

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR
KHENCHELA

FACULTE DES SCIENCES & DE
LATECHNOLOGIE

DEPARTEMENT DE GENIE
INDUSTRIEL



جامعة عباس لغرور خنشلة

كلية العلوم و التكنولوجيا

قسم: الهندسة الصناعية

No. Réf. :/...../2022

Mémoire

Présenté par : **MASMOUDI AMIRA & MAHZOUL CHAHINEZ**

Pour obtenir le diplôme de **MASTER (LMD)**

OPTION : Génie Des Procédés de L'environnement

Thème

Etude et analyse des interactions entre des
médicaments à activité antivirale et le COV-19 (In
Silico Molecular Docking)

Devant le jury :

Dr. MAKHLOUFI. A

Dr. DJEFFAL. k

Dr. NOUAR. A

Rapporteur

Président

Examineur

U.A.L.K

U.A.L.K

U.A.L.K

Année universitaire : 2021 – 2022.



Dédicace

Nous dédions ce modeste travail à :
Nos mères, sources de tendresse et
d'amours pour leurs soutiens tout le long
de notre vie scolaire.

Nos pères, qui nous ont toujours
soutenus et qui ont fait tout leur
possible pour nous aider.

Nos frères et nos sœurs, que nous
aimons beaucoup.

Notre grande famille.



Remerciement

Alhamdoulilah, le tout puissant, le miséricordieux, de nos avoir appris ce que nous ignorions, de nos avoir donné la santé et tout le nécessaire pour l'accomplissement de ce mémoire.

Nous avons eu la chance d'évoluer parmi les personnes qui nous ont toujours assuré de leur soutien,
Nous remercions très sincèrement et chaleureusement notre cher encadrent et

Enseignant **Dr. MAKHLOUFI ABDESSLAM** pour son encadrement, ses directives et sa disponibilité. Aussi, nous le remercions pour ses encouragements, son indulgence, et sa sympathie tout au long de ce travail.

A tous les membres du jury, d'avoir accepté d'évaluer ce travail qu'ils trouvent l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous remercions également tous les enseignants du département de **Génie Des procédés** de l'université **AbbèsLaghrou** de Khenchela qui ont participé à notre formation pendant le cycle universitaire.

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.01. Bactérie de la peste	04
Figure I.02. Illustration de vecteur de virus de variole la défaite du visage.	05
Figure I.03. Le virus de la grippe espagnole.....	05
Figure I.04. Virion de virus MERS-CoV.....	07
Figure I.05. Le virus Ebola.	07
Figure I.06. Corona virus.	08
Figure I.07. Phase d'incubation du virus dans le corps.....	09
Figure I.08. Symptômes du covid-19.	09
Figure I.09. Le virion (virus sphérique).	12
Figure I.10. Schéma montrant l'organisation génomique du Sars-CoV-2.	12
Figure I-11. Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques.....	13
Figure I-12. La circulation du virus dans l'organisme.	14
Figure I.13. Familles des Coronavirus.	15

Chapitre II

Figure II.01. Les trois méthodes principales pour fabriquer un vaccin.....	17
Figure II.02. La méthode du microbe en entier de fabriquer un vaccin	18
Figure II.03. La méthode de sous-unité de fabriquer un vaccin.....	19
Figure II.04. La méthode de l'approche génétique de fabriquer un vaccin.	19
Figure II.05. Vaccin de Pfizer/BioNTech.....	20
Figure II.06. Vaccin de moderna.	21
Figure II.07. Vaccin d'AstraZeneca.....	23
Figure II.08. Vaccine de Janssen (Johnson & Johnson).....	24
Figure II.09. Vaccin de sputnik v.....	25
Figure II.10. Vaccin de Sinopharm.....	26
Figure II.11. Un développement souvent difficile (illustration).....	28
Figure II.12. La structure de la chloroquine et l'hydroxychloroquine	30
Figure II.13. Mécanisme d'action de la chloroquine.	30

Figure II.14. La structure de l’azithromycine31

Figure II.15. La structure du dexaméthasone32

Figure II.16. Structure du molnupiravir (lagevrio)33

Figure II.17. Mode d’action de Molnupiravir.....34

Figure II.18. Structure du nirmatrelvir et ritonavir.35

Figure II.19. Structure du remdesivir.36

Figure II.20. Mode d’action de remdesivir.37

Chapitre III

Figure III.01. Représentation schématique du Docking.....39

Figure III.02. Le Docking ligand protéine40

Figure III.03. Le docking protéine- protéine40

Figure III.04. Les étapes d’un programme de docking41

Figure III.05. Les étapes typiques d'un docking42

Figure III.06. Comparaison des programmes de docking les plus cités44

Figure III.07. Modélisation par AutoDock.....44

Figure III.08. Docking par Gold45

Figure III.09. Lancement de docking par FlexX46

Figure III.10. Interface de MOE47

Figure III.11. Percées dans la recherche et l'enseignement scientifiques et biomédicaux48

