de risque de développer des complications	24
I-7-Variants du COVID-19	25
I-7-1-C'est quoi un variant?.....	25
I-7-2-Quels sont les variants détectés dans le monde ?.....	25

Table des matières

I-7-3-Consequences de l'existence de ces variants sur la transmission de la COVID-19, la thérapeutique et les vaccins	26
---	----

Chapitre II : Traitement de COVID-19 par médicaments

II-1-Médicaments pour le traitement de COVID-19	28
II-2- Clofoctol	29
II-3- Lopinavir/ritonavir	29
II-4-Anticoprs monoclonaux	29
II-4-1-Efficacités des corticoïdes contre le COVID-19	30
II-5-Dexametasone	30
II-5-1-Mode d'action	31
II-5-2-Efficacité	31
II-5-3-Effets secondaires	31
II-6- L'antiviral remdesivir	32
II-6-1-Fonctionnement	33
II-6-2-Mode d'action	33
II-6-3-Données in vitro	34
II-6-4-Efficacité	34
II-6-5-Effets secondaires	34
II-7-Favipiravir	35
II-7-1-C'est quoi le Favipiravir	35
II-7-2-Mécanisme d'action	35
II-8-L'antiviral SNG001	36
II-8-1-Qu'est-ce que sont les interférons	37
II-8-1-1-Interférons de type I	37
II-8-1-2-Interférons de type II	37

Table des matières

II-8-1-3-Interférons de type III	37
II-8-2-La trithérapie à l'interféron bêta + Kaletra + ribavirine	37
II-8-3-Efficacités	39
II-9-Chlorpromazine	39
II-9-1-Action anti-coronavirus	39
II-9-1-1-Mécanisme cellulaire.....	40
II-9-2-Avantage	40
II-10-L'héparine.....	41
II-10-1-Mécanisme d'action	41
II-10-2-Effets indésirables	42
II-11-L'hydroxychloroquine (antiviral Plaquenil) en association avec l'azithrocyline	42
II-11-1-Pharmacocinétique et métabolisation	42
II-11-2-Métabolisation	42
II-11-3-Effets indésirables et toxicité.....	43
II-11-4-Chloroquine et hydroxychloroquine	43
II-12-Plasma sanguin	44
II-12-1-Pourquoi le plasma de patients guéris pourrait aider les malades ?	44

Chapitre III : Vaccins anti-covid

III-1-Vaccins contre la COVID-19.....	46
III-1-1- Pfizer	46
III-1-1-1-Vaccin Pfizer-Biontech	46
III-1-1-2-Fabrication	47
III-1-1-2-1-Première étape	47
III-1-1-2-2-Deuxième étape	47
III-1-1-2-3-Troisième étape.....	47

Table des matières

III-1-1-3-Types de vaccins	48
III-1-1-3-1-Vaccin à ARN messenger	48
III-1-1-4-Efficacité	48
III-1-1-5-Avantages.....	49
III-1-1-6-Inconvénients	49
III-1-1-7- Stockage	50
III-1-2-Moderna	50
III-1-2-1-Fabrication	51
III-1-2-1-1-Règles de conservation et d'administration	52
III-1-2-2-Fonctionnement	52
III-1-2-3-Type de vaccin	52
III-1-2-3-1-ARNm.....	52
III-1-2-4-Efficacité	53
III-1-2-5-Avantages	53
III-1-2-6-Inconvénients	53
III-1-3-Astra Zeneca.....	54
III-1-3-1-Qu'est-ce que le vaccin COVID-19 Astra Zeneca et dans quel cas est-il utilisé.	54
III-1-3-2-Fabrication	54
III-1-3-3- Type	54
III-1-3-3-1-Vecteur viral	54
III-1-3-4-Avantages	55
III-1-3-5-Inconvénients	55
III-1-4- Johnson&Johnson.....	55
III-1-4-1- Fabrication	56
III-1-4-2- Type de vaccin	57
III-1-4-2-1- Vaccins à « vecteur viral non répliatif »	57

Table des matières

III-1-4-3- Fonctionnement	57
III-1-4-4- Avantages	57
III-1-4-5-Inconvénients	58
III-1-4-6-Stockage	58
III-1-5- Novavax	58
III-1-5-1-Fabrication	59
III-1-5-2-Types de vaccin.....	59
III-1-5-2-1-Vaccin sous-unitaire	59
III-1-5-3-Fonctionnement	59
III-1-5-4-Avantages	60
III-1-5-5-Inconvénients	60
III- 1-5-6-Stockage.....	60
III-1-6-Spoutnik V	60
III-1-6-1-Production	61
III-1-6-2-Type de vaccin	61
III-1-6-2-1-Vecteurs viraux.....	61
III-1-6-3-Fonctionnement	62
III-1-6-4-Avantages	62
III-1-6-5-Inconvénients	63
III-1-6-5-Stockage.....	63
III-1-7- Sinopharm	63
III-1-7-1-Fonctionnement	63
III-1-7-2-Avantages	64
III-1-7-3-Inconvénients	64
III-1-7-4-Stockage.....	64
Conclusion générale	66

Table des matières

Références bibliographiques	68
-----------------------------------	----

Introduction générale



Depuis le déclenchement de l'épidémie, il est parfois du mal à décoder les chiffres du coronavirus. Que nous disent-ils réellement ? Reprenons depuis le début.

Le 17 novembre 2019, en Chine un premier cas d'une maladie respiratoire est identifié chez un patient de 55 ans. 27 cas sont répertoriés le 15 décembre, puis 60 cas le 20 décembre. Les malades sont testés pour 18 virus et 4 bactéries, tous les résultats sont négatifs. Il s'agit donc d'une nouvelle maladie contagieuse, baptisée depuis covid-19, portée par le virus SARS-Cov2, de type coronavirus. À partir du 21 janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé, l'OMS, publie chaque jour des chiffres, donnant un nombre de malades et de décès, pays par pays. En quelques semaines cette maladie respiratoire a touché plus de cent mille personnes et fait plusieurs milliers de morts, sa propagation a provoqué des mesures exceptionnelles, des millions de gens ont été confinés c'est du jamais vu.

Les coronavirus sont une large famille de virus qui provoquent des maladies allant d'un simple rhume à des pathologies plus sévères comme le MERS ou le SRAS.

Les symptômes de la COVID-19 apparaissent à l'issue d'une période d'incubation maximale de 14 jours (mais plus souvent au bout de trois à cinq jours) et sont similaires à ceux de la grippe : les personnes infectées ont souvent de la fièvre, de la toux et des difficultés respiratoires. Toutefois, les individus les plus vulnérables comme les personnes âgées et celles qui souffrent de maladies chroniques préexistantes sont considérées comme les patients les plus à risques de subir des complications liées à ce nouveau coronavirus.

Les conditions dans lesquelles ce virus est apparu restent encore floues, une enquête menée par les autorités chinoises a conclu que les personnes contaminées par ce coronavirus l'auraient contracté en consommant des produits (dont certains sont vendus illégalement) d'origine animale issus d'un grand marché de ville, le HuananSeafoodWholesaleMarket, qui a depuis été fermé.

Ce qui était initialement une épidémie géographiquement restreinte s'est graduellement transformé en pandémie en touchant plusieurs personnes, non seulement dans toute la Chine mais aussi à travers le monde. Au 17 mai 2021, des cas de la maladie ont été recensés dans plus de 180 pays ou territoires sur les six continents.

Dans ce mémoire, nous nous interrogerons sur les nouvelles stratégies de lutter contre cette pandémie notamment les médicaments et les vaccins sachant que jusqu'à l'instant il y'a pas un traitement efficace contre la COVID-19.

Afin de traiter le sujet, un plan de recherche a été établi, tout d'abord trois chapitres sont intégrés dans ce mémoire :

Commençons par le premier chapitre intitulé «Généralités sur les pandémies et COVID», dans ce chapitre nous avons jeté un coup d'œil sur les pandémies qui touchent le monde depuis 1920, par la suite nous avons entamé par la famille virologique de ce virus et son mécanisme d'action, ainsi que les tests a réaliser pour confirmer l'infection par le coronavirus, les personnes à risque et les variantes de ce dernier.

Passons par le deuxième chapitre intitulé «Traitement de COVID-19 par médicaments», dans lequel nous avons tenté de présenter tous les médicaments mis en jeu contre cette épidémie sachant que les médicaments représentent le 2^{ème} grand enjeu médical pour métriser cette dernière, la recherche médicale n'a pas encore abouti à des résultats vraiment déterminants.

Terminons par le dernier chapitre intitulé «Vaccins anti-covid», dans ce chapitre les vaccins présentent la 1^{ère} barrière pour guérir la maladie COVID-19, tel que : Pfizer-Moderna-Astra zeneca-Johnson&johnson-Novavax-Spoutnik V-Sinphorm. Nous nous intéressons dans ce chapitre à la fabrication, l'efficacité ainsi que les avantages et les inconvénients de chaque vaccin.

Chapitre I : Généralités sur les *pandémies et COVID*



Sommaire

- ❖ Historique des pandémies.....
- ❖ Epidémiologie
- ❖ Famille virologique
- ❖ Mécanisme et mode d'action.....
- ❖ Testes de dépistage.....
- ❖ Personne à risque.....
- ❖ Variantes.....



L'épidémie de coronavirus apparue en Chine en novembre 2019 est impressionnante par son ampleur et la rapidité de sa diffusion. Pourtant, elle est loin d'être une catastrophe sanitaire comparable à certaines pandémies du passé, de par sa relativement faible létalité.

Dans ce premier chapitre nous nous intéressons sur le côté de structure du virus COVID-19, sa famille virologique, son mécanisme et mode d'action ainsi que les tests à réaliser pour confirmer l'atteinte par ce virus, parlons aussi sur les personnes à risque et on termine par les variantes de ce dernier.

I-1-Historique des pandémies (de 1920 à Aujourd'hui)

A l'échelle de l'histoire de l'humanité, les épidémies et pandémies ont sans doute toujours été présentes, même s'il a fallu attendre le XX^e siècle pour voir une accélération dans leur connaissance et leur identification. Les outils de veille sanitaire et les moyens d'information d'aujourd'hui provoquent en effet une grande sensibilité à la détection de risque d'épidémies et de pandémies¹ :

I-1-1-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, au début du XX^e siècle⁴. La pandémie est considérée comme la plus mortelle de l'histoire dans un laps de temps aussi court, elle a fait un milliard de malades, elle fut responsable de 20 à 40 millions de morts en se propageant depuis la Chine vers le Japon, la Russie, l'Europe puis l'Amérique du Nord. Son surnom vient du fait que seule l'Espagne, pays neutre durant la Première Guerre mondiale, ne censurait pas les nouvelles touchant l'épidémie qui ravageait de nombreux pays belligérants².



Figure-I-01:L'auditorium municipal d'Oakland, en Californie, a été transformé en hôpital temporaire, avec des infirmières bénévoles de la Croix-Rouge américaine, pendant la pandémie de grippe espagnole de 1918.

I-1-2-La grippe Asiatique 1957

La grippe asiatique est une pandémie de grippe A (H2N2). Elle s'est répandue de 1956 à 1958 et ne s'est pas manifestée depuis 1968. Selon l'OMS, elle aurait causé la mort de 2 millions de personnes dans le monde. La grippe mène à une enflure pulmonaire puis à une pneumonie mortelle alors qu'elle débute par une fièvre de 3 jours sans complications apparentes. Les personnes à risque de développer des complications liées à cette maladie sont celles ayant des troubles cardiaques et les femmes enceintes de 6 à 9 mois de

grossesse. La grippe asiatique éclate initialement au Japon. En longeant les routes et les voies maritimes, elle gagne l'Asie, les États-Unis et en 6 mois le globe entier est atteint. Elle fut la première pandémie de grippe qui a été observée et suivie par certains laboratoires de virologie³.

I-1-3-La grippe de Hong Kong ou H3N2 (1968 - 1970)

Cinquante ans après la grippe Espagnole, un autre virus de la grippe, le H3N2, s'est répandu dans le monde entier. On lui impute environ un million de décès dans le monde, dont environ 100 000 aux États-Unis.

La pandémie de 1968 a été la troisième épidémie de grippe du XXe siècle, les deux autres étant la grippe espagnole en 1918 et la pandémie de grippe asiatique de 1957. On pense que le virus responsable de la grippe asiatique a évolué et est réapparu dix ans plus tard sous la forme de ce qu'on appelle la "grippe de Hong Kong", entraînant la pandémie H3N2. Le XX siècle, cependant, a continué à voir apparaître des épidémies de grippe⁴.

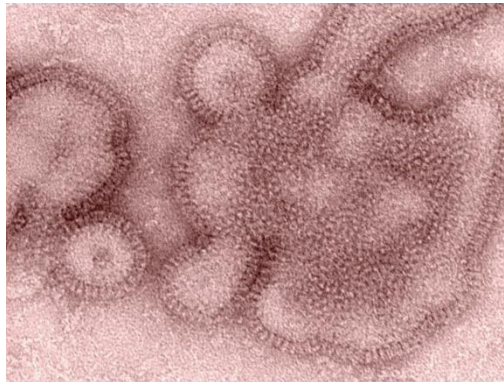


Figure-I-02: Une image au microscope électronique fournie par les Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies en 2011 montre le virus de la grippe H3N2.

I-1-4-Le SRAS (2002 - 2003)

Le SRAS, **ou** syndrome respiratoire aigu sévère, est une maladie causée par l'un des sept coronavirus qui peuvent infecter l'homme. En 2003, une épidémie qui a pris naissance dans la province chinoise de Guangdong est devenue une pandémie mondiale. Elle s'est rapidement étendue à 26 pays, infectant un peu plus de 8 000 personnes et en tuant 774.

Les conséquences de la pandémie de SRAS de 2003 ont été largement limitées grâce à une réponse intense des autorités mondiales en matière de santé publique, notamment par la mise en quarantaine des zones touchées et l'isolement des personnes infectées.

Les scientifiques qui étudient le Covid-2019 ont découvert que sa composition génétique est identique à 86,9 % à celle du virus du SRAS, et les responsables comparent maintenant les deux pour voir si les gouvernements peuvent reproduire avec succès l'une des procédures de confinement de 2003 ⁴.

I-1-5-La grippe A ou H1N1 (2009 - 2010)

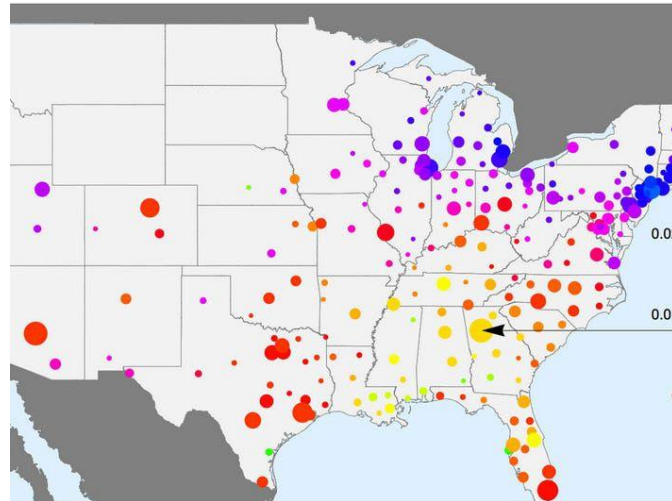


Figure-I-03: Carte montre le parcours de la grippe A telle qu'elle s'est propagée aux États-Unis à l'automne 2009.

Une nouvelle forme du virus de la grippe est apparue en 2009, infectant environ 60,8 millions de personnes aux États-Unis, avec des décès dans le monde entier compris entre 151 700 et 575 400. Appelée "grippe porcine" parce qu'elle semble passer du porc à l'homme, la grippe H1N1 diffère des épidémies de grippe "classiques" en ce sens que 80 % des décès liés à ce virus se sont produits chez des personnes de moins de 65 ans. En effet, 70 à 90 % des décès liés aux épidémies de grippe surviennent chez des personnes de plus de 65 ans⁴.

I-1-6-Ebola (2014 - 2016)

Le virus Ebola, nommé d'après une rivière proche de l'épicentre de l'épidémie, s'est peu propagé par rapport à la plupart des pandémies modernes, mais fut incroyablement mortel. Il a été découvert dans un petit village de Guinée en 2014 puis s'est propagé à une poignée de pays voisins d'Afrique de l'Ouest. Le virus a tué 11 325 des 28 600 personnes infectées, la plupart des cas se produisant en Guinée, au Liberia et en Sierra Leone. On estime que le

Chapitre I

Généralité sur les pandémies et COVID

virus Ebola a coûté au total 4,3 milliards de dollars, les investissements étrangers ayant chuté de façon spectaculaire dans les trois pays les plus touchés.

Tout comme "la pandémie oubliée" de choléra, le virus Ebola a ravagé les pays les moins bien équipés pour y faire face⁴.

I-1-7-Le coronavirus ou Covid-19 (2019 jusqu'à aujourd'hui)

L'épidémie actuelle de nouveau coronavirus, qui provoque une maladie connue sous le nom de Covid-19, a révélé les faiblesses de la réaction de la communauté mondiale aux épidémies virales.

Le monde connaît actuellement une épidémie de maladie infectieuse appelée COVID-19, causée par un nouveau virus faisant partie de la famille des coronavirus : le SARS-CoV-2.

Fin 2019, une nouvelle maladie à coronavirus, le Sars-Cov-2, ensuite dénommé Covid-19, est apparue à Wuhan en Chine. Le virus serait passé de la chauve-souris à l'homme, peut-être par l'entremise d'un hôte intermédiaire qui pourrait être le pangolin, mais cela reste discuté. La Chine, suivie par L'OMS, a tardé à reconnaître la réalité épidémique et à y réagir. Ainsi, lorsque, le 31 décembre 2019, les autorités taiwanaises avertissent l'OMS des dangers du virus qui se transmet très facilement⁵.

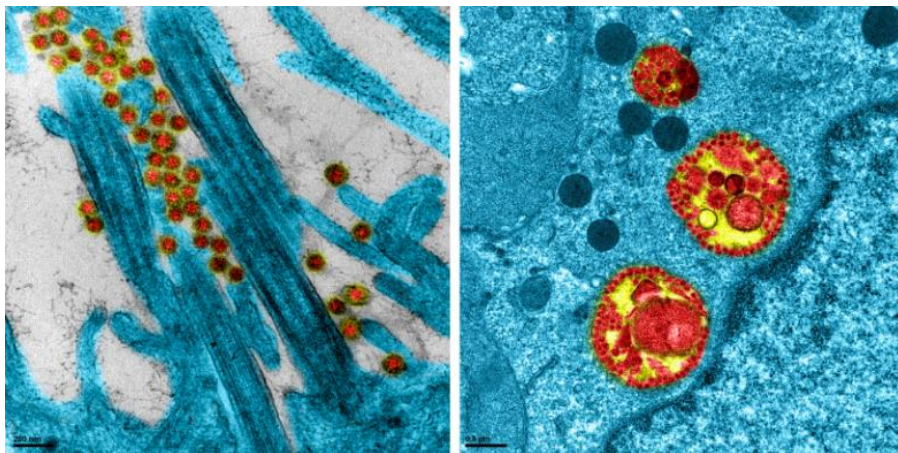


Figure-I-04: À gauche : des virus SARS-CoV-2 accrochés aux cils de cellules épithéliales humaines en culture, observés par microscopie électronique à transmission.