Figure III.12. Format de fichier PDB.....49

Figure III.13.Interface de PubChem49

Figure III.14. Représentation schématique générale de la base de données DrugBank50

Figure III.15. Protocol de calcul51

Figure III.16. Structure 3D de la protéine 7tob (variant omicron du Sars-Cov-2).52

Figure III.17. Structure 3D du Nirmatrelvir.52

Figure III.18. Structure 3D du Ritonavir.....53

Figure III.19. Structure 3D de la Hydroxychloroquina.53

Figure III.20. Structure 3D du Remdesivir.....53

Figure III.21. Structure 3D du Favipiravir54

Figure III.22. Structure 3D du Lopinavir.54

Figure III.23. Les interactions 2D du complexe Lopinavir et le SARS-CoV-19.62

Figure III.24. Les interactions 2D du complexe Nirmatrelviret le SARS-CoV-19.63

Figure III.25. Les interactions 2D du complexe Ritonaviret le SARS-CoV19.....64
Figure III.26. Les interactions 2D du complexe Remdisivir et le SARS-CoV-165
Figure III.27. Les interactions 2D du complexe chloroquine et le SARS-CoV-19.....66

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau I.01. Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques.	11
Tableau I.02. Nomination des différentes variantes selon l’OMS.	16

Chapitre II

Tableau II.01. Les avantages et les inconvénients de vaccin Pfizer	21
Tableau II.02. Les avantages et les inconvénients de vaccin Moderna	22
Tableau II.03. Les avantages et les inconvénients de vaccin AstraZeneca.....	24
Tableau II.04. Les avantages et les inconvénients de vaccin Johnson & Johnson	25
Tableau II.05. Les avantages et les inconvénients de vaccin Spoutnik V.....	26
Tableau II.06. Les avantages et les inconvénients de vaccin Sinopharm	27

Chapitre III

Tableau III.01. Principaux programmes du docking moléculaire	47
Tableau III.02. Les données cristallographiques de protéine 7tob.....	52
Tableau III.03. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Nirmatrelvir- SARS-CoV-19	55
Tableau III.04. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Ritonavir- SARS-CoV-2.....	56
Tableau III.05. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Hydroxychloroquina- SARS-CoV-19	57
Tableau III.06. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Remdisivir- SARS-CoV-19	58
Tableau III.07. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Lopinavir- SARS-CoV-19	59
Tableau III.08. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Favipravir- SARS-CoV-19	60
Tableau III.09. Les meilleures énergies pour chaque ligand testé.....	61

Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique.
ARNm	Acide ribonucléique messenger.
COV	Coronavirus.
COVID-19	Corona virus disease 2019.
MVE	Maladie à virus Ebola.
HCQ	L'hydroxychloroquine.
MERS-COV	Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen Orient.
PDB	Protein Data Bank.
Protein S	Protein Spike.
Rayons X	Rayons électromagnétiques.
SRAS	Syndrome respiratoire aigüe sévère.
SARS-COV	Coronavirus du syndrome respiratoire aigüe sévère.
VIH	Virus de L'immunodéficience humaine.
MOE	Molecular Operating Environment.
OMS	Organisation mondiale de la Santé.
HE	L'hémagglutinine-estérase.
RT-PCR	Reverse transcription- polymerasechainreaction.
RBD	Receptor binding Domain.
RBM	Receptor Binding Domain Motif.
ACE2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
ORF	Open reading frames.
HKU1	Human coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1).
ARNm	Acideribonucléique message.
229E	Human coronavirus 229E.
NL63	Human coronavirus NL63.
OC43	Le coronavirus humain OC43.
FDA	Food and Drug Administration.
IST	Infections sexuellement transmissibles.
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie.
MK-4482	Molnupiravir.
NHC	N-hydroxycytid

Sommaire

Liste des Figures	I
Liste des Tableaux	II
Liste des Abréviations.....	III
Introduction générale	1