À droite : une cellule infectée par le virus.

I-1-7-1- Pandémie de Covid-19 en Algérie

À partir du 1^{er} mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de Blida⁶, seize membres d'une même famille ont été contaminés par le coronavirus lors d'une fête de

mariage à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France⁷. Progressivement, l'épidémie se propage pour toucher toutes les wilayas algériennes⁸.

I-2-Épidémiologie

I-2-1-Contagiosité

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Il faut dire que le confinement réduit sensiblement ce fameux indice. Des études supposent que le risque de contamination est plus important les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines⁹.

I-2-2-Réservoir

Plusieurs études ont suggéré que la chauve-souris pourrait être le réservoir potentiel du Sars-CoV-2. Toutefois, jusqu'à présent rien ne prouve que l'origine du COVID-19 provienne du marché de fruits de mer de Wuhan. Les chauves-souris sont le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type Sars-CoV et de type Mers-CoV⁹.

I-2-3-Transmission

Initialement, on pensait que ce virus est transmis de l'animal à l'homme, puisque plus de la moitié des sujets atteints avaient fréquenté le marché de fruits de mer, cependant les jours suivants ont permis d'écarter cette hypothèse. Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission. Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/sécrétions d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées⁹.

I-2-4-Période d'incubation

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques, notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours)⁹.

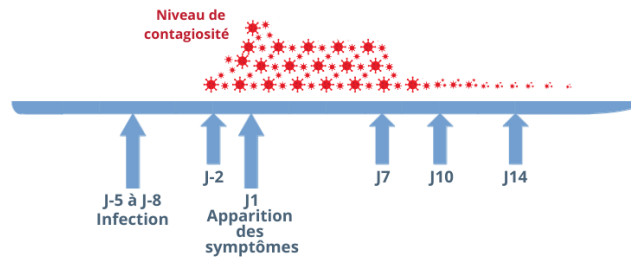


Figure-I-05: La phase d'incubation du virus.

I-3-Famille virologique

Les coronavirus se retrouvent à la fois chez les animaux et les humains. Ces virus enveloppés contiennent un seul brin d'ARN. Les virions sont principalement sphériques, avec une glycoprotéine (S) à pointe prononcée intégrée dans l'enveloppe. Les protéines structurales supplémentaires comprennent l'enveloppe (E), la matrice (M) et la nucléocapside (N).

La famille des Coronaviridae comprend quatre genres, alpha, bêta, delta et gammacoronavirus, ainsi que plusieurs sous-genres et espèces¹⁰.

I-3-1- Classification

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des Coronaviridae, sous-famille des Orthocoronavirinae, genre Betacoronavirus, sous-genre Sarbecovirus.

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).

Et trois plus graves¹¹ :

- SRAS-CoV (le bêta-coronavirus qui cause le Syndrome respiratoire aigu sévère, ou SRAS).

- MERS-CoV (le coronavirus bêta qui provoque le syndrome respiratoire du Moyen-Orient, ou MERS).
- Sars-SoV-2 ou Covid-19.

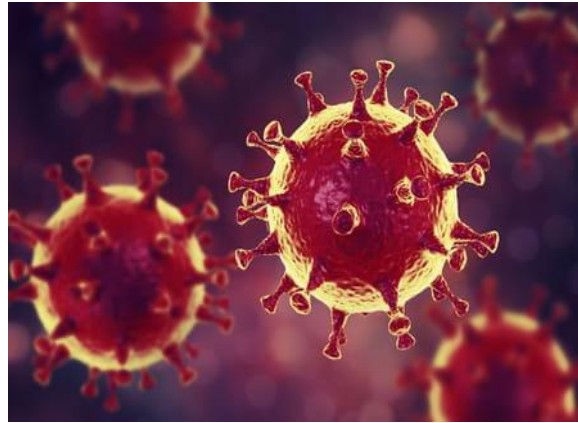


Figure-I-06:Coronavirus MERS en 3D.

I-3-2-Structure du virion et de son génome

Le virion de SARS-CoV-2 comporte de l'intérieur de la particule vers l'extérieur :

Le génome constitué

- 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.
- Une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées la glycoprotéine S (spike).
- Petite protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine-estérase (HE).
- La protéine S contient deux sousunités, S1 et S2. Cette protéine S induit la production d'anticorps neutralisants par le sujet infecté.
- Les RBD du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV-1 sont similaires avec des insertions nucléotidiques communes qui interagissent avec le principal récepteur du virus qui est l'ACE2.
- Le génome d'une longueur d'environ 29,8 à 29,9 kbases comporte 10 cadres de lecture ouverts (open reading frames, ORF) et code environ 30 protéines. Dans sa partie 5', se

Chapitre I

Généralité sur les pandémies et COVID

trouve une séquence non codante puis l'ORF1ab codant une polyprotéine non-structurale (21 290 nucléotides), scindée en 16 protéines non structurales, dont l'ARN polymérase ARN dépendante, les gènes codant les protéines de structure S (S1 et S2), E, M puis N.

Le génome est en général représenté sous la forme de son équivalent ADN¹².

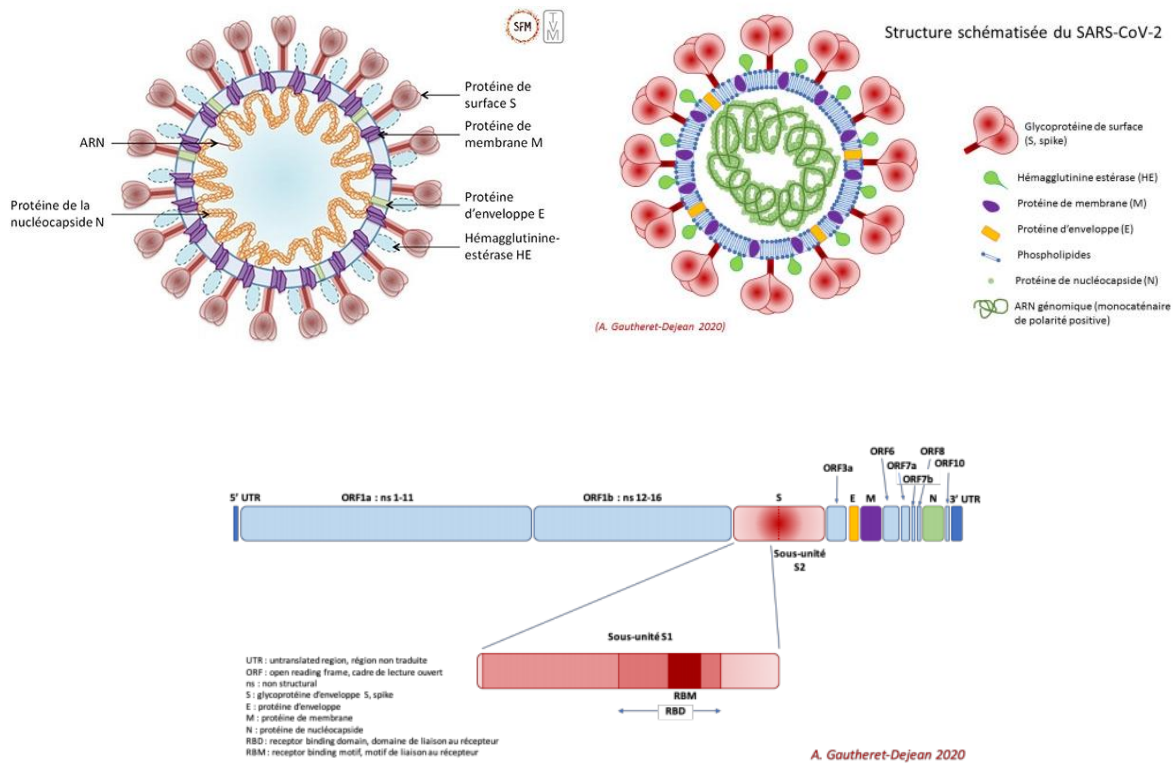


Figure-I-07: Structure du SARS-CoV-2 et Structure schématisée de l'ARN génomique du SARS-CoV-2 (29903 Nucléotides).

I-3-3- Caractéristiques de coronavirus

L'ordre des Nirovirales inclus 3 familles virales :

- Les Coronaviridae (Coronavirus).
- Les Arteriviridae.
- Les Ronoviridae, une variété de virus ayant une forme de baguette (rod en anglais) infectant les invertébrés tel que les crevettes.

Les Coronaviridae comprennent les genres Coronavirus et Torovirus. Les points communs et les divergences de ces 2 genres sont les suivantes¹³:

Tableau-I-01: Caractéristiques des coronavirus et des torovirus.

Caractéristiques	Coronavirus	Torovirus
Enveloppé	+	+
ARN positif simple brin avec queue polyA	+	+
Gène 5' Polymerase - Gènes de protéines structurales en 3'	+	+
Une protéine M avec au moins 3 séquences traversant la membrane	+	+
Bourgeonnement intracellulaire	+	+
Taille du génome en K	27-31,5	~25
Nucléocapside	Hélicoidale	Tubulaire
Spicules (spike) proéminentes	+	+

I-3-4-Durée d'infectiosité du virus

Elle serait dans l'air, selon son support, de 24 à 72 heures. Les matières plastiques favorisent sa durée de vie. Sous une température inférieure à 20 °C, il persiste plus longtemps. Au-dessus de 30 °C, sa durée de vie diminue fortement¹⁴.

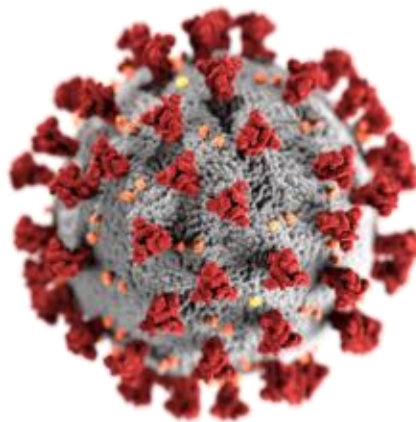


Figure-I-08 : SARS-CoV-2.

I-3-5-Mode de transmission

À la différence du SRAS (pour lequel les malades allaient à l'hôpital puis devenaient contagieux 3 à 4 jours après l'apparition des signes cliniques, ce qui facilitait le contrôle de la pandémie), le SARS-CoV-2 se duplique et peut être excrété avant les premiers symptômes. Au 24 janvier 2020, on ignore encore ses modalités précises de transmission inter-humaine.

Les coronavirus ciblent surtout les voies respiratoires, mais sont fréquemment retrouvés dans le sang et dans le plasma ou le sérum des malades. Ceci implique un risque de transmission via la transfusion de produits sanguins¹⁴.

I-4-Mécanismes et mode d'action

Le principal récepteur du SARS-CoV-2 est l'ACE2 (angiotensinconverting enzyme 2) qui est très largement exprimé à la surface de différentes cellules de l'organisme humain¹⁴.

Après activation de la protéine S par clivage par la protéase transmembranaire sérine 2 TMPRSS2 cellulaire en sous-unités S1 et S2, S1 se fixe sur le récepteur ACE2 via le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptorbindingdomain) et, plus particulièrement, le motif de liaison au récepteur (RBM, receptorbinding motif). S2 permet la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale et la particule virale entre dans la cellule par endocytose. Après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose, la nucléocapside est relarguée dans le cytoplasme et l'ARN viral est libéré par décapsidation. Les ORF1a et ORF1ab sont traduites en polyprotéines 1a et 1ab qui vont être clivées par des protéases issues de l'ORF1a pour former le complexe ARN réplicase-transcriptase, constitué de 16 protéines non structurales (ORF1a : NSP1 à 11, ORF1b : NSP12 à 16)¹².

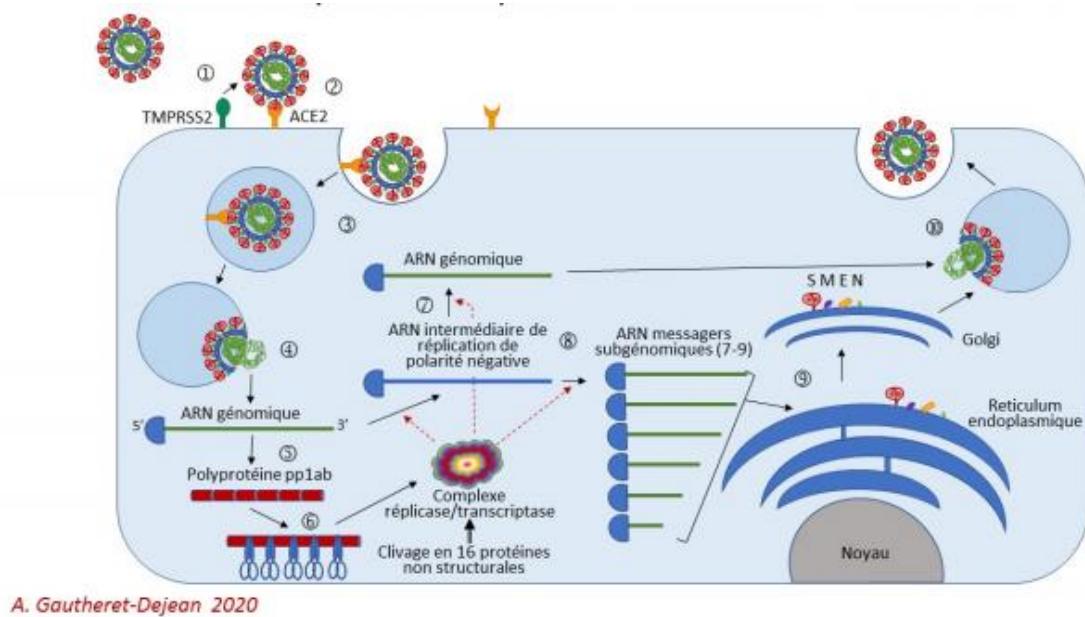


Figure-I-09: Cycle de multiplication intracellulaire de SARS-CoV-2.

I-4-1-Réplication du virus à couronne

Elle se fait en six étapes successives:

1. Grâce à leur protéine S, les coronavirus se lient aux molécules cellulaires de surface telles que les métalloprotéinases.
2. Le génome de l'ARN du coronavirus a une coiffe méthylée 5' et une queue polyadénylée 3', ce qui permet à l'ARN de se fixer aux ribosomes pour la traduction.
3. D'abord l'ARN positif du virus est transcrit en protéine pour former une ARN polymérase propre (une ARN polymérase ARN-dépendante).
4. Par la suite, ce brin négatif sert lui-même de modèle pour transcrire de petits ARN sous-génomiques, qui sont utilisés pour fabriquer toutes les autres protéines. C'est ce qu'on appelle une transcription imbriquée. Par ailleurs, ce brin négatif joue un rôle dans la réplication de nouveaux génomes ARN à brin positif. Le cytoplasme de la cellule hôte se remplit de protéines et d'ARN viraux.
5. (a) la protéine N aide à lier l'ARN génomique pour réaliser l'encapsidation du génome virale dans une enveloppe protectrice nommée capsid; la protéine M s'intègre à la membrane du réticulum endoplasmique, côté capsid ; et des protéines HE et S traversent la membrane du réticulum endoplasmique, via la protéine de translocation, et se positionnent du côté opposé. (b) avec la liaison entre la capsid et les protéines M, la

membrane du réticulum s'invagine, et bourgeonne. La capside (la coque) assemblée dotée d'ARN hélicoïdal se retrouve alors à l'intérieur du réticulum endoplasmique, ayant capturé à son profit la membrane de ce dernier, qui porte à présent à son extérieur les protéines HE et S.

6. Cette progéniture virale est ensuite (a) encapsulée et transportée par des vésicules golgiennes vers la membrane cellulaire, (b) pour être enfin externalisée (par exocytose) hors de la cellule¹⁵.

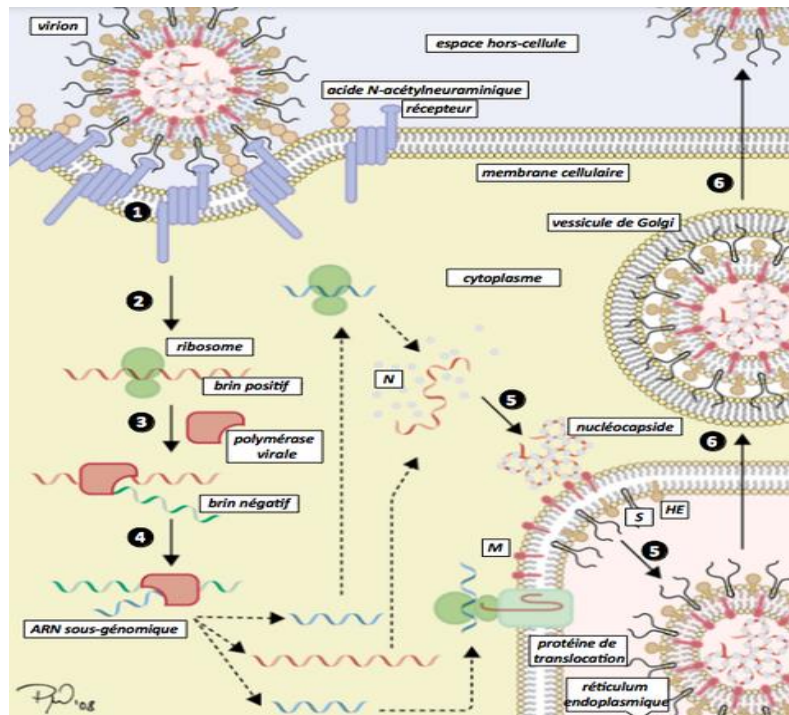


Figure-I-10: Répllication du virus à couronne.

I-4-2-Comment l'infection par le virus se déroule-t-elle ?

Le virus pénètre dans l'organisme via les voies aériennes, depuis le nez et la bouche. Une partie de sa protéine de surface (la région RBD de la protéine S) se fixe au récepteur ACE2 exprimé à la surface des cellules qui tapissent nos voies respiratoires. Une autre protéine cellulaire (TMPRSS2) permet ensuite au virus de pénétrer dans la cellule. Une fois à l'intérieur, il utilise la machinerie cellulaire de l'hôte pour s'y multiplier. De nouveaux virions se forment et vont infecter de nouvelles cellules. Ainsi, l'affinité de la liaison entre la protéine S et le récepteur ACE2 détermine le niveau de la répllication virale et la sévérité de la maladie. Bloquer expérimentalement le récepteur ACE2 ou TMPRSS2 permet d'empêcher le virus de pénétrer dans les cellules et se répliquer¹⁶.