Chapitre I : Aperçu sur le COVID-19 et les pandémies

I.1.Définition de la pandémie.....	3
I.2.Les pandémies les plus meurtrières au fil du temps.....	3
I.2.1.La pandémie de la peste noire.....	3
I.2.1.1.La peste bubonique	3
I.2.1.2.Peste septicémique.....	3
I.2.1.3.Pulmonaire	3
I.2.2.La variole	4
I.2.3.La grippe Espagnole ou H1N1 (1918 - 1919).....	5
I.2.4.Le SRAS	6
I.2.5.Le MERS	6
I.2.6.Ebola.....	7
I.3.COVID-19 (Nouveau coronavirus).....	8
I.3.1 .Définition	8
I.3.2.Dénomination.....	8
I.3.3.COVID-19 Aujourd’hui	8
I.3.4.Transmission	8
I.3.5.Phase d’incubation	9
I.3.6.Symptômes	9
I.3.7.Comment se fait le diagnostic ?	10
I.3.7.1.Les tests de détection directe du virus	10

I.3.7.2.Les tests sérologiques	10
I.3.8.Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques	11
I.4.Structure	11
I.4.1.Le virion.....	11
I.4.2.Le génome	12
I.5.Comment l'infection par le virus se déroule-t-elle ?.....	13
I.5.1.Mode d'action	13
I.5.2.Cycle de réplication.....	14
I.6.Les Types de Coronavirus	15
I.6.1.Nomination des différents variant préoccupants selon l'OMS	16

Chapitre II : Prévention et Traitement

II.1.Les vaccins	17
II.1.1.Définition de vaccin	17
II.1.2.Les techniques de fabrication	17
II.1.2.1.La méthode du microbe en entier.....	17
II.1.2.1.1.Vaccin inactivé	17
II.1.2.1.2.Vaccin vivant atténué	18
II.1.2.1.3.Vaccin à vecteur viral	18
II.1.2.2.La méthode des sous-unités	18
II.1.2.3.L'approche génétique (vaccin à base d'acides nucléiques).....	19
II.2. Les vaccins anti-COVID 19 les plus utilisées	20
II.2.1.Pfizer	20
II.2.1.1.Technique de fabrication	20
II.2.1.2.Conservation	20
II.2.1.3.Avantage et inconvénients	21
II.2.2 .Moderna.....	21
II.2.2.1.Technique de production	22
II.2.2.2.Conservation	22
II.2.2.Avantages et inconvénients.	22
II.2.3.AstraZeneca	22

II.2.3.1. Technique de production	23
II.2.3.2. Conservation	23
II.2.3.4. Avantages et inconvénients	24
II.2.4. Jonhson & Jonhson	24
II.2.4.1. Technique de production	24
II.2.4.2. Conservation	25
II.2.4.4. Avantages et inconvénients	25
II.2.5. Spoutnik V	25
II.2.5.1. Technique de production	26
II.2.5.2. Conservation	26
II.2.5.3. Avantage et inconvénients	26
II.2.6. vaccins chinois	26
II.2.6.1. Technique de production	27
II.2.6.2. Conservation	27
II.2.6.3. Les avantages et les inconvénients.....	27
II.3. Les antiviraux	28
II.3.1. Définition.....	28
II.3.2. Mode d'action	28
II.3.3. Les principaux médicaments antiviraux commercialisés	29
II.3.4. Efficacité	29
II.4. Médicaments utilisés pour traiter le covid -19	29
II.4.1. Chloroquine et hydroxychloroquine	29
II.4.1. 1. Mécanisme d'action	30
II.4.1.2. Les études menées pour tester l'efficacité contre le covid-19.....	30
II.4.2. Azithromycine	31
II.4.2.1. Utilisation	31
II.4.2.2. Intérêt dans le traitement du Covid-19.....	31
II.4.2.3. Efficacité contre le Covid-19.....	32
II.4.3. Dexaméthasone	32
II.4.3.1. Utilisation de la dexaméthasone dans le covid-19	32
II.4.3.2. Fonctionnement.....	32
II.4.3.3. Efficacité.....	33
II.5. Antiviraux de Covid-19.....	33
II.5.1. Molnupiravir (Lagevrio).....	33

II.5.1.1. Mécanisme d'action	33
II.5.1.2.Efficacité	34
II.5.1.3.Effets secondaires	34
II.5.2.Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir).....	35
II.5.2.1.Mode d'action	35
II.5.2.2.Efficacité	35
II.5.2.3.Effets secondaires.....	35
II.5.3.Remdesivir (VEKLURY).....	36
II.5.3.1.Mécanisme d'action	36
II.5.3.2.Efficacité	37
II.5.3.3.Effets secondaire	37

**Chapitre III : Etude des interactions entre des
médicaments antiviraux et le COV-19 par le
Docking moléculaire.**

III.1.Modélisation moléculaire.....	38
III.1.1.Objectif.....	38
III.1.2.Principe	38
III.1.3.Méthodes	38
III.1.4.Intérêt	38
III.1.4.1.En biologie	38
III.1.4.2.En Chimie	38
III.2.Docking moléculaire	39
III.2.1.Définition	39
III.2.2.Principe	39
III.2.3.Processus	39
III.2.3.1.Le Docking Ligand- Protéine	40
III.2.3.2.Le Docking protéine-protéine.....	40
III.2.4.Les étapes du docking	41
III.2.5.Étapes typiques	41