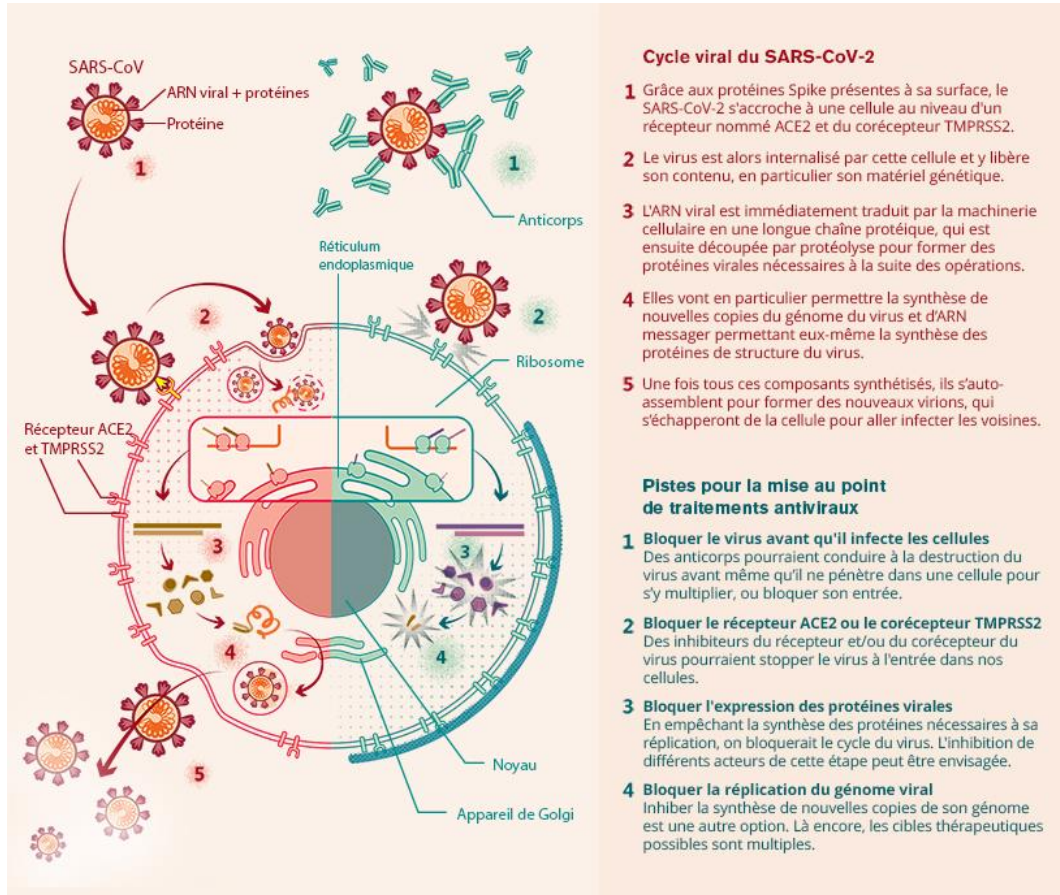


Figure-I-11 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude

©Inserm/Camille Henry.

I-4-3-Comment notre organisme réagit-il à cette infection ?

L'infection déclenche rapidement la production de molécules impliquées dans l'inflammation, un moyen naturel de lutte contre les infections : des cytokines (IL-6, IL-8, IL-10...) et d'autres médiateurs (TNF-alpha). Ces molécules exercent une action antivirale locale et attirent des cellules immunitaires capables d'éliminer les cellules infectées (monocytes, macrophages, lymphocytes T) ¹⁶.

I-4-4-Survie du virus hors de l'organisme

Elle a dans un premier temps été estimée comprise entre trois heures (en milieu sec) et trois jours (en milieu humide), mais, comme pour la plupart des virus, elle varie beaucoup selon les conditions de température, d'humidité, de lumière (les UV solaires le détruisent), et selon le type de surface sur laquelle le virus, ou le résidu sec de gouttelettes en contenant, se sont déposés.

Chapitre I

Généralité sur les pandémies et COVID

Une étude américaine parue le 10 mars dans le NEJM a mesuré le temps de « survie » des virus SARS-Cov-1 et SARS-CoV-2 dans différentes conditions:

1. En aérosol (en suspension sèche, dans l'air — c'est-à-dire hors de gouttelettes).
2. Sur quatre types de surfaces.

Les résultats peuvent être résumés ainsi¹⁷ :

Tableau-I-02: Résultat de la mesure du temps de « survie » des virus SARS-Cov-1 et SARS-CoV-2 dans différentes conditions.

Virus	En suspension dans l'air	Sur une surface de cuivre	Sur une surface de carton	Sur une surface d'inox	Sur une surface de polypropylène
SARS-Cov-1	Encore très présents après 3 heures.	Les virus infectieux ont disparu en 8 heures.	Les virus infectieux ont disparu en 8 heures.	Encore détectables à faible concentration après 48 heures.	Encore détectables à faible concentration après 72 heures.
SARS-CoV-2	Encore très présents après 3 heures.	Les virus infectieux ont disparu en 4 heures.	Les virus infectieux ont disparu en 24 heures.	Encore détectables à faible concentration après 72 heures.	Encore détectables à faible concentration après 72 heures.

I-5-Testes de dépistage

Pour enrayer les foyers de contamination et contrôler l'épidémie de Covid-19, plusieurs types de test de dépistage ont été mis à disposition. Il existe des tests de criblage qui permettent de savoir si l'on a été infecté par le CoV-19 :

- **Les tests virologiques (RT-PCR)** permettent de déterminer si une personne est porteuse du virus au moment du test grâce à un prélèvement par voie nasale ou salivaire. Le résultat est en général disponible dans les 24 heures qui suivent.

- **Les tests sérologiques** permettent de rechercher si une personne a développé une réaction immunitaire après avoir été en contact avec le virus. Ces tests détectent la présence d'anticorps au moyen d'une prise de sang.
- **Les tests antigéniques** détectent la présence du virus ou de fragments de virus SARS-CoV-2. Comme les tests par RT-PCR, ils permettent le diagnostic précoce des maladies dès la phase aiguë¹⁸.

I-5-1- PCR

Les tests RT-PCR utilisés pour la détection des pathogènes, y compris le test développé par le CNR des virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur pour détecter le génome du SRAS-CoV-2, sont basés sur la réaction en chaîne par polymérase («PCR»):

Le CNR a développé deux tests RT-PCR, respectivement IP2 et IP4, dans le cadre de l'épidémie de Covid-19¹⁹.

I-5-1-1- RT-PCR face au SARS-CoV-2

Le test virologique (RT-PCR) est une technique particulièrement adaptée.

Une fois le prélèvement effectué, la première étape du test consiste à extraire l'ARN contenu dans le prélèvement. Cet ARN sera ensuite transformé en ADN correspondant. Puis, cet ADN sera dupliqué jusqu'à en obtenir une quantité suffisante pour le détecter et l'identifier de façon sûre. Si à la fin du processus de test (environ 3h), aucun ADN n'est détecté, le test sera négatif et le patient sera déclaré non infecté. En revanche, si le test est positif, le patient est infecté²⁰.

I-5-1-2-Fonctionnement de la RT-PCR en temps réel avec le coronavirus

I-5-1-2-1-Principe

La PCR est une suite de cycles, qui se répètent en boucle, comportant chacun trois paliers de température. De plus, chacun de ces paliers est caractérisé par une réaction chimique distincte. En moyenne une PCR comporte entre 20 et 40 cycles.

Les acteurs de la PCR sont :

1. L'ADN.
2. Les deux amorces : Ce sont des fragments courts d'ADN, capables de s'hybrider de façon spécifique, grâce à la complémentarité des bases, sur l'un des deux brins d'ADN.

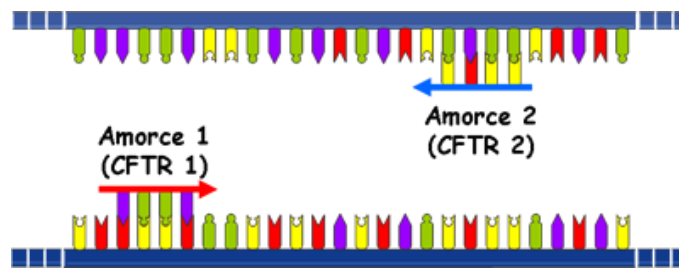


Figure-I-12: Les acteurs de la PCR.

3. Les DésoxyriboNucléotides-Tri-Phosphates (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) .Les dNTPs (Désoxyribonucléotides-Tri-Phosphates) sont des molécules de base, qui constituent l'ADN, utilisés par la Taq polymérase pour la synthèse du nouveau brin d'ADN complémentaire.
4. L'enzyme : L'enzyme utilisée est une polymérase, c'est-à-dire qu'elle peut synthétiser un nouveau brin d'ADN à partir du brin d'ADN matrice après s'être fixée à une amorce.
5. Le milieu réactionnel : comporte l'ADN à amplifier, les dNTPs, les deux amorces, la Taq polymérase, un tampon et des ions magnésium (MgCl₂). Ces deux derniers composants définissent un milieu avec un pH optimal et une concentration saline optimale pour le bon fonctionnement de l'enzyme²¹.

I-5-1-2-2-Technique

Après le prélèvement d'un échantillon, on le traite avec plusieurs solutions chimiques pour le débarrasser de certaines substances, notamment les protéines et les graisses, et extraire uniquement l'ARN qu'il contient, ensuite on passe par trois réactions²¹ :

I-5-1-2-2-1-Réaction

I-5-1-2-2-1-1-Réaction A

Le mélange est ensuite placé dans un appareil thermocycleur²¹.

L'appareil contient un bloc chauffant où l'on insère les tubes contenant notre mélange pour la réaction de PCR et où la température peut varier très rapidement et très précisément de 0°C à 100°C.

Le thermocycleur est alors programmé pour effectuer les différents cycles de la PCR. Ainsi, chaque cycle est composé d'une succession de paliers de température prédéterminée, et d'une durée bien définie. Ces deux paramètres, température et temps,

dépendent de la taille de la séquence à amplifier de la taille et de la composition en désoxyribonucléotides des amorces.

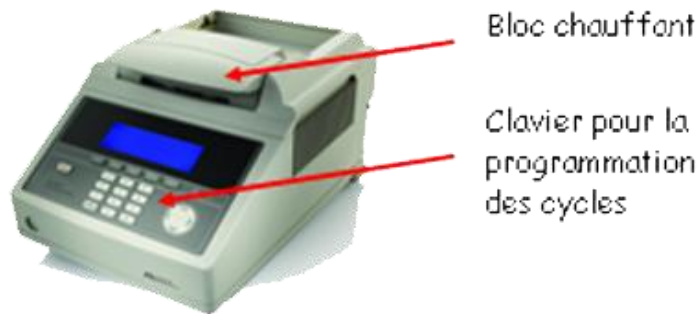


Figure-I-13 : Le thermocycleur.

Il faut savoir qu'au début des années 80, les chercheurs n'avaient pas encore de thermocycleur dans leur laboratoire et pour changer la température, ils devaient passer les tubes d'un bain-marie à l'autre²².

I-5-1-2-2-1-2-Réaction B

Chaque cycle est donc constitué de trois périodes différentes:

1. Dénaturation
2. Hybridation
3. Elongation

- **La dénaturation**

La température dans le tube est réglée à 95°C. A ce moment là, l'ADN se dénature. En effet, l'ADN perd sa structure caractéristique en double hélice, les liaisons hydrogène reliant les bases de chaque brin d'ADN étant instables à cette température. L'ADN double-brin (2 brins) est dénaturé en ADN simple brin (1 brin)²².

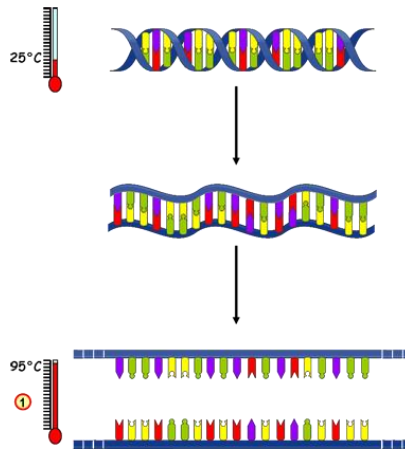


Figure-I-14 : La dénaturation.

- **L'hybridation**

Ensuite la température est descendue à la température dite d'hybridation. Cette dernière est généralement comprise entre 50°C et 60°C et elle est fonction de la composition en désoxyribonucléotides (dATP, dTTP, dGTP, et dCTP) des amorces. Les amorces reconnaissent et se fixent à leurs séquences complémentaires en reformant des liaisons hydrogène. On dit que les amorces s'hybrident au brin d'ADN ²².

- **L'élongation**

Puis la température est réglée à 72°C, température idéale pour l'activité de la Taq polymérase.

C'est une enzyme très spéciale, puisqu'elle est dite thermorésistante, parce que sa température optimale d'action est de 72°C et qu'elle est capable de résister à des températures allant jusqu'à 100°C.

Cette Taq polymérase est extraite d'une bactérie extrémophile, *Thermusaquaticus*, qui ne vit que dans les sources chaudes.

Cette étape permet à la Taq polymérase de synthétiser le brin complémentaire à l'ADN matrice, grâce aux dNTPs libres présents dans le milieu réactionnel.

Au cycle suivant, les nouveaux fragments synthétisés servent à leur tour de matrice pour la synthèse de nouveaux fragments d'ADN. En théorie, à la fin de chaque cycle, la quantité d'ADN cible est doublée.

Le premier cycle est fini et voilà qu'un nouveau cycle recommence. Cela se reproduira environ 30 fois (en fonction du protocole de PCR) comme vous pouvez le voir sur le schéma. A partir d'une seule copie d'ADN cible, on pourra donc obtenir 1 milliard de copies d'ADN cible²².

I-5-1-3-Fiabilité de PCR

Les tests PCR peuvent être très précis, détectant le virus dans 95% des cas.

Le risque de faux positif par contamination est également réduit avec l'utilisation de la PCR en temps réel en comparaison de la PCR classique. L'obtention des résultats est rapide, ils peuvent être disponibles en moins de trois heures (de l'extraction à l'obtention des résultats)²³.

I-5-2-Sérologie

La sérologie est une méthode biologique permettant d'établir des diagnostics, via l'étude des sérums et de ce qu'ils contiennent, notamment des anticorps spécifiques pouvant être liés à la présence de certains agents pathogènes (principalement, les bactéries et les virus, parfois aussi les parasites).

Ces tests sérologiques sont désormais largement réalisés de façon automatisée. Le sérologiste jouera alors un rôle majeur dans l'analyse et l'interprétation des résultats et l'établissement d'un bilan, qu'il transmettra au clinicien. Cela aidera ainsi ce dernier, médecin généraliste ou spécialiste, à établir son diagnostic²⁴.

Selon les techniques mises en jeu et les buts poursuivis, on distinguera la sérologie bactérienne, virale, parasitaire, la sérologie des maladies auto-immunes, etc.

Ainsi, la sérologie consistera :

- Soit à rechercher l'agent pathogène responsable de la pathologie infectieuse, dans le cas des diagnostics directs.
- Soit à rechercher la réponse immunitaire spécifique de l'organisme à l'agent pathogène, ce qui sera un diagnostic indirect.

Elle pourra aussi révéler la présence de types particuliers d'anticorps :

- Les anticorps des groupes sanguins.

- Les auto-anticorps (des anticorps produits par un organisme contre ses propres molécules ou ses propres cellules)²³.

I-5-2-1-Sérologie positive ou négative

La réponse immunitaire à une infection fait parfois intervenir la création d'anticorps.

La présence d'anticorps spécifiques à une maladie indique que la personne, à un moment donné dans le passé, a été infectée par la maladie ou est simplement entrée en contact avec l'agent pathogène. On dit que la personne a une sérologie positive, ou bien est séropositive. Inversement, l'absence d'anticorps indique habituellement que la personne n'a pas été contaminée, la personne est dite séronégative.

Il s'agit d'une méthode indirecte puisqu'elle ne cherche pas la présence de l'agent pathogène mais la réponse du système immunitaire contre cet agent pathogène²⁴.

I-5-3-Tests antigéniques

Les tests antigéniques sont les tests les plus récents développés pour le diagnostic de la COVID-19. Il s'agit de tests rapides visant à détecter des antigènes du virus SARS-CoV-2, c'est-à-dire des protéines présentes à la surface du virus.

Les tests antigéniques sont basés sur le principe de l'immuno-chromatographie comme les tests sérologiques. Ce sont des anticorps dirigés contre les antigènes du virus SARS-Cov-2 (généralement la protéine de la nucléocapside ou protéine N) qui vont permettre de détecter le virus dans l'échantillon nasopharyngé. Un résultat positif avec un test antigénique devra être confirmé par un test en RT-PCR²⁵.

I-5-3-1-Quelles différences avec les tests sérologiques ?

Les tests sérologiques sont réalisés par prise de sang également mais la technique d'analyse ensuite n'est pas la même. "Les tests sérologiques déterminent si le patient a été antérieurement en contact avec le virus, en identifiant la présence d'anticorps anti-SARS-CoV-2 ; les tests antigéniques permettent de poser un diagnostic en détectant la présence du virus dans l'organisme" explique la HAS²⁶.

I-6-Personnes à risque

En cette période d'épidémie de Covid-19, certaines personnes ont plus de risque de développer une forme grave du virus du fait de leur maladie, leur âge, leur génétique ou de certains comportements.

Les personnes âgées de 65 ans et plus et/ou atteintes d'une maladie chronique (obésité, diabète, cancer...) sont plus touchées par les formes graves du Covid-19. Mais d'autres facteurs de risque sont découverts au fil du temps par la communauté scientifique²⁷.

I-6-1-Personnes plus à risque de développer des complications

Selon le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), les patients à risque de développer des états sévères du coronavirus sont :

- Les personnes âgées de 65 ans et plus.
- Celles aux antécédents cardiovasculaires.
- Les diabétiques insulino-dépendants non équilibrés.
- Les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire.
- Les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée.
- Les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise.
- Les hommes, selon une étude de l'école de médecine de l'Université du Maryland ils ont un risque de mourir 30% plus élevé que les femmes du même âge et du même état de santé.

Par rapport aux 40-44 ans, le risque d'hospitalisation est :

- Doubé chez les 60-64 ans.
- Triplé chez les 70-74 ans.
- Multiplié par 6 chez les 80-84 ans.
- Multiplié par 12 chez les 90 ans et plus.

Par rapport à la même tranche d'âge, le risque de décès est :

- Multiplié par 12 chez les 60-64 ans.
- Par 30 chez les 70-74 ans.
- Par 100 chez les 80-84 ans.
- Par presque 300 chez les 90 ans et plus²⁷.

I-7-Variant du COVID-19

Quatre variantes sévissent actuellement dans le monde: anglais, brésilien, sud-africain et indien. Le variant britannique est celui qui circule le plus : il représente plus de 80% des tests positifs criblés à la Covid-19 contre moins de 5% des tests positifs criblés pour les deux autres virus²⁸.

I-7-1-C'est quoi un variant?

Le virus SARS-CoV-2 comporte un génome, c'est-à-dire une molécule d'acide ribonucléique ou ARN. Lorsqu'il s'introduit dans un organisme, le virus se réplique pour infecter de nouvelles cellules, son patrimoine génétique se reproduit. Il arrive qu'il y ait une erreur dans la réplication du virus entraînant des mutations. On parle alors de virus variant²⁸.

I-7-2-Quels sont les variants détectés dans le monde ?

- **Variant britannique:** il est détecté pour la première fois au Royaume-Uni.
- **Variant d'Afrique du Sud:** appelée 501Y.V2 découverte en octobre dernier par des chercheurs sud-africains.
- **Variant brésilien ou amazonien:** apparu au Brésil mais découvert pour la première fois au Japon.
- **Variant B.1.525:** a été découvert par les chercheurs de l'université d'Edimbourg, en Écosse. Il aurait la même mutation E484K que les variants sud-africains et brésiliens. De ce fait, il est donc suspecté d'être plus contagieux que la souche originelle, et pourrait être résistant aux vaccins.
- **Variant B.1.526:** a été identifié à New York (Etats-Unis) depuis novembre 2020. Il serait responsable de 12% des contaminations dans la ville et semble proche du variant sud-africain, le rendant potentiellement plus résistant aux vaccins.
- **Variant B.1.214** a été découvert en Belgique. Il représente 4 % des infections dans le pays.
- **Virus sévit actuellement en Inde:** Il comporte une mutation détecté en Californie et la mutation E484Q, proche du variant sur-africain et brésilien. Ce nouveau virus serait plus contagieux et résistant aux anticorps et donc peut-être aux vaccins.

- **Variant identifié au Vietnam:** Il s'agirait, selon le ministère de la Santé vietnamien Nguyen Thanh Long, d'une combinaison des variants indiens et britanniques et plus précisément "d'un variant indien, avec des mutations qui appartiennent à l'origine au variant britannique" a-t-il annoncé au cours d'une réunion nationale sur la pandémie. La caractéristique principale de ce virus est qu'il se transmet rapidement dans l'air²⁸.

I-7-3-Consequences de l'existence de ces variants sur la transmission de la COVID-19, la thérapeutique et les vaccins

En termes de transmission, certains des variants actuels, tels que le B.1.351 ou le 501Y.V2 enregistrés à l'origine en Afrique du Sud, présentent des mutations sur leur protéine spiculaire. Cette protéine se lie aux cellules humaines pour faciliter l'infection. On estime que ces variants augmentent la capacité de fixation au récepteur sur les cellules humaines et favorisent la transmission.

En termes d'immunité naturelle ou de thérapeutiques utilisant la mémoire immunitaire, les mutations dans la protéine spiculaire de B.1.351 ou 501Y.V2 peuvent, en théorie, réduire mais ne pas annuler la reconnaissance du virus par les anticorps. Cela s'explique par le fait que, en pratique, le système immunitaire humain va reconnaître plus qu'une seule région de la protéine spiculaire. La protéine spiculaire est faite de 1273 acides aminés et la modification d'un ou de quelques-uns de ces acides aminés ne suffit pas à arrêter la reconnaissance de toute la protéine.

Actuellement, la plupart des vaccins contre la COVID-19 cible la protéine spiculaire. Certains vaccins, tels que les vaccins à virus inactivés développés en Chine, ciblent l'ensemble du virus. Les mutations peuvent réduire l'efficacité d'un vaccin dirigé contre la protéine spiculaire, mais n'annulera pas ses effets.

À ce jour, il n'existe pas d'indication que les mutations identifiées dans les variants B.1.351 ou 501Y.V2 affectent la fonction des médicaments²⁹.

Chapitre II : *Traitement de COVID-19* *par médicaments*



Sommaires

- ❖ Clofoctol.....
- ❖ Lopinavir/Ritronavir.....
- ❖ Anticorps monoclonaux
- ❖ Dexaméthasone
- ❖ L'antiviral Remdesivir
- ❖ L'hydroxychloroquine avec L'azithorocycine
- ❖ Plasma sanguin.....



Dans ce chapitre II de ce mémoire nous nous intéresserons aux médicaments qui sont représenté le 2^{ème} grand enjeu médicale après les vaccins : Mode d'action, fonctionnement, efficacités et effet secondaire.

II-1-Médicaments pour le traitement COVID-19

De nouveaux antiviraux sont indispensables pour combattre les futures épidémies. Parallèlement à la recherche de médicaments repositionnables, la recherche de nouvelles molécules capables de cibler des constituants essentiels au fonctionnement des coronavirus a débuté. L'une des stratégies consiste à s'attaquer à la **protéase 3CL**, un constituant essentiel des virus, exprimée sous des formes proches par les membres de la famille des coronavirus. Les molécules sont conçues pour inhiber toutes les formes connues de la protéase, et pourront donc être utilisées contre le COVID-19 mais également contre de futurs coronavirus émergents. Ces nouveaux médicaments nécessiteront un développement préclinique puis des essais cliniques chez l'homme³⁰.

Les connaissances scientifiques sur les traitements possibles évoluent chaque jour. Néanmoins, un seul médicament a montré à ce jour son efficacité dans le traitement de l'infection au COVID-19, à savoir le VELKURY® (remdesivir). Pour l'instant, les médicaments qui ont été le plus étudiés sont les antipaludéens et certains antiviraux. Parmi les traitements potentiels de la maladie COVID-19, ceux qui sont dans un état de développement plus avancés sont : Remdesivir-Dexaméthasone-Les interférons-Anticorps monoclonaux-Lopinavir/ritonavir-Chloroquine et hydroxychloroquine-Tocilizumab³¹.

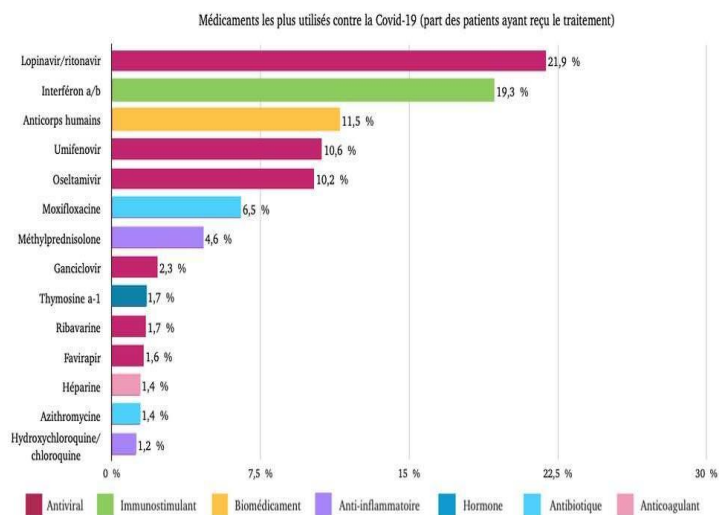


Figure-II-15 : Les médicaments les plus utilisés contre le Covid-19.

II-2- Clofoctol

Dès le début de la crise sanitaire Covid-19, en mars dernier, une équipe de recherche réunissant des chercheurs de plusieurs laboratoires de l'Institut Pasteur de Lille, s'est mobilisée dans la recherche d'un traitement contre le Covid-19. Ils ont utilisé une base de 2000 molécules déjà utilisées pour d'autres maladies afin d'identifier celles qui pourraient être capables d'apporter une réponse efficace contre le virus. L'objectif était de chercher dans cette chimiothèque un médicament efficace contre le Covid-19. "Et au début de l'été, l'une d'elle, le clofoctol (le médicament s'appelle l'Octofene, nldr) s'est révélée comme particulièrement puissante contre le virus et fait depuis l'objet d'une série d'essais. Cette molécule disposant déjà d'une autorisation de mise sur le marché, le protocole permettra un délai plus rapide dans sa mise en place" explique l'Institut Pasteur de Lille³².

II-3- Lopinavir/ritonavir

Les antiviraux sont le type de traitement le plus utilisé : 71,5 % des patients en ont reçu, avec en tête la combinaison phare Lopinavir/ritonavir, administrée à 21,9 % des malades. Arrivent ensuite les antibiotiques (46,6 %) puis les corticostéroïdes (26,1 %), comme le méthylprednisolone. Plus étonnant, 7,6 % des patients ont été soignés exclusivement ou en association avec des produits de médecine traditionnelle comme les décoctions à base de plantes. Les interférons alpha et bêta, des protéines de la famille des cytokines aux propriétés antivirales, ont été administrés à 19,3 % des malades et 11,5 % ont été soignés avec des immunoglobulines (anticorps)³³.

II-4-Anticorps monoclonaux

Pour empêcher les personnes exposées au covid-19 et qui ne sont pas encore vaccinées d'attraper le coronavirus, les chercheurs britanniques testent un traitement qui conférerait une immunité instantanée contre la maladie. Les participants à l'essai reçoivent deux doses d'une combinaison d'anticorps monoclonaux (connue sous le nom d'AZD7442) qui pourrait les protéger entre 6 et 12 mois.

Récemment, l'Institut Pasteur de Lille a annoncé le lancement prochain d'un essai clinique pour "vérifier l'efficacité" d'une molécule "particulièrement efficace in vitro contre le Covid-19".

La molécule appartiendrait à la catégorie des antiviraux et serait utilisée dans un médicament qui n'est actuellement disponible que dans certains pays européens.

En effet³⁴ : les corticoïdes (comme la cortisone) étaient soupçonnés, à l'époque, d'être responsables d'une aggravation du Covid-19, la maladie provoquée par le coronavirus Sars-Cov-2.

II-4-1-Efficacités des corticoïdes contre le COVID-19

Les chercheurs de l'Université de Bristol (Angleterre) à l'origine de ces travaux ont compilé des données médicales concernant 1703 patients vivant dans 12 pays et souffrant d'une forme sévère du Covid-19. Une partie de ces patients ont été traités par placebo ; l'autre partie ont reçu un traitement à base de corticoïdes (dexaméthasone, hydrocortisone ou méthylprednisolone).

Les patients sévèrement atteints par le Covid-19 traités à l'aide de corticoïdes avaient, en moyenne, un risque de mortalité diminué de 21 % par rapport à l'autre groupe. Ainsi, le taux de survie était d'environ 68 % après un traitement aux corticoïdes, contre environ 60% en l'absence de ces molécules³⁴.

II-5-Dexametasone

La dexaméthasone est un médicament qui appartient à la famille des corticostéroïdes (plus simplement appelés corticoïdes ou stéroïdes). Ces médicaments sont principalement utilisés pour leur effet anti-inflammatoire et anti-allergique. Ces traitements anti-inflammatoires stéroïdiens sont disponibles sous plusieurs formes : on peut les inhaler, les recevoir par voie orale, par voie topique, par injection intraveineuse ou intramusculaire.

Ils sont délivrés uniquement sur prescription médicale³⁵.

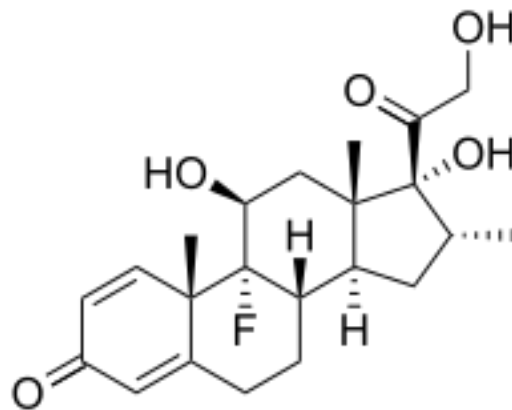


Figure-II-16: structure chimique de dexaméthasone.

II-5-1-Mode d'action

La dexaméthasone est un corticoïde synthétique. Autrement dit, il est composé d'hormones produites chimiquement qui sont très semblables au cortisol, naturellement sécrété par les glandes surrénales (au-dessus du rein). Lorsque la dexaméthasone est administrée à un patient, elle agit sur l'organisme en empêchant les globules blancs d'attaquer le tissu sain, ce qui diminue l'inflammation. Dans le détail, elle est capable de se fixer sur des récepteurs présents sur un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire et de moduler leur expression génique. On estime que la dexaméthasone a une puissance anti-inflammatoire 25 fois plus élevée que le cortisol produit naturellement dans l'organisme³⁵.

II-5-2-Efficacité

Le dexaméthasone est un stéroïde peu coûteux et déjà sur le marché : il est utilisé depuis des dizaines d'années.

Il permettrait de sauver une vie sur huit pour les patients placés sous ventilation artificielle.

C'est le premier traitement avéré qui réduit la mortalité chez les patients atteints par le Covid-19 sous assistance d'oxygène ou de respirateur³⁶.

II-5-3-Effets secondaires

Pris sur le long terme, les médicaments à base de dexaméthasone peuvent diminuer les défenses immunitaires et être responsables d'effets secondaires, réversibles ou non.

Ils peuvent entraîner une rétention d'eau et de sel, une hypertension artérielle, une baisse du taux de potassium, un gonflement du visage et du buste, l'apparition de poils ou taches cutanées violacées, une acné, des troubles du sommeil, une faiblesse puis une fonte musculaire, de l'ostéoporose, des troubles hormonaux et métaboliques, un diabète (réversible), l'arrêt de la croissance chez l'enfant, des troubles des règles, des troubles digestifs (gastrite, ulcère), certaines formes de glaucome³⁵...

Le dexaméthasone est moins efficace lorsque le stade de la maladie est moins grave, notent les chercheurs. Pour les malades qui ne nécessitent aucune assistance respiratoire, ses effets ne sont pas bénéfiques³⁶.

II-6- L'antiviral remdesivir

Le VELKURY® (remdesivir) a été approuvé en Europe pour le traitement en milieu hospitalier de la pneumonie liée au coronavirus³⁷.

Le médicament antiviral Remdesivir, considéré comme l'un des traitements les plus prometteurs pour traiter le Covid-19, n'est pas efficace pour empêcher le décès des patients, selon une étude menée avec le soutien de l'OMS et rendue publique le jeudi 15 octobre.

Le médicament, qui faisait partie du traitement expérimental administré au président américain Donald Trump, "semble n'avoir que peu ou pas d'effet sur les patients hospitalisés pour le Covid-19, si l'on en croit les taux de mortalité, de début de la ventilation ou de durée de l'hospitalisation".

Rappelons que le remdesivir (déjà utilisé dans le traitement contre le VIH) et initialement développé contre Ebola, avait obtenu le 3 juillet une autorisation de "mise sur le marché conditionnelle" au sein de l'Union Européenne³⁸.

Le Remdesivir est une prodrogue analogue nucléotidique de l'adénine utilisé comme antiviral prescrit contre des virus développé pour agir contre les virus à ARN. Par l'action d'une estérase et d'une phosphoamidase, la molécule prend sa forme active (GS-441524). Elle subit encore une triphosphorylation pour devenir un analogue de l'adénosine triphosphate. Ce médicament, créé par Gilead Sciences, a été pensé pour lutte contre Ebola ou le virus de Marburg. Il est envisagé comme traitement du Covid³⁹.

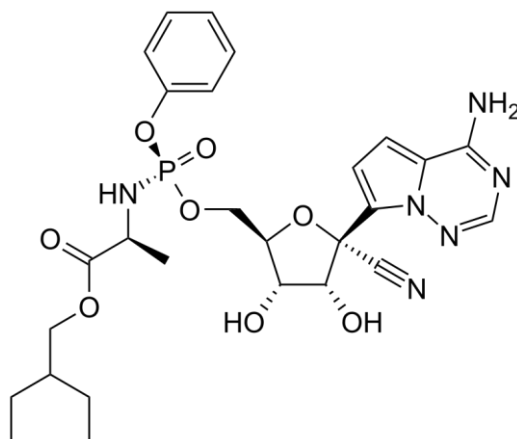


Figure-II-17: Structure du remdesivir.

II-6-1-Fonctionnement

Le remdesivir attaque directement le virus. C'est ce que l'on appelle un "analogue de nucléotide". Il s'insère dans le génome du coronavirus et le court-circuite pour l'empêcher de se répliquer.

Durant une conférence téléphonique sur les résultats du groupe, le responsable médical de Gilead, Merdad Parsey, a expliqué que si les patients qui avaient des symptômes depuis peu de temps semblaient réagir le mieux au médicament, ceux qui étaient dans des états plus critiques semblaient aussi pouvoir en tirer des bénéfices.

Cela s'explique car le virus déclenche un emballement de la réaction immunitaire, phénomène nommé "tempêtes de cytokine" s'attaquant aux organes, notamment aux poumons. "En limitant la réplication du virus, on va limiter l'inflammation, réduire le nombre de personnes qui développent des problèmes aux poumons, et on va pouvoir les débrancher des respirateurs plus rapidement", a détaillé M. Parsey⁴⁰.

II-6-2-Mode d'action

Le Remdesivir interfère avec l'enzyme responsable de la réplication du matériel génétique du virus : l'ARN polymérase ARN-dépendante. Au lieu d'incorporer le nucléotide naturelle dans la chaîne d'ARN, l'enzyme incorpore l'analogue nucléotidique ce qui induit l'arrêt prématuré de la réplication de l'ARN et de la multiplication virale³⁹.

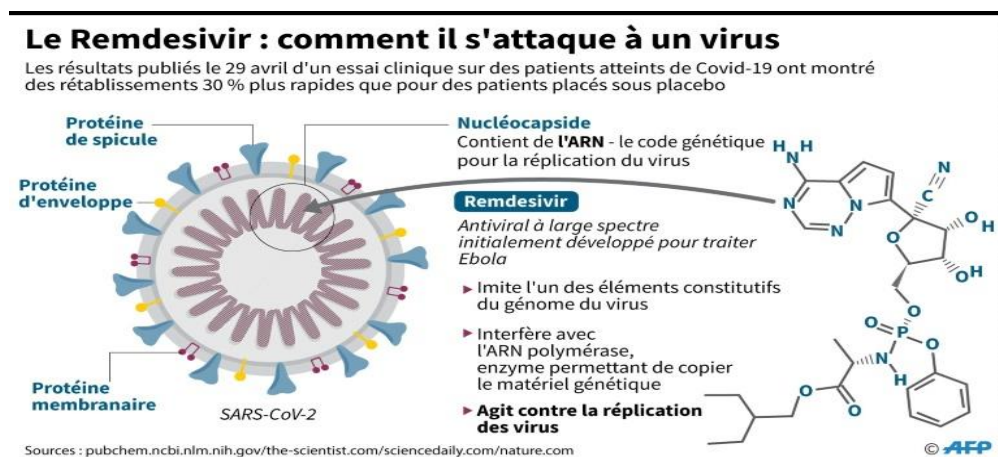


Figure-II-18: Mécanisme d'action de remdesivir sur le virus COVID-19.

II-6-3-Données in vitro

A l'origine, le remdesivir a été développé pour combattre les infections à virus Ebola. Par la suite, cette molécule a montré son efficacité in vitro (en laboratoire), contre les virus MERS-CoV et SARS-CoV, virus de la même famille que le SARS-CoV-2 qui lui est responsable du COVID-19. Mais le fait d'être un bon candidat in vitro ne présage pas de l'efficacité clinique. Ainsi, plusieurs études visent actuellement à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'usage du remdesivir dans la prise en charge du coronavirus⁴¹.

II-6-4-Efficacité

Les patients soignés au remdesivir se sont rétabli 31% plus vite en moyenne que les autres. En clair, même si le médicament marche, il ne s'agit pas d'un remède miracle.

Mais c'est cependant la "démonstration" qu'un médicament peut agir, et il pourrait donc ouvrir la voie à de meilleurs traitements. Comme cela a été le cas pour les traitements contre le VIH développés dans les années 1980, beaucoup moins efficaces que ceux utilisés aujourd'hui.

Les résultats ont aussi montré que le remdesivir abaissait le taux de mortalité -- de 11,7% à 8% -- mais cette donnée est considérée comme moins fiable car en dessous du niveau de pertinence statistique⁴².

II-6-5-Effets secondaires

Un panel d'expert de l'OMS a souligné dans ses conclusions « la possibilité d'importants effets secondaires ». L'utilisation de ce médicament pourrait notamment provoquer des lésions rénales, selon le professeur Arnaud Hot⁴³.

Tant le Remdesivir, que l'Hydroxychloroquine, le Lopinavir ou l'Interféron n'ont que peu ou pas d'effet sur les patients COVID-19 hospitalisés, tant en ce qui concerne la mortalité générale, que l'admission, la mise sous respirateur, ou la durée du séjour à l'hôpital⁴⁴.

Les principaux effets indésirables, qui peuvent conduire à l'arrêt du traitement, sont des réactions allergiques et une augmentation des enzymes du foie.

Par ailleurs, chez les animaux de laboratoires, le remdesivir a montré la possibilité d'une atteinte sévère de la fonction rénale.

D'autres effets indésirables relativement fréquents sont des maux de tête et des nausées.

Il est déconseillé de l'administrer à des femmes enceintes, car il n'y a pas d'informations suffisantes à ce jour pour évaluer les risques d'une administration de remdesivir chez la mère ou le fœtus. Néanmoins, lorsque l'état clinique d'une patiente infectée par la COVID-19 le justifie, il peut lui être administré³⁷.

II-7-Favipiravir

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. Résultat : il permettrait de réduire la durée de la maladie à 4 jours (contre 11 en général) et de réduire les symptômes de pneumonie³⁸.

Le favipiravir, ou T-705, est une pyrazineorganofluorée produite par la société japonaise Toyama Chemical et utilisée comme antiviral contre les virus à ARN, notamment les orthomyxovirus (dont les différents virus de la grippe), le virus du Nil occidental, le virus de la fièvre jaune, le virus de la fièvre aphteuse ainsi que d'autres flavivirus, arénavirus, bunyavirus, alphavirus, et peut être contre le coronavirus SARS-CoV-2 responsable de la pandémie de maladie à coronavirus de 2019-2020.

En mars 2020, alors que sévit une pandémie de COVID-19, l'OMS envisage d'inclure le favipiravir dans son essai clinique mondial, appelé Solidarity, pour évaluer son efficacité contre le SARS-CoV-2 chez l'humain, alors qu'au même moment deux études menées à Shenzhen et Wuhan en Chine donnent des premiers résultats favorables en ce sens⁴⁵.

II-7-1-C'est quoi le Favipiravir

Favipiravir (Favilavir®; Europe: Avigan®) est un autre inhibiteur antiviral large spectre de la RdRp qui a été approuvé pour la grippe A et B au Japon et dans d'autres pays. Le favipiravir est une prodrogue convertie en une forme active intracellulaire et reconnue comme substrat par l'ARN polymérase virale. Il agit comme stoppant la synthèse de la chaîne par inhibition de l'ARN polymérase⁴⁶.

II-7-2-Mécanisme d'action

Dans le tissu, la molécule subit une phosphoribosylation en favipiravir-RTP, qui est la forme active de ce médicament. Il exerce son effet antiviral à travers les mécanismes suivants⁴⁷:

A-Cette molécule agit comme un substrat pour l'enzyme ARN-polymérase (RdRp) dépendante de l'ARN, qui est confondue par l'enzyme comme un nucléotide purine, inhibant ainsi son activité conduisant à la fin de la synthèse des protéines virales.

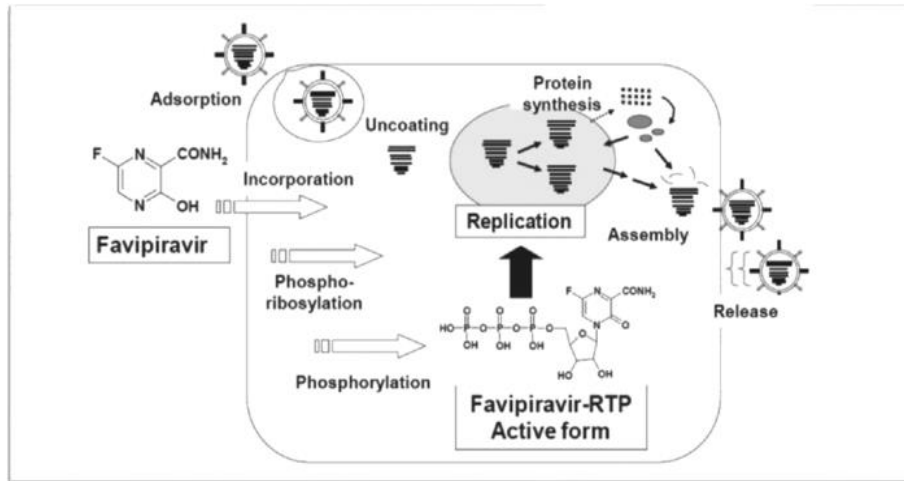


Figure-II-19: Mécanisme d'action de favipiravir.

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

C-Il a été récemment démontré que le favipiravir induisait une mutagenèse létale *in vitro* au cours d'une infection par le virus de la grippe, ce qui en fait un médicament virucide⁴⁷.

II-8-L'antiviral SNG001

Le SNG001 est un médicament inhalé qui contient une protéine antivirale appelée interféron bêta (IFN- β). IFN- β est produit dans les poumons lors d'infections pulmonaires virales. Il a été démontré que les personnes âgées et les personnes atteintes de certaines maladies chroniques présentent un déficit en IFN- β . De nombreux virus inhibent l'IFN- β dans le cadre de leur stratégie pour échapper au système immunitaire.

L'ajout d'IFN- β *in vitro* protège les cellules pulmonaires de l'infection virale. L'IFN- β protège les cellules contre les coronavirus MERS et SRAS (proches parents du SARS-CoV-2, le virus responsable du COVID-19)⁴⁸.

II-8-1-Qu'est-ce que sont les interférons

Les interférons, ou IFN, sont de petites protéines produites naturellement dans le corps en réponse à une infection virale. Ils appartiennent à la famille des cytokines, dont la mission est de jouer le rôle de messenger au sein du système immunitaire, dans le but d'organiser la défense de l'organisme face à une agression. Ils sont pourvus de propriétés anti-virales, immunomodulatrices (régulant le système immunitaire), et/ou antioncogéniques (combattant certains cancers) selon le sous-groupe auquel ils appartiennent.

Il existe trois types d'interférons (I, II, III) en fonction du récepteur sur lequel ils se fixent, eux-mêmes classés en sous-groupes. Certains d'entre eux sont utilisés en thérapeutique dans la prise en charge de certaines pathologies⁴⁹.

II-8-1-1-Interférons de type I

IFN α : les IFN α -2a (ROFERON®) et IFN α -2b (INTRONA®) sont notamment utilisés dans le traitement des hépatites B et C, dans plusieurs lymphomes et leucémies, et dans certains cancers tels que le mélanome.

IFN β : les IFN β sont tous utilisés dans la sclérose en plaques (SEP). Il existe l'IFN β -1a (AVONEX®, REBIF®), et sa forme pégylée (PLEGRIDY®), et l'IFN β -1b (BETAFERON®, EXTAVIA®)⁴⁹.

II-8-1-2-Interférons de type II

Ils comprennent l'interféron gamma (INF γ). Il est utilisé dans les infections graves en cas de granulomatose septique chronique ou d'ostéoporose maligne sévère⁴⁹.

II-8-1-3-Interférons de type III

Ils sont composés des interférons lambda (IFN λ). Ils ne sont pas utilisés en thérapeutique⁴⁹.

II-8-2-La trithérapie à l'interféron bêta + Kaletra + ribavirine

Une étude conçue pour évaluer une combinaison de trois médicaments (Le mode d'action éventuel de ces médicaments contre le SRAS-CoV-2)⁵⁰ :

- Interféron bêta –Kaletra (lopinavir-ritonavir) : Il est possible que le lopinavir exerce une certaine activité antivirale contre le SRAS-CoV-2.

- Ribavirine : Ce vieux médicament antiviral est actif contre une large gamme de virus dans les expériences de laboratoire sur des cellules infectées. Elle provoque des mutations durant la production de nouvelles copies virales, de sorte que beaucoup de ces copies sont défectueuses.

127 participants hospitalisés pour la COVID-19, une trithérapie associant les médicaments mentionnés ci-dessus ou encore Kaletra en monothérapie. Tous ces médicaments ont été administrés pendant 14 jours dans les doses suivantes⁵⁰ :

- Interféron bêta.
- Kaletra.
- Ribavirine.

Au début de l'étude, les participants, dont 54 % d'hommes et 46 % de femmes, avaient 52 ans à peu près. Environ 40 % des participants souffraient d'affections sous-jacentes, dont le diabète, l'hypertension et l'hypercholestérolémie.

Résultats

Les chercheurs ont constaté des différences significatives entre les résultats obtenus sous l'effet des deux régimes à l'étude :

Réduction du nombre de jours de production virale

- Trithérapie : sept jours.
- Kaletra seul : 12 jours.

Délai nécessaire à la résolution des symptômes

- Trithérapie : quatre jours.
- Kaletra seul : huit jours.

Durée de l'hospitalisation

- Trithérapie : neuf jours.
- Kaletra seul : 15 jours.

Aucun effet secondaire grave ne s'est produit chez les personnes sous trithérapie. Une personne qui suivait la monothérapie à Kaletra a présenté des lésions hépatiques classées comme graves par les médecins, et elle a dû cesser prématurément de prendre son régime.

Les résultats de cette étude randomisée prospective de phase II sont prometteurs en ce qui concerne la triple combinaison. La façon dont cette étude a été conçue marque une amélioration par rapport aux nombreuses études rétrospectives sur la COVID-19 dont la pertinence laisse à désirer⁵⁰.

II-8-3-Efficacité

Les interférons jouent plusieurs rôles dans les infections virales:

- Ils peuvent réduire la capacité des cellules infectées à produire des copies du virus en cause.
- Ils peuvent inciter les cellules infectées à s'autodétruire.
- Ils peuvent inciter les cellules non infectées à recourir à un mécanisme de défense antiviral qui les protège contre l'infection⁵⁰.

Sur la base des preuves, qui soutiennent l'efficacité de l'interféron bêta-1a dans COVID-19, des essais cliniques avec Recigen (interféron bêta-1a, CinnaGen) ont été conçus et menés dans plusieurs centres en Iran.

Il a été observé que la durée médiane d'hospitalisation (intervalle interquartile) était de 5,0 (3–6) jours et 15 (94%) patients ont signalé un bon état de santé général 5 jours après la sortie sans plaintes significatives durables⁴⁹.

II-9-Chlorpromazine

Il s'agit d'un vieux médicament antipsychotique utilisé en psychiatrie pour traiter la schizophrénie. Il pourrait agir comme un inhibiteur de l'entrée du virus dans les cellules³⁸.

II-9-1-Action anti-coronavirus

En 2014, deux études ont mis en évidence l'intérêt de la chlorpromazine dans l'inhibition *in vitro* de la réplication virale de coronavirus.

Dans la première étude, Wilde *et al.* ont montré l'efficacité anti-MERS-CoV, anti-SARS-CoV-1 et anti-coronavirus-229E de 4 molécules, dont la chlorpromazine, parmi les 348 molécules testées *in vitro* dans cette étude. Les auteurs concluent que la chlorpromazine est l'une des molécules les plus prometteuses pour inhiber les coronavirus chez l'humain.

La seconde étude met en évidence l'efficacité de 27 molécules, dont la chlorpromazine, pour inhiber la réplication virale du MERS-CoV et du SARS-CoV-1 parmi 290 molécules testées. Plus récemment, Cong *et al.* confirment l'efficacité de la chlorpromazine pour inhiber la réplication virale du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV sur des lignées cellulaires de monocytes dérivés de macrophages humains. L'efficacité de la chlorpromazine s'avère même supérieure à celle du torémifène et de la chloroquine, deux autres molécules testées dans cette étude⁵¹.

II-9-1-1-Mécanisme cellulaire

Au niveau des mécanismes cellulaires, la chlorpromazine affecte l'endocytose dépendante des clathrines grâce à une interaction avec la dynamine, ce qui empêche l'entrée et l'excrétion des virus par les cellules. Ces mécanismes d'endocytose dépendante des clathrines sont indispensables aux coronavirus pour pénétrer dans la cellule. Très récemment, un article de revue souligne l'intérêt d'une stratégie thérapeutique ciblant la voie de l'endocytose dépendante des clathrines pour inhiber la réplication virale du SARS-CoV-2. D'autres mécanismes d'action de la chlorpromazine pourraient être impliqués, car elle a montré une inhibition de la réplication du MERS-CoV à la fois à des stades précoces et tardifs d'entrée dans la cellule. Au total, la chlorpromazine semble avoir un potentiel d'inhibition large-spectre des coronavirus.

Le coronavirus SARS-CoV-2 impliqué dans l'épidémie actuelle de COVID-19 a de nombreuses caractéristiques communes avec la famille des coronavirus et a des similarités phylogénétiques avec le SARS-CoV-1. Il est donc très probable qu'une molécule ayant montré une efficacité contre le MERS-CoV et le SARS-CoV-1 puisse également avoir une activité anti-SARS-CoV-2. Afin de confirmer l'hypothèse de l'action antivirale de la chlorpromazine sur le SARS-CoV-2, une expérimentation préclinique *in vitro* a débuté en avril 2020 au laboratoire de haute sécurité biologique niveau III de l'Institut Pasteur⁵¹.

II-9-2-Avantage

En comparaison à d'autres antiviraux, un des avantages de la chlorpromazine réside dans sa biodistribution. D'une part, il a été démontré chez l'animal qu'après une injection unique de chlorpromazine, les plus hautes concentrations de cette molécule (et de ses métabolites) se situent dans les poumons avec des taux de chlorpromazine 20 à 200 fois plus élevés dans les poumons que dans le sang. Cette donnée a été confirmée chez l'humain au cours d'une étude post-mortem chez des patients souffrant de schizophrénie et

traités par chlorpromazine jusqu'à leur décès. Au vu du tropisme respiratoire du SARS-CoV-2, la forte distribution pulmonaire de la chlorpromazine pourrait ainsi être un atout de cette molécule aux propriétés antivirales.

D'autre part, la chlorpromazine est également fortement concentrée dans la salive avec, chez l'humain, des concentrations salivaires 30 à 100 fois plus élevées que dans le plasma. Ces fortes concentrations de chlorpromazine dans les glandes salivaires pourraient diminuer la charge virale salivaire et donc réduire la contagiosité du SARS-CoV-2.

La chlorpromazine, de par sa nature lipophile, peut traverser la barrière hémato-encéphalique et pourrait donc avoir un effet thérapeutique sur les formes neurologiques décrites du (COVID-19)⁵¹.

II-10-L'héparine

L'héparine est un médicament anticoagulant, c'est une molécule qui fait partie des glycosaminoglycanes (GAG). Les oses constitutifs sont : la N-acétylglucosamine et des acides iduroniques.

Sa structure, difficile à étudier, est souvent controversée. C'est un mélange de différents polymères essentiellement constitués d'unités disaccharidiquesulfatées:

- L'acide L-iduronique-2-O-sulfate (90 % de ses composants).
- D-glucosamine-N-sulfate, 6-O-sulfate (10 % de ses composants)⁵².

II-10-1-Mécanisme d'action

C'est une substance ayant des propriétés anticoagulantes extrêmement puissantes. Elle active une protéine plasmatique : l'antithrombine III.

Cette protéine de la famille des inhibiteurs de sérine protéase est un inhibiteur naturel des protéases impliquées dans la cascade de la coagulation. Une fois liées à l'héparine (via des séquences particulières), ses actions inhibitrices sur les différentes protéases de la coagulation sont démultipliées. L'héparine présente un grand nombre de propriétés non exploitées encore en thérapeutique : métabolisme des lipides, anti-inflammatoire, anti-infectieux.

Elle est présente naturellement dans l'organisme au niveau des tissus conjonctifs chez l'Homme, et notamment au niveau des poumons, mais également chez les animaux. Elle est sécrétée notamment par les mastocytes (cellules de l'immunité non spécifique) lors de

la réponse immunitaire. L'héparine est extraite industriellement d'intestin de porc (Europe) ou de poumon de bœuf. Les abats d'autres mammifères d'élevage peuvent être utilisés comme sources secondaires⁵².

II-10-2-Effets indésirables

Sont à type de saignements, la thrombopénie, et plus rarement, l'ostéoporose (baisse du contenu en calcium des os)⁵².

II-11-L'hydroxychloroquine (antiviral Plaquenil) en association avec l'azithrocyne

L'hydroxychloroquine ne peut plus être administré, ni à des patients gravement atteints, ni lors d'essais cliniques. Le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a donné le 26 mai un avis défavorable à sa prescription contre le coronavirus.

L'hydroxychloroquine (HCQ) est un médicament (commercialisé sous forme de sulfate d'hydroxychloroquine, par Sanofi sous les noms de marque Plaquenil/Quensyl/Plaquinol, et d'autres producteurs sous le nom d'Axemal et Dolquine) indiqué en rhumatologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux disséminé pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. En 2020, cette molécule est également le sujet de recherches dans le contexte de la lutte contre le coronavirus SARS-CoV-2⁵³.

II-11-1-Pharmacocinétique et métabolisation

L'hydroxychloroquine a une pharmacocinétique proche de celle de la chloroquine : absorption gastro-intestinale rapide, élimination par les reins. Une fois dans le tractus digestif, la molécule passe facilement dans le sang pour atteindre son taux plasmatique maximal en 1 à 2 heures (taux qui persistera en raison d'une forte liaison aux protéines plasmatiques). La molécule a ensuite un tropisme marqué pour le foie et le rein, et moindrement l'œil⁵³.

II-11-2-Métabolisation

La molécule est directement (mais très lentement) éliminée par le rein ou préalablement métabolisée par alkylation et glycuconjugaison en N-déséthyl-

hydroxychloroquine grâce à des enzymes du cytochrome P450 (CYP2D6, 2C8, 3A4 et 3A5)⁵³.

II-11-3-Effets indésirables et toxicité

L'hydroxychloroquine est un médicament à marge thérapeutique étroite (hautement toxique en cas de surdose). À dose égale et à propriétés pharmacologiques comparables, elle est cependant réputée 2 à 3 fois moins toxique que la chloroquine (selon le modèle animal), mais avec des conséquences semblables en termes d'organes ou fonctions physiologiques affectés. Le surdosage est la première cause de problèmes graves, et comme la molécule est très vite absorbée, les symptômes peuvent survenir dès trente minutes après ingestion : effets visuels et auditifs, gastro-intestinaux, cutanés, cérébraux (sommolence, céphalée) et neuromusculaires (convulsions), sanguins et cardiovasculaires (arythmie, insuffisance cardiaque, etc.), difficultés respiratoires, etc.

Les mécanismes en sont pour partie mal compris, mais pourraient notamment être liés à des métabolites sources d'espèces réactives de l'oxygène. Des protocoles de soins sont décrits par la littérature médicale⁵³.

II-11-4-Chloroquine et hydroxychloroquine

L'hypothèse de la chloroquine comme option thérapeutique a émergé, s'appuyant sur ses propriétés antivirales mais aussi sur son effet immunomodulateur. Cette hypothèse a été confirmée in vitro, la chloroquine inhibant la réplication du virus SARS-Cov à des concentrations proches de celles retrouvées chez les patients traités pour un paludisme. Un travail ultérieur, toujours in vitro, confirme ces résultats et suggère également un possible effet prophylactique. En 2014, la chloroquine a été décrite comme ayant une activité in vitro sur le Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MRES-Cov). Toutefois, ces résultats n'ont pas été suivis d'essai clinique permettant de démontrer leur efficacité.

Dans le contexte actuel de pandémie à coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la maladie COVID-19, la piste de la chloroquine a refait surface. Des travaux in vitro ont montré que la chloroquine, et également l'hydroxychloroquine, présentaient une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2, avec une EC50 plus faible pour l'hydroxychloroquine suggérant une activité plus puissante⁵⁴.

II-12-Plasma sanguin

Ici encore il s'agit de booster l'immunité. Un essai clinique "Coviplasm" a démarré lundi 6 avril, l'Etablissement français du sang et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Les résultats de cet essai clinique sur 200 patients sont attendus début mai. En attendant, “compte tenu de la gravité potentielle de la maladie COVID-19 et afin d'augmenter les chances de survie des patients présentant une forme sévère”, l'Agence du médicament (ANSM) a élargi, hors des essais cliniques, la sérothérapie aux personnes gravement atteintes par le Covid-19³⁸.

II-12-1-Pourquoi le plasma de patients guéris pourrait aider les malades ?

Le plasma riche en anticorps issu de personnes guéries de l'infection par le coronavirus pourrait aider certains malades. Cette technique date a déjà été utilisée pendant la grippe espagnole. Concrètement, un patient infecté par le virus génère des anticorps et se rétablit. Ses anticorps sont ensuite prélevés puis transfusés à un patient malade pour renforcer son système immunitaire³⁸.

Chapitre III : *Vaccins anti-covid*



Sommaire

- ❖ Pfizer
- ❖ Moderna
- ❖ Astra zeneca
- ❖ Johnson&johnson
- ❖ Novavax
- ❖ Spoutanik V
- ❖ Sinphorm



Ce troisième chapitre représente le premier grand enjeu médicale pour maîtriser la pandémie, parlerons sur les vaccins, nous avons cité presque tous les vaccins mise sur le marcher et spécifions sur leur : fabrication, efficacité, avantages, inconvénients et stockage.

III-1-Vaccins contre la COVID-19

Au 18 février 2021, au moins sept vaccins différents avaient été mis à disposition dans les pays par l'intermédiaire de trois plateformes. La vaccination doit viser en priorité les populations vulnérables dans tous les pays.

Les vaccins sont une nouvelle arme essentielle dans la lutte contre la COVID-19 et il est extrêmement encourageant de constater que beaucoup d'entre eux s'avèrent efficaces et passent en phase de mise au point. Travaillant le plus vite possible, des scientifiques du monde entier collaborent et innovent pour fournir des tests de dépistage, des traitements et des vaccins qui, ensemble, permettront de sauver des vies et de mettre fin à la pandémie⁵⁵.

III-1-1- Pfizer

III-1-1-1-Vaccin Pfizer-BioNtech

Le vaccin COMIRNATY (également connu sous le nom de BNT162b2) créé par les laboratoires Pfizer et BioNtech est autorisé par les autorités américaines depuis vendredi 11 décembre 2020. L'opération gouvernementale « Warp Speed (la vitesse de l'éclair, en français), est lancée. Elle permet le déploiement rapide du vaccin sur le territoire américain. Une vaccination massive mais surtout accélérée est nécessaire quand on sait que le pays compte près de 300 000 morts. Dans un premier temps, trois millions de personnes sont prioritaires parmi la population, soit les pensionnaires de maison de retraite et les personnes à risque de complications du Covid-19, définies par les instances de santé du pays. Peuvent également bénéficier en priorité de ce sérum, 21 millions de professionnels de santé. Dès le 14 décembre, les premières doses sont arrivées dans les hôpitaux et sites de vaccination⁵⁶.



Figure-III-20: Vaccin Pfizer.

III-1-1-2-Fabrication

La fabrication du vaccin nécessite un processus en trois étapes⁵⁷ :

III-1-1-2-1-Première étape

Implique le clonage moléculaire des plasmides d'ADN qui codent pour la protéine de pointe en les insérant dans la bactérie *Escherichia coli*. Pour tous les marchés, cette étape est menée aux États-Unis, dans une petite usine pilote Pfizer à Chesterfield, Missouri (près de St. Louis). Après quatre jours de croissance, les bactéries sont tuées et brisées, et le contenu de leurs cellules est purifié en une semaine et demie pour récupérer le produit d'ADN souhaité. L'ADN est stocké dans de minuscules bouteilles et congelé pour l'expédition. Transporter l'ADN en toute sécurité et rapidement à ce stade est si important que Pfizer a utilisé son jet et son hélicoptère pour l'aider⁵⁷.

III-1-1-2-2-Deuxième étape

Elle est menée dans une usine Pfizer à Andover, Massachusetts, aux États-Unis, et dans les usines de BioNTech en Allemagne. L'ADN est utilisé comme matrice pour construire les brins d'ARNm désirés, ce qui prend environ quatre jours. Une fois que l'ARNm a été créé et purifié, il est congelé dans des sacs en plastique de la taille d'un grand sac à provisions, dont chacun peut contenir jusqu'à 10 millions de doses. Les sacs sont placés sur des supports spéciaux sur des camions qui les emmènent à l'usine suivante⁵⁷.

III-1-1-2-3-Troisième étape

Elle est menée dans les usines Pfizer de Portage, Michigan (près de Kalamazoo) aux États-Unis et à Puurs en Belgique. Cette étape consiste à combiner l'ARNm avec des nanoparticules lipidiques, puis à remplir des flacons, à boucher des flacons et à les congeler. Avanti Polar Lipids, filiale de Croda International, fournit les lipides nécessaires. En novembre 2020, le principal goulot d'étranglement dans le processus de fabrication consistait à combiner l'ARNm avec des nanoparticules lipidiques. À ce stade, il ne faut que quatre jours pour passer de l'ARNm et des lipides aux flacons finis, mais chaque lot doit ensuite passer plusieurs semaines en congélation tout en faisant l'objet d'une vérification par rapport à 40 mesures de contrôle de qualité⁵⁷.

III-1-1-3-Type de vaccins

III-1-1-3-1-Vaccin à ARN messenger

Un vaccin à ARN messenger est une technique vaccinale très récente particulièrement innovante réalisée avec des techniques de biologie moléculaire. C'est un vaccin basé sur une technologie à base d'ARNm ou acide ribonucléique (ARN) messenger (m).

L'ARN messenger est une molécule qui sert d'intermédiaire entre l'ADN et les protéines pour lesquelles il code. L'ARN messenger est le code le plus limité du génome. Une molécule ARN messenger correspond à un gène (du virus par exemple).

Ces vaccins sont aussi révolutionnaires d'un point de vue technologique. Ce sont des nanovaccins. L'ARN messenger viral spécialement préparé est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques pour être délivré intact à l'intérieur des cellules réceptives. "Si l'ARN arrivait seul au contact de ces cellules, il serait rapidement détruit car perçu comme très dangereux par le système immunitaire et donnerait de violentes réactions. Les capsules chimiques à base de lipides franchissent bien la membrane des cellules et délivrent l'ARN messenger aux cellules" explique l'infectiologue⁵⁷.

III-1-1-4-Efficacité

Il existe des preuves solides issues des essais cliniques que le vaccin Pfizer a un haut niveau d'efficacité.

Un essai impliquant 43 548 participants, financé par BioNTech et Pfizer, a rapporté que 2 doses de leur vaccin confèrent une protection de 95% contre le COVID-19 chez les personnes âgées de 16 ans et plus efficacité.

Ce résultat était cohérent entre les groupes d'âge, les sexes, les races, les ethnies et les poids.

Corporels, ainsi que les personnes souffrant de problèmes de santé sous-jacents et les personnes déjà atteintes d'une infection par le SRAS-CoV-2.

Une vaste étude sur le vaccin Pfizer impliquant environ 1,2 million de personnes en Israël confirme les résultats des essais cliniques. Il indique que deux doses du vaccin réduisent les cas symptomatiques de COVID-19 de 94% dans tous les groupes d'âge après 7 jours de réception de la deuxième dose⁵⁸.

Chapitre III

Vaccins anti-covid

III-1-1-5-Avantages

Plus simple et rapide à produire:Un des premiers avantages soulignés dans le dernier rapport publié par la Haute autorité de santé, c'est que les vaccins reposant sur l'ARN messenger sont plus simples et rapides à produire⁶⁶. Une réponse immunitaire importante sans ajouter des adjuvants : Pour d'autres vaccins comme celui contre l'hépatite B, on est obligé d'ajouter des adjuvants, on complète le vaccin par un produit qui a vocation à renforcer la réponse immunitaire face au virus. Le vaccin contre l'hépatite B étant un vaccin protéique, celui-ci n'injecte pas un virus entier dans l'organisme mais seulement une protéine pour que le corps humain s'entraîne à la reconnaître. Mais une telle technique réduit à la fois les effets secondaires et la réponse immunitaire, d'où le besoin d'ajouter des adjuvants en complément. Mais dans le cas du Sars-CoV-2, le vaccin ARN est suffisamment performant pour ne pas avoir besoin d'adjuvant.

Ce que l'on sait à l'heure actuelle, c'est que d'après les études pré-cliniques examinées par les auteurs du rapport de la HAS, les vaccins qui reposent sur la technique de l'ARN messenger offriraient une protection complète au niveau pulmonaire et des voies respiratoires.

L'ARN réduit le risque d'effets secondaires : troisième avantage non négligeable malgré l'aspect novateur de la plateforme vaccinale, c'est que les vaccins à base d'ARN messenger présenteraient moins de risques d'effets secondaires que d'autres techniques plus traditionnelles comme le vaccin vivant atténué. À l'inverse des vaccins protéiques et ARN, le vaccin vivant atténué correspond à un virus entier dont on atténue le pouvoir pathogène.

Ici l'ARN ressemble un peu plus au vaccin protéique puisqu'il n'est pas question d'injecter un virus entier dans le corps humain mais simplement un petit bout de l'ARN du virus - son code génétique - qui va permettre à l'organisme de produire les protéines nécessaires pour se protéger face au Sars-CoV-2⁵⁹.

III-1-1-6-Inconvénients

La dose injectée, une dose trop forte pouvant produire les effets inverses des effets attendus, c'est-à-dire, une faible réaction immunitaire.

Chapitre III

Vaccins anti-covid

Les vaccins à ARN messenger doivent être conservés à -70°C pour Pfizer (si plus de 15 jours) et -20°C (pour une durée de 6 mois) pour Moderna. Cela implique donc une certaine logistique pour le transport et le stockage.

Ces deux vaccins sont ainsi plus coûteux.

La production semble plus facile, (création d'un ARN messenger de synthèse), le fait d'en produire en quantité industrielle pourrait changer la donne⁶⁰.

III-1-1-7- Stockage

Cela constitue une alternative au stockage favorisé des doses non diluées à une température (ultra-basse) comprise entre -80 °C to -60 °C⁶¹.

III-1-2-Moderna

Le vaccin Moderna COVID-19 mRNA est le second vaccin contre la Covid-19 à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de l'Agence européenne des médicaments (EMA) le 6 janvier 2021 (après le vaccin Pfizer-BioNTech).

Depuis le vendredi 16 avril, la vaccination est ouverte à tous les plus de 60 ans, sans conditions, en centre de vaccination avec le vaccin Moderna ou Pfizer-BioNTech. Le 11 avril, la DGS annonce que la deuxième dose peut désormais être administrée jusqu'à 42 jours après la première semaine contre 28 jours jusqu'ici. Contrairement à ce qui avait été indiqué dans un grand essai clinique publié dans la revue médicale *New England Journal of Medicine* en décembre, le vaccin Moderna est efficace à 90% contre le Covid-19 et à 95% contre les formes graves de la maladie, a annoncé la firme de biotechnologie américaine dans de nouveaux résultats publiés mardi 13 avril 2021. Rappelons que Pfizer/BioNTech revendique une performance de 95% pour le sien. Ces deux vaccins utilisent le principe de l'ARN messenger pour entraîner une protection contre le virus de la Covid-19⁶².

Chapitre III

Vaccins anti-covid



Figure-II-21 : vaccin Moderna.

III-1-2-1-Fabrication

Le vaccin mRNA1273 de Moderna est un vaccin dit à ARN messager (sa composition exhaustive). Grâce à cette molécule, les cellules vont temporairement exprimer un antigène du coronavirus (la protéine S) et l'organisme pourra alors construire les défenses immunitaires spécifiques pour ce dernier. Si le coronavirus infecte une personne vaccinée, le risque que les symptômes de la Covid-19 apparaissent est drastiquement réduit.

Mais ce n'est pas le seul ingrédient de la formule vaccinale, il se compose par :

- **Du gras, du sucre et un soupçon d'ARN**

Dans la préparation vaccinale de Moderna, il y a d'abord le principe actif, la molécule qui stimulera spécifiquement le système immunitaire. C'est l'ARN messager synthétique qui code la protéine S du coronavirus. Les autres ingrédients sont des excipients qui sont destinés à stabiliser, protéger et solubiliser le principe actif.

Les quatre ingrédients suivants sont les constituants des nanoparticules lipidiques qui encapsulent l'ARN messager. Il s'agit des lipides ionisables SM-102, du cholestérol, du 1,2-distearoyl-sn-glycero-3 phosphocholine et du 1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000.

Pour que ces nanoparticules ne se dissocient pas, il faut qu'elles baignent dans un solvant tamponné qui sera constant durant toute la vie du vaccin. Le trometamol et l'hydrochloride de trometamol ainsi que l'acide acétique et l'acétate de sodium trihydraté assurent cette fonction. Le sucrose participe aussi à la stabilité de la préparation vaccinale en augmentant sa viscosité. Enfin, le tout est dilué dans de l'eau stérile⁶³.

Chapitre III

Vaccins anti-covid

III-1-2-1-1-Règles de conservation et d'administration

Le vaccin sort de l'usine de fabrication sous la forme dans un flacon de 5 ml, qui contient le volume nécessaire pour immuniser 10 personnes. Pendant son transport, il est conservé entre - 25 °C et - 15 °C à l'abri de la lumière, et il doit rester à cette température jusqu'à la vaccination.

Chaque flacon doit être décongelé individuellement avant l'injection. Pour se faire, Moderna indique deux procédures : soit il est placé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 2 heures 30 ou pendant une heure à température ambiante. Une fois décongelé, mais non ouvert, le flacon peut rester 30 jours au réfrigérateur ou 12 heures à température ambiante. Dans tous les cas, la solution doit rester 15 minutes à température ambiante avant l'injection⁶³.

III-1-2-2-Fonctionnement

Il contient une molécule appelée ARNm qui contient des instructions pour la fabrication de la protéine de spicule («spike»). Il s'agit de la protéine située à la surface du virus SARS-CoV-2, que celui-ci utilise pour pénétrer dans les cellules de l'organisme. Lorsqu'une personne reçoit le vaccin, une partie de ses cellules lisent les instructions de l'ARNm et produisent temporairement la protéine de spicule. Le système immunitaire de la personne reconnaîtra ensuite cette protéine comme étrangère, produira des anticorps et activera les cellules T (globules blancs) pour l'attaquer. Si, par la suite, la personne entre en contact avec le virus SARS-CoV-2, son système immunitaire le reconnaîtra et sera prêt à défendre l'organisme contre lui.

L'ARNm provenant du vaccin ne reste pas dans l'organisme, mais est décomposé peu après la vaccination⁶⁴.

III-1-2-3-Type de vaccins

III-1-2-3-1-ARNm

Les vaccins à ARNm sont un nouveau type de vaccin pour se protéger contre les maladies infectieuses. Pour déclencher une réponse immunitaire, de nombreux vaccins introduisent un germe affaibli ou inactivé dans notre corps. Pas de vaccins à ARNm. Au lieu de cela, ils apprennent à nos cellules comment fabriquer une protéine - ou même juste un morceau de protéine - qui déclenche une réponse immunitaire à l'intérieur de notre corps. Cette

Chapitre III

Vaccins anti-covid

réponse immunitaire, qui produit des anticorps, est ce qui nous protège de l'infection si le vrai virus pénètre dans notre corps.

Les vaccins à ARNm n'utilisent pas le virus vivant qui cause le COVID-19.

Ils n'affectent ni n'interagissent avec notre ADN d'aucune façon.

L'ARNm n'entre jamais dans le noyau de la cellule, où est conservé notre ADN (matériel génétique)⁶⁵.

III-1-2-4-Efficacité

Le vaccin de Moderna est efficace à 90% contre le Covid-19 et à 95% contre les formes graves de la maladie. L'efficacité est en légère baisse en comparaison des 94,1% annoncés dans un grand essai clinique publié dans la revue médicale New England Journal of Medicine en décembre.

La firme de biotechnologie travaille sur deux versions modifiées de son vaccin, spécifiques aux variants, dont les résultats sur des souris – pas encore évalués par des pairs – sont encourageants⁶⁶.

III-1-2-5-Avantages

- Haute efficacité entre 94 et 95%.
- Semble efficace contre les variantes.
- 78,6 millions de doses déjà administrées avec succès aux Américains.
- Excellent profil de sécurité.
- Le test du vaccin dans le «monde réel» donne des résultats positifs⁶⁷.

III-1-2-6-Inconvénients

- La plate-forme ARNm est la première du genre.
- Potentiel d'effets secondaires supplémentaires en raison de la deuxième dose.
- Prend plus de temps pour être entièrement protégé en raison du programme à deux doses.
- Nécessite une chambre froide spéciale.
- Ne peut pas être administré aux personnes allergiques à ses ingrédients⁶⁷.

III-1-3-Astra Zeneca

III-1-3-1-Qu'est-ce que le vaccin COVID-19 Astra Zeneca et dans quel cas est-il utilisé

Vaccin COVID-19 Astra Zeneca est un vaccin utilisé pour protéger les personnes âgées de 18 ans et plus contre le coronavirus⁶⁸.



Figure-III-22: Vaccin Astrazeneca.

III-1-3-2-Fabrication

Le vaccin est stable à la température du réfrigérateur⁶⁹.

Le laboratoire anglais explique que son vaccin Vaxzevria utilise un vecteur viral «basé sur une version affaiblie d'un virus du rhume (un adénovirus) qui provoque des infections chez les chimpanzés et contient le matériel génétique de la protéine de pointe du virus du SRAS-CoV-2». Si ce type de vaccin induit une bonne réponse immunitaire, sa fabrication est plus complexe⁷⁰.

III-1-3-3- Type de vaccins

III-1-3-3-1-Vecteur viral

Cette approche, qui consiste à utiliser un virus inoffensif pour transporter des protéines du SARS-CoV-2, le coronavirus responsable de la COVID-19, explique les résultats surprenants annoncés par Astra Zeneca et l'Université d'Oxford. Leur vaccin a une meilleure efficacité si on administre une demi-dose comme première dose, plutôt qu'une dose entière. L'efficacité passe alors de 62 % à 90 %.« Une explication potentielle est que le corps a une réaction immunitaire contre le vecteur lorsqu'on administre la deuxième dose », explique Gillies O'Bryan-Tear, de la faculté de pharmacie du Collège royal des médecins du Royaume-Uni. « Cette réaction immunitaire pourrait être moins importante

Chapitre III

Vaccins anti-covid

avec une première dose réduite. Une telle réaction immunitaire pourrait réduire l'efficacité du vaccin».

Cette réaction immunitaire contre le vecteur viral est l'un des principaux problèmes de cette approche, parce qu'elle complique une deuxième dose. Le vaccin russe Spoutnik V utilise deux vecteurs viraux différents pour la première et la deuxième dose pour éviter cette embûche. AstraZeneca utilise un adénovirus de chimpanzé comme vecteur, parce qu'il a peu d'immunité préalable chez l'homme. Les autres vaccins à vecteur viral utilisent des adénovirus humains peu fréquents. Les adénovirus sont souvent responsables des rhumes⁷¹.

III-1-3-4-Avantages

Le vaccin Astra Zeneca peut être conservé dans un réfrigérateur standard. Le groupe pharmaceutique annonce 70% de réussite.

Autre avantage, son prix⁶⁰.

III-1-3-5-Inconvénients

Ces vaccins semblent avoir les effets indésirables les plus importants. En septembre dernier, AstraZeneca a annoncé une pause dans ses essais cliniques après l'apparition d'une inflammation à la moelle épinière, sans doute un effet secondaire indésirable grave⁶⁰.

III-1-4- Johnson&Johnson

Quatrième vaccin de la Covid-19 autorisé en Europe.

Autorisé par l'Agence européenne du médicament (EMA) le 11 mars 2021, le vaccin à dose unique Janssen de Johnson&Johnson est administré dans les pharmacies françaises depuis le samedi 24 avril aux Français de plus de 55 ans. Lors de la conférence de presse du 22 avril, Olivier Véran, ministre de la Santé a annoncé avoir "saisi les comités scientifiques" pour savoir si ce vaccin pouvait être en priorité administré aux personnes de moins de 50 ans souffrant d'obésité sévère et qui présentent un risque accru de forme grave de Covid-19. Après des cas de thromboses survenus aux Etats-Unis et en Europe, le fabricant a ajouté dans la notice du vaccin le risque de "caillots sanguins, souvent situés à des endroits inhabituels (par exemple le cerveau, le foie, les intestins, la rate) associés à un

Chapitre III

Vaccins anti-covid

faible taux de plaquettes dans le sang" parmi les effets secondaires très rares du vaccin (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)⁷².



Figure-III-23:vaccinJanssen&Johnson.

III-1-4-1- Fabrication

Le travail de génie génétique d'un virus connu sous le nom d'adénovirus 26 qui provoque le rhume chez l'homme. Les gènes sont supprimés du virus afin qu'il ne se réplique pas et ne se propage pas dans le corps. Le matériel génétique est également retiré pour faire de la place pour les instructions génétiques permettant de fabriquer un morceau de la protéine de pointe de coronavirus qu'il utilise pour se fixer aux cellules.

Ce vecteur adénovirus est cultivé dans des cuves de cellules humaines dans de grands réacteurs. Le virus résultant est purifié pour éliminer les débris. C'est un processus biologique qui prend plusieurs semaines avant que le produit résultant puisse être congelé et expédié des centaines de kilomètres à des entreprises telles que Catalent.

Pour les vaccins J&J et Moderna, Catalent est l'une des entreprises qui fait ce que l'on appelle dans l'industrie la partie «remplissage / finition» du processus de fabrication.

Catalent participera aux efforts visant à développer la fabrication de J&J. Ils constituent une dernière étape de fabrication avant de se diriger vers un distributeur et un site de vaccination qui peuvent le faire entrer dans le bras de quelqu'un."Ce que cela implique, c'est de prendre la substance médicamenteuse en vrac, de la formuler dans sa forme finale, de la remplir stérile dans des flacons en effectuant une inspection visuelle à 100%, un emballage, puis les tests de contrôle de qualité finaux", a déclaré Mike Riley, président régional. Ces produits doivent être complètement stériles pour que l'ensemble du processus soit hautement contrôlé et hautement validé.

Chapitre III

Vaccins anti-covid

Les vaccins sont inspectés puis passent par des lignes de fabrication à grande vitesse - des convoyeurs qui passent par des étiqueteuses qui sont ensuite emballées dans des caisses sûres qui sont expédiées à partir de là.

Chaque étape est soigneusement réglementée et chaque étape doit être surveillée de près afin que rien d'autre ne puisse être introduit dans les flacons en verre au-delà du vaccin lui-même. «C'est un processus complexe», a déclaré Leonard⁷³.

III-1-4-2- Type de vaccins

III-1-4-2-1- Vaccins à « vecteur viral non répliquatif »

Ce sont ceux d'AstraZeneca et Johnson & Johnson. Un virus inoffensif est utilisé pour transporter le matériel génétique du coronavirus, fabriquant la protéine qui enclenchera une réponse immunitaire. Ils présentent l'avantage d'être conservé à la température d'un réfrigérateur, soit entre deux et huit degrés Celsius. On ne présente pas le virus en entier, mais des fragments de son enveloppe ou son enveloppe vidée du virus⁷³.

III-1-4-3- Fonctionnement

Pour le créer, l'équipe Johnson & Johnson a pris un adénovirus inoffensif - le vecteur viral - et a remplacé une petite partie de sa composante génétique par des gènes pour les protéines de pointe (les parties externes du virus qui ressemblent à une couronne) du SRAS-CoV . 2, le virus qui produit le covid-19.

Cet adénovirus modifié est ensuite injecté dans le bras du patient et pénètre dans ses cellules.

Les cellules lisent ensuite les instructions génétiques nécessaires pour fabriquer les protéines de pointe. Les cellules vaccinées produisent et affichent ces protéines de pointe sur leur propre surface.

Le système immunitaire de la personne remarque ces protéines étrangères et commence à créer des anticorps, qui protégeront la personne si elle est exposée au vrai virus à l'avenir⁷⁴.

III-1-4-4- Avantages

- Peut être stocké à des températures standard.
- Seuls les vaccins testés alors que les variantes circulaient.

Chapitre III

Vaccins anti-covid

- Moins de rapports de réactions allergiques.
- Potentiel pour moins d'effets secondaires en raison du manque de deuxième dose⁶⁷.

III-1-4-5-Inconvénients

- 66% efficace contre le COVID modéré et 85% efficace contre les maladies graves.
- Les effets secondaires sont plus fréquents chez les patients plus jeunes.
- L'essai clinique actuel à deux doses pourrait s'avérer plus efficace qu'une dose unique.
- Ne peut pas être administré aux personnes allergiques à ses ingrédients⁶⁷.

III-1-4-6-Stockage

Ce vaccin se transporte à -20°C, mais se conserve longtemps à une température classique de 2 à 8°C⁷⁵.

III-1-5- Novavax

Après Pfizer, Moderna, AstraZeneca et Janssen, un cinquième vaccin est entré dans une procédure de « rollingreview » au sein de l'Agence européenne du médicament (EMA) : le Novavax. Le NVX-COV2373, produit par l'entreprise de biotechnologie américaine Novavax, est basé sur une technologie différente des vaccins validés jusqu'ici en Europe. En effet, il s'appuie sur une protéine recombinante dite « sous-unitaire » à laquelle est associé un adjuvant spécialement conçu par l'entreprise pour booster l'effet du vaccin et donc l'immunité du patient. Selon les résultats publiés par l'entreprise les données intermédiaires d'un essai clinique réalisé en Angleterre démontrent une efficacité du vaccin de 89,3 % contre le covid⁷⁶.



Figure-III-24: vaccin Novavax.

Chapitre III

Vaccins anti-covid

III-1-5-1-Fabrication

Le gouvernement britannique a obtenu 60 millions de doses du vaccin dans le cadre d'un accord d'achat anticipé avec Novavax. Le composant antigène protéique de NVX-CoV2373 est également produit dans le nord-est de l'Angleterre par le partenaire de fabrication de Novavax, FujifilmDiosynth Biotechnologies, sur leur site de Billingham, Stockton-on-Tees.

Le remplissage et la finition, qui doivent être fournis par GSK, constituent l'étape d'achèvement de la fabrication du vaccin, la préparation des flacons du vaccin final et leur conditionnement pour la distribution et l'utilisation. Le site GSK de Barnard Castle, qui fournira les doses de vaccin dans le cadre de cette collaboration, est une installation spécialisée du réseau mondial de fabrication de GSK, qui prend en charge la production de produits pharmaceutiques et vaccinaux GSK⁷⁷.

III-1-5-2-Types

III-1-5-2-1-Vaccin sous-unitaire

Ces vaccins utilisent des protéines antigéniques du virus pathogène sans aucun matériel génétique. Ils sont relativement plus sûrs car il n'y a pas de matériel génétique et ils ne peuvent pas se répliquer à l'intérieur du corps. Ils concentrent la réponse immunitaire sur la partie la plus importante du virus pour la protection. Ces vaccins nécessitent des doses multiples pour une immunité à long terme. Ils nécessitent des adjuvants qui sont des ingrédients qui aident à créer une réponse immunitaire plus forte⁷⁸.

III-1-5-3-Fonctionnement

Le vaccin Novavax fonctionne comme les autres vaccins en apprenant au système immunitaire à fabriquer des anticorps contre la protéine de pointe du coronavirus.

Les chercheurs ont inséré un gène modifié dans un virus, appelé baculovirus, et lui ont permis d'infecter les cellules d'insectes.

Les protéines de pointe de ces cellules ont ensuite été assemblées en nanoparticules qui, bien qu'elles ressemblent à un coronavirus, ne peuvent pas se répliquer ou provoquer Covid-19.

Ces nanoparticules sont ensuite injectées dans l'organisme via le vaccin où le système immunitaire monte une réponse anticorps⁷⁹.

III-1-5-4-Avantages

- Plus grande capacité de production.
- Une capitalisation boursière plus petite⁸⁰.

III-1-5-5-Inconvénients

- Le vaccin a été généralement bien toléré lors des tests cliniques de phase 1/2.
- Les effets indésirables ont essentiellement été des réactions post-injection : maux de tête, courbatures, fatigue, réaction locale au point d'injection. Ces effets étaient moins intenses chez les personnes de plus de 60 ans et plus fréquemment observés après la 2e injection (fatigue, maux de tête, courbatures)⁸¹.

III-1-5-6-Stockage

Le vaccin Novavaxne doit être conservé qu'à la température du réfrigérateur - un peu comme les vaccins AstraZeneca et Moderna.

Cela signifie que la distribution et la gestion de la chaîne d'approvisionnement sont plus faciles que pour le vaccin Pfizer, qui doit être conservé à une température beaucoup plus basse de -70 ° C⁸².

III-1-6-Sputnik V

C'est un vaccin à vecteur viral, similaire à ceux développés par AstraZeneca et Johnson, Johnson. Les vaccins vectoriels sont plus faciles à gérer que les vaccins à ARNm, qui doivent être conservés à des températures très basses.

Dans un vaccin vectoriel, des virus inoffensifs, tels que les virus du rhume inactifs, délivrent le code génétique des protéines de pointe – que l'agent pathogène du SRAS-CoV-2 utilise pour se fixer aux cellules humaines – dans le corps. Le corps d'une personne vaccinée les reconnaîtra comme des substances étrangères et réagira en créant des anticorps et des lymphocytes T spécifiques, qui sont tous deux importants pour l'immunité⁸³.

Chapitre III

Vaccins anti-covid



Figure-III-25: Vaccin Spoutnik-V.

III-1-6-1-Production

La qualité et la sécurité du vaccin Spoutnik V sont, entre autres, assurées par le fait qu'il utilise une technologie de purification en 4 étapes qui comprend deux étapes de chromatographie et deux étapes de filtration tangentielle. Cette technologie de purification permet d'obtenir un produit hautement purifié qui passe par un contrôle de qualité obligatoire, y compris le contrôle de la présence de RCA ou de toute présence d'additifs. L'équipe de Spoutnik V estime que sa technologie de purification est la meilleure de tous les vaccins et constitue l'un des piliers de la sécurité des vaccins.

De plus, seuls les vecteurs adénoviraux non réplicatifs de type E1 et E3, qui sont inoffensifs pour le corps humain, sont utilisés dans la production du vaccin Spoutnik V. Lignées cellulaires Spoutnik V : Conception et développement (cellules HEK293, Production : cellules HEK293)⁸⁴.

III-1-6-2-Type

III-1-6-2-1-Vecteurs viraux

Les vaccins à "vecteur viral" utilisent comme support un autre virus peu virulent, transformé pour y ajouter une partie du virus responsable du Covid-19. Le virus modifié pénètre dans les cellules des personnes vaccinées, qui fabriquent alors une protéine typique du Sars-Cov-2, éduquant leur système immunitaire à le reconnaître.

Là encore, plusieurs vaccins tentent de s'appuyer sur cette technique pour annihiler le coronavirus. C'est le cas de Spoutnik V, le vaccin russe. Développé par le Centre de recherches en épidémiologie Gamaleïa, avec le ministère russe de la Défense, il repose sur l'utilisation de deux vecteurs viraux, deux adénovirus. Les Russes ont vanté il y a quelques

jours une efficacité à 92%. Toutefois, l'institut Gamaleïa est accusé de rompre avec les protocoles habituels pour accélérer le processus scientifique⁸⁵.

III-1-6-3-Fonctionnement

Spoutnik-V est composé de deux virus différents appartenant à la famille des adénovirus, Ad26 et Ad5. Ces adénovirus ont été modifiés pour contenir le gène de fabrication de la protéine de pointe SARS-CoV-2; ils ne peuvent pas se reproduire dans le corps et ne provoquent pas de maladie. Les deux adénovirus sont administrés séparément: Ad26 est utilisé dans la première dose et Ad5 est utilisé dans la seconde pour renforcer l'effet du vaccin.

Une fois administré, le vaccin délivre le gène du SRAS-CoV-2 dans les cellules du corps. Les cellules utiliseront le gène pour produire la protéine de pointe. Le système immunitaire de la personne traitera cette protéine de pointe comme étrangère et produira des défenses naturelles - anticorps et cellules T - contre cette protéine.

Si, plus tard, la personne vaccinée entre en contact avec le SRAS-CoV-2, le système immunitaire reconnaîtra la protéine de pointe sur le virus et sera prêt à l'attaquer: les anticorps et les cellules T peuvent travailler ensemble pour tuer le virus, empêcher son pénétrer dans les cellules du corps et détruire les cellules infectées, contribuant ainsi à se protéger contre le COVID-19. Spoutnik V est composé de deux composants comprenant différents virus appartenant à la famille des adénovirus, Ad26 et Ad5. Des soumissions distinctes ont été faites pour chaque élément⁸⁶.

III-1-6-4-Avantages

- Il fait partie des vaccins COVID-19 les moins chers et il peut être transporté facilement. Cela signifie que Spoutnik V est plus facilement accessible pour de nombreux pays aux prises.
- Il ne nécessite pas de stockage spécialisé. Sa version liquide peut être stockée à des températures de congélation domestique. Une version qui peut être stockée à la température du réfrigérateur est en cours de développement et une version en poudre existe également⁶⁷.

Chapitre III

Vaccins anti-covid

III-1-6-5-Inconvénients

- Il peut inclure des douleurs au site d'injection, une augmentation du flux sanguin, un gonflement, des frissons, une augmentation de la température corporelle, une légère toux, une congestion nasale, une arthralgie, des douleurs musculaires ou articulaires, un malaise général et un mal de crâne⁷³.

III-1-6-5-Stockage

Il peut être stocké entre deux et huit degrés Celsius (entre 35,6 et 46,4 degrés Fahrenheit), ont-ils dit, au lieu des températures bien en dessous de zéro requises pour certains autres vaccins. Les experts occidentaux ont dans le passé exprimé leur inquiétude concernant le vaccin russe, craignant que son développement ne soit précipité⁸⁷.

III-1-7- Sinopharm

Sinopharm fait partie de deux sociétés pharmaceutiques chinoises (l'autre est son compatriote Sinovac) à avoir créé leur vaccin via la méthode plus traditionnelle consistant à utiliser un virus inactif pour déclencher une réponse immunitaire. Ils sont plus difficiles à fabriquer rapidement que les autres et ont le potentiel de provoquer une réponse immunitaire déséquilibrée, mais ont connu un succès historique⁸⁸.



Figure-III-26: Vaccin Sinopharm.

III-1-7-1-Fonctionnement

Il fonctionne en utilisant des particules virales tuées pour exposer le système immunitaire du corps au virus sans risquer une réponse grave à la maladie.

Par comparaison, les vaccins Moderna et Pfizer en cours de développement en Occident sont des vaccins à ARNm. Cela signifie qu'une partie du code génétique du coronavirus est injectée dans le corps, déclenchant le corps pour commencer à fabriquer des protéines virales, mais pas le virus entier, ce qui est suffisant pour entraîner le système immunitaire

Chapitre III

Vaccins anti-covid

à attaquer. "Le CoronaVac est une méthode plus traditionnelle « de vaccin » qui est utilisée avec succès dans de nombreux vaccins bien connus comme la rage", a déclaré à la BBC le professeur associé LuoDahai de l'Université technologique de Nanyang. "Les vaccins à ARNm sont un nouveau type de vaccin et il n'y a actuellement aucun exemple réussi d'eux utilisé dans la population", ajoute le professeur Luo⁸⁹.

III-1-7-2-Avantages

- Une réponse forte du système immunitaire.
- Ce vaccin permet de présenter le spicule dans le contexte de son enveloppe virale, à la différence de l'ARN messenger⁶⁰.

III-1-7-3-Inconvénients

- 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.
- Autre inconvénient : le temps de la production : "de six mois à un an", détaille Bruno Pitard. Ces vaccins doivent également être transportés à basse température⁶⁰.

III-1-7-4-Stockage

Un des principaux avantages de Sinovac est qu'il peut être conservé dans un réfrigérateur standard à 2-8 degrés Celsius⁶⁰.



Conclusion générale



Conclusion générale

Un an de confinement à répétition un an de masque un an de salutation avec le coude un an de contraintes et pourtant le COVID-19 court toujours, face à cette crise la question centrale reste la même, quand est ce que la pandémie prendra fin ? Mais pour y répondre il faut poser une autre question, comment elle prendra fin ?

La pandémie de la maladie COVID-19 représente la plus grande crise mondiale de santé publique de cette génération et, potentiellement, depuis l'épidémie de grippe pandémique de 1918. De nombreux essais cliniques ont été lancés pour identifier les traitements potentiels de cette affection.

Il existe aujourd'hui plusieurs méthodes pour combattre cette pandémie tel que :

- Les médicaments, les scientifiques du monde entier se mobilisent pour trouver et développer des traitements contre la COVID-19.

Dans l'Algérie par exemple le médicament le plus utilisé est le Dexaméthasone, L'Algérie a opté dès le départ pour l'hydroxychloroquine combinée selon les cas avec un antibiotique, un corticoïde (la prednisolone ou la dexaméthasone) et des anticoagulants.

- Les vaccins jouent un rôle essentiel dans la prévention des décès et des hospitalisations causés par SARS COVID-19. Les nouvelles données sur l'efficacité indiquent que les vaccins autorisés contre la COVID-19 contribuent à contrôler la propagation de la maladie.

Les chiffres annoncés de l'épidémie du CORONAVIRUS font peur car ils sont en constante augmentation. Jusqu'où ira l'épidémie ? Le pic est-il atteint ? Quand pourra-t-il cesser ?

Aucune thérapie ne s'est avérée efficace à ce jour.



Références bibliographiques



Références bibliographiques

- 1 :**Épidémies et pandémies. (s. d.). Lumni. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse « <https://www.lumni.fr/article/epidemies-et-pandemies>»
- 2 :** Jean-Paul Sardon. De la longue histoire des épidémies au Covid-19. Les Analyses de Population & Avenir, 2020, ff10.3917/lap.
- 3 :** 8 grandes pandémies qui ont marqué l'histoire. (s. d.). Index Santé. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse«<https://www.indexsante.ca/chroniques/614/8-grandes-pandemies-qui-ont-marque-l-histoire.php>»
- 4 :** Business Insider. (2020, 12 octobre). Comment 11 grandes pandémies ont changé le cours de l'histoire. Business Insider France.
- 5 :**Moyou, E. (2021, 17 mai). Le coronavirus (COVID-19) - Faits et chiffres. Statista.
- 6 :**« L'épidémie de coronavirus à Blida : Rues de plus en plus vides, hôpitaux dépassés... » [archive], sur El Watan, 18 mars 2020 (consulté le 26 mars 2020).
- 7 :**« Coronavirus: 16 membres d'une même famille contaminés en Algérie » [archive], sur Le Figaro, 5 mars 2020 (consulté le 26 mars 2020).
- 8 :** Dib Nassima, « Covid-19: 398 nouveaux cas, 227 guérisons et 11 décès » [archive], sur www.aps.dz (consulté le 25 août 2020).
- 9 :** Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. (s. d.). PubMed Central (PMC). Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse« <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378507/#sec0010title>»
- 10:** Virologie – COVID Reference. (s. d.). Covid Reference. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse« https://covidreference.com/virology_fr»
- 11 :**Blaize, A. (2020, 8 septembre). C'est quoi un coronavirus : origine, nom, mutation, symptômes. Journal des femmes. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2607859-definition-signification-famille-coronavirus-origine-nom-virus-symptome-incubation-traitement-transmission/>
- 12 :** RAPPORT Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2; le 25 novembre 2020

Références bibliographiques

13 : Pavie, B. (s. d.). Coronaviridae - coronavirus. virologie. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse« <http://virologie.free.fr/documents/virologie/34-Coronaviridae/coronaviridae.htm>»

14 :Wikipediacontributors. (2021h, juillet 5). Pandémie de Covid-19. Wikipedia.

15: Wikipedia contributors. (2021c, juin 18). Coronavirus. wikipedia. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Coronavirus#Caract%C3%A9risation>

16 : Coronavirus et Covid-19. (2021, 28 mai). Inserm - La science pour la santé.

17 :Wikipediacontributors. (2021d, juin 27). Maladie à coronavirus 2019. wikipedia. https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_%C3%A0_coronavirus_2019

18 : Tests de dépistage de la Covid-19 - Questions fréquentes - Une question en santé ? - Cité de la santé - Lieux ressources - Au programme - Cité des sciences et de l'industrie. (s. d.). Cité des sciences et de l'industrie. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse« <https://www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/lieux-ressources/cite-de-la-sante/une-question-en-sante/questions-frequentes/tests-de-depistage-de-la-covid-19/>»

19 : <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/fonctionnement-fiabilite-tests-rt-pcr-detection-du-sars-cov-2>. Tout sur SARS-COV-2 / COVID-19 a L'institut Pasteur.

20 :Tests RT-PCRpour détecter le coronavirus : de quoi s'agit-il ? (2020, 25 juin).Université de Paris.

21 :Détection du virus responsable de la COVID-19 à l'aide de la RT-PCR en temps réel. (s. d.-b). AIEA. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse« <https://www.iaea.org/fr/newscenter/news/detection-du-virus-responsable-de-la-covid-19-a-laide-de-la-rt-pcr-en-temps-reel>»

22 : La PCR, qu'est-ce que c'est ? - OpenLAB - Université de Strasbourg. (s. d.). Open LAB. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse« <https://ed414-openlab.unistra.fr/les-tp/adn-et-genetique-2009-2012/pour-preparer-le-tp/la-pcr-quest-ce-que-cest/>»

23 : Sérologie : tout savoir sur l'étude des sérums. (2019, 21 février).

24 :Wikipediacontributors. (2021b, mai 9). Sérologie. wikipedia.

Références bibliographiques

- 25 :** C. (s. d.-b). COVID-19 - Tests antigéniques rapides Clinisciences. Clinisciences. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse « <https://www.clinisciences.com/achat/cat-covid-19-tests-antigeniques-rapides-5441.html>»
- 26:**Blaise, A. (2021, 23 juin). Test antigénique Covid : fiabilité, en pharmacie, où, quand ? Journal des femmes.
- 27 :** D. (s. d.-a). Petite erreurâ€! â€“. Doctissimo. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse « <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-personnes-a-risque>»
- 28:**Poignon, V. (2021, 1 juillet). Variant Covid-19 : symptômes, cas en France, virus indien. Doctissimo.
- 29:** Sept choses Ã savoir Ã propos des variants de la COVID-19 en Afrique. (2021, 2 juillet). Regional Office for Africa.
- 30:** La recherche sur le COVID-19 à l'Institut Pasteur de Lille. (2021, 21 juin). Institut Pasteur de Lille - Coronavirus.
- 31:**« <https://msan.gouvernement.lu/dam-assets/covid-19/bon-usage-des-medicaments/santelu-FICHE-FAQ-A4-FR-vf.pdf>»
- 32:**Cordonnier, C. (2021, 12 avril). *Traitement du covid-19 : les recherches de l'Institut Pasteur de Lille deviennent « priorité nationale »*. Topsante.com.
- 33:**Deluzarche, C. (2020, 5 juin). Voici les traitements déjà testés les plus utilisés contre la Covid-19. Futura.
- 34 :** Henry, A. (2020, 5 septembre). Covid-19 : finalement, les corticoïdes seraient efficaces pour les cas sévères. Topsante.com.
- 35:**ThiÉ ; Baux, A. (2020, 19 octobre). Dexaméthasone : traitement du Covid-19, indication, prix, effets. Journal des femmes.
- 36:**« <https://www.topsante.com/medecine/maladies-infectieuses/zoonoses/dexamethasone-coronavirus-637350>»
- 37 :**<https://msan.gouvernement.lu/dam-assets/covid-19/bon-usage-des-medicaments/santelu-FICHE-FAQ-A4-FR-vf.pdf>.

Références bibliographiques

38:Xaillé, A. (2021c, février 25). Traitement du coronavirus (Covid-19) : quelles sont les pistes ? Topsante.com.

39:Kern, J. (s. d.-b). *Remdésivir*. Futura. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse « <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medicaments-remdesivir-18689/>»

40 : de Lci, L. R. (2020, 25 juin). Que sait-on du remdesivir, l' ; antiviral recommandé par l' ; Agence européenne des médicaments ? LCI.

41 :Vr, A. (2020, 14 décembre). #163 Qu'est-ce que le Remdesivir ? Est-il efficace pour traiter la COVID-19 ? covidreference.

42: A. (2020, 30 avril). Le remdesivir, un médicament qui aide les patients à se rétablir du Covid-19. Sciences et Avenir.

43:Wikipediain contributors. (2021c, juin 29). Remdesivir. wikipedia.

44 : Agences, R. A. (2020, 2 novembre). Coronavirus : le Remdesivir, cet antiviral qui se vend en masse contre le covid mais dont l'efficacité laisse les scientifiques perplexes. RTBF Info.

45: Wikipedia contributors. (2020, 27 novembre). Favipiravir. wikipedia.

46:Thérapie – COVID Reference. (s. d.). Covid Reference. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse « https://covidreference.com/treatment_fr»

47: Favipiravir : A new and emerging antiviral option in COVID-19. (2020, 1 octobre). PubMed Central (PMC).

48: Trial of Inhaled Anti-viral (SNG001) for SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. (s. d.). Clinicaltrials.Gov. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse« <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04385095>»

49: Efficacy and safety of interferon beta-1a (ReциGen) in COVID-19. (s. d.-b). Zwebb Stockholm. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse « <https://www.gabionline.net/biosimilars/research/Efficacy-and-safety-of-interferon-beta-1a-ReциGen-in-COVID-19>»

50: La trithérapie à l'interféron bêta + Kaletra + ribavirine. (s. d.). CATIE - La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse« <https://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-237/agents-antiviraux-contre-covid-19/trithérapie-interfer>»

Références bibliographiques

- 51 :** Repositionnement de la chlorpromazine dans le traitement du COVID-19 : étude reCoVery. (s. d.). PubMed Central (PMC). Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse « <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188634/>»
- 52:** Wikipedia contributors. (2021a, avril 30). Héparine. wikipedia.
- 53:** Wikipedia contributors. (2021a, juin 22). Hydroxychloroquine. wikipedia.
- 54:** E. (s. d.). Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19. Elsevier Connect. Consulté le 5 juillet 2021, à l'adresse « <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/chloroquine-et-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19>»
- 55 :** Vaccins contre la COVID-19. (2021, 3 mars). OMS.
- 56 :**Bême, D. (2021, 29 juin). Vaccin Pfizer contre le covid-19 : efficacité, allergies, effets secondaires. Doctissimo.
- 57 :** Glover-Bondeau, A. (2021, 9 juin). Vaccin à ARN messenger : principes, conservation, c'est quoi ? Journal des femmes.
- 58:** Leonard, J. (2021, 28 juin). The Pfizer vaccine for coronavirus. Medical News Today.
- 59:** Robin, C. (2021, 7 avril). Pfizer, Moderna. . les avantages et inconvénients des nouveaux vaccins ARN. Capital.fr.
- 60:**Beliaeff, L. (2020c, décembre 7). DECRYPTAGE. Covid 19 : quels sont les avantages et inconvénients des vaccins bientôt disponibles ? France 3 Provence-Alpes-Côte d'Azur.
- 61:** La Presse. (2021, 25 février). Le stockage du vaccin Pfizer autorisé à des températures de congélateurs.
- 62:**Giorgetta, J. (2021a, juin 21). Vaccin Moderna : effet secondaire, en pharmacie, pour qui ? Journal des femmes.
- 63:** King, A. (2021, 16 avril). Why manufacturing Covid vaccines at scale is hard. Chemistry World.
- 64:** « <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mRNA.html>».consulté le (4 mars 2021).
- 65:** Understanding mRNA COVID-19 Vaccines. (2021, 4 mars). Centers for Disease Control and Prevention.

Références bibliographiques

- 66:** Afp, L. F. A. (2021, 14 avril). Le vaccin anti-Covid de Moderna efficace à 90% selon un essai américain. LEFIGARO.
- 67:** Cohan, A. (2021b, mars 3). What are the pros and cons of the Johnson & Johnson, Moderna and Pfizer vaccines? Boston Herald.
- 68:** Information for UK recipients on COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Regulation 174). (2021, 2 juillet). GOV.UK.
- 69:** Wikipedia contributors. (2021, 5 juillet). Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine. Wikipedia.
- 70:** S&Amp ; V, R. (2021, 16 avril). Vaccin AstraZeneca : comment ça marche, pour qui, origine. Science-et-vie.com.
- 71 :** La Presse. (2020, 23 novembre). Annonce d’AstraZeneca | Un autre type de vaccin.
- 72:** Giorgetta, J. (2021, 2 juillet). Vaccin Janssen : efficacité, effet secondaire, pour qui ? Journal des femmes.
- 73:** Dimitriadi, M. (2021b, mars 20). As Europe mulls Russia’s Sputnik V jab, how is it going down at home? Euronews.
- 74 :** BBC News Afrique. (2021, 3 mars). Vaccin contre le coronavirus : comment Johnson & Johnson se compare aux autres vaccins Covid-19.
- 75:** Dupont-Besnard, M. (2021, 20 avril). 5 questions sur le vaccin de Janssen (Johnson & Johnson) à une dose. Numerama.
- 76:** Novavax, le 5e vaccin étudié par l’Europe. (2021, 4 février). Le Soir Plus.
- 77:** GSK Supports Manufacture of Novavax’ COVID-19 Vaccine. (2021, 31 mars). Contract Pharma.
- 78:** Types of Vaccines Infographics | Epidemiology COVID-19 Response Corps. (s. d.). © 2021 Boston University. Consulté le 5 juillet 2021, à l’adresse « <https://sites.bu.edu/covid-corps/projects/science-communication/types-of-vaccines-infographics/>»
- 79:** RTÉ News. (2021, 29 janvier). How does the Novavax vaccine work? RaidioTeilifisEireann.
- 80:** Morrison, S. (2021, 29 janvier). Novavax Coronavirus vaccine : What’s its efficacy, how does it work and where is it made? Evening Standard.

Références bibliographiques

- 81:** Garnier, M. (2021, 11 mai). Vaccin Novavax Covid-19 : principe, efficacité, effets secondaires. Doctissimo.
- 82:** Gillespie, T. (2021, 29 janvier). COVID-19 : How the Novavax vaccine works - and the benefits it has over the three already approved. Sky News.
- 83:**Eisele, I., & Freund, A. (2021, 16 avril). Fact check : How effective is the Sputnik V coronavirus vaccine? Deutsche Welle.
- 84:**Precision Vaccinations. (2021, 5 juillet). Sputnik V Vaccine.
- 85:**Septier, H. (2020, 2 décembre). ARN messenger, virus inactivé. . . Quels sont les 4 types de vaccin anti-Covid en développement? BFMTV.
- 86:** EMA starts rolling review of the Sputnik V COVID-19 vaccine. (2021, 4 mars). European Medicines Agency.
- 87:** Reuters. (2020, 25 novembre). All you need to know about Russia's Sputnik V coronavirus vaccine which is easier to store. The Economic Times.
- 88:** Davidson, H. (2020, 14 décembre). China's SinopharmCovidvaccine : how effective is it and where will it be rolled out? The Guardian.
- 89:** BBC News. (2021, 14 janvier). Covid: What do we know about China's coronavirus vaccines?

ملخص:

COVID-19 هو كائن حي دقيق معددي تم اكتشافه في نوفمبر 2019 في وان، الصين. هذا الفيروس يعتبر مثل جميع الفيروسات، لا يمكن أن يتكاثر من تلقاء نفسه بل يجب أن يصيب الخلايا بشكل حتمي لتتكاثر على حسابها. كروي الشكل، حجم الفيروس التاجي ما يقرب من 100 نانومتر، ويتميز بوجود غلاف دهني يغطي جزيئاته ويحمل على سطحه بروتينات تسمى spicules أو "Spikes" مما يعطيه مظهر التاج.

الهدف من هذه الدراسة يتمثل في تقديم نظرة عامة حول الاوبئة و بالتحديد وباء كورونا و كذلك معرفة بنية COVID-19، بالإضافة إلى اكتشاف عائلة هذا الفيروس وآلية عملها وفهم كيفية صنع الادوية و اللقاحات لمكافحة هذا الاخير، بالإضافة الى معرفة ايجابياتها و الاثار السلبية التي قد تخلفها.

الكلمات المفتاحية: COVID-19، وباء، أدوية، لقاحات.

Abstract:

COVID-19 is an infectious microorganism discovered in November 2019 in Whuan, China. Like all viruses, it cannot reproduce on its own and must imperatively infect cells in order to replicate at their expense. Spherical in shape, the coronavirus measures approximately 100 nanometers, characterized by the presence of a lipid envelope covering the viral particles and carrying on its surface proteins called spicules or "Spikes" giving it the appearance of a crown

The objective of this study would be to present a generality on pandemics and specifically COVID and to identify its structure, as well as its virological family and mechanism of action and to understand how drugs and vaccines work, their manufacture, efficacies, benefits and improper.

Keywords: COVID-19, pandemic, drugs, vaccines.

Résumé :

Le COVID-19 est un micro-organisme infectieux découvert en novembre 2019 à Whuan, en Chine. Comme tous les virus, il ne peut se reproduire seul et doit impérativement infecter des cellules pour se répliquer à leurs dépens. De forme sphérique, le coronavirus mesure environ 100 nanomètres, caractérisée par la présence d'une enveloppe lipidique recouvrant les particules virales et portant à sa surface des protéines appelées spicules ou «Spikes» lui donnant un aspect de couronne

L'objectif de cette étude serait de présenter une généralité sur les pandémies et spécifiquement le COVID et d'identifier sa structure, ainsi que sa famille virologique est son mécanisme d'action et de comprendre comment fonction-t-ils les médicaments et les vaccins, leur fabrication, efficacités, avantages et inconvenants.

Mots clés : COVID-19, Pandémie, médicaments, vaccins.