III.2.6.Types de Docking	42
III.2.6.1.Docking rigide	42
III.2.6.2.Docking semi-flexible	42
III.2.6.3.Docking flexible	42
III.2.7.Outils	43
III.2.7.1.Ligand	43
III.2.7.2.Récepteur	43
III.2.8.Utilisations.....	43
III.3.Logiciels	44
III.3.1.AutoDock	44
III.3.2.DOCK	45
III.3.3.GOLD.....	45
III.3.4.FlexX.....	46
III.3.5.Moe (Molecular Operating Environment).....	46
III.4.Les banques de données et les sites internet	48
III.4.1.PDB	48
III.4.1.1.Les fichiers PDB.....	48
III.4.2.PubChem	49
III.4.3.Drug Bank	50
III.5.Évaluation de l'activité anti-covid 19 de quelques antiviraux	50
III.5.1.Méthodologie des calculs	50
III.5.2.Présentation du récepteur sélectionné	51
III.5.3.Présentation des ligands	52
III.5.4.Résultats des interactions	55
III.5.4.1.Interaction entre Nirmatrelvir et SARS-CoV-19.....	55
III.5.4.2.Interaction entre Ritonavir et SARS-CoV-19.....	56
III.5.4.3.Interaction entre Hydroxychloroquina et SARS-CoV-19	57
III.5.4.4.Interaction entre Remdisivir et SARS-CoV-19	58
III.5.4.5.Interaction entre Lopinavir et SARS-CoV-19.....	59
III.5.4.6.Interaction entre Favipravir et SARS-CoV-19	60
III.5.5. Discussion	61
III.5.6. Comparaison des niveaux énergétiques ligand-récepteur	61
III.5.7. Analyse des interactions ligand-récepteur.....	62
Conclusion générale	67



INTRODUCTION GENERALE



En décembre 2019, une nouvelle forme de coronavirus apparaît à Wuhan, en Chine. Baptisée « COVID-19 » par l’OMS. La propagation rapide de ce virus a rapidement menée à une situation de pandémie mondiale imposant aux gouvernements de prendre envers leurs populations des mesures contraignantes limitant de fait leurs libertés individuelles (couvre-feu, confinement général...).

Cette pandémie a eu un impact économique et sanitaire majeur sur toutes les nations du monde.

En date du 03 juin 2022, 529 182 876 cas de COVID-19 ont été confirmés et plus de 6295000 personnes en sont décédées. Depuis son apparition, de nombreux médicaments et traitement sont été mis au point .Jusqu’à l’heure actuelle, il n’y a pas de traitement efficace contre le coronavirus.

La chemo-informatique est un outil de choix pour réduire le temps et le coût de développement d’un médicament. La bio-informatique apporte elle aussi sa participation à l’étude des interactions protéine-ligand par des méthodes comme « dynamique moléculaire »et « protéine-ligand docking » [1].

L’objectif général de cette étude vise à comprendre les principales caractéristiques épidémiologiques, virologiques de COVID-19.

L’objectif secondaire consiste à l’utilisation des méthodes de criblage virtuel telle que le docking moléculaire d’une série de médicaments antiviraux et l’étude de leurs interactions avec une protéine spike du variant Omicron, afin de localiser les différents motifs biologiques et le site actif de cette protéine puis l’étude du mode de reconnaissance.

Après une introduction générale où nous présentons le but du travail, ce manuscrit s'articule autour de trois chapitres suivis d’une conclusion générale.

– Chapitre 1 : dans ce chapitre nous avons jeté un coup d’œil sur les pandémies à travers le monde et nous avons donné une étude structurelle sur le COVID -19.

– Chapitre 2 : Il est consacré pour deux parties :

Partie (A) : Les différentes techniques de fabrication vaccins anti-COVID-19.

Partie (B) : Les caractéristiques et mécanisme d’action des médicaments antiviraux et sont efficacités contre le COVID-19.

– Chapitre 3 : Dans lequel nous avons tenté de présenter les différentes méthodes de la modélisation et le docking moléculaire, et nous avons donné aussi une discussion des résultats des différentes interactions entre des médicaments antiviraux et le COVID-19.



Chapitre I : Aperçu sur le COVID-19 et les pandémies



Sommaire

- ✓ Les pandémies les plus meurtrières au fil du temps.3
- ✓ COVID-19 (Nouveau coronavirus).....8
- ✓ Les Types de Coronavirus.15

Le Premier chapitre présente les pandémies qui touchent le monde et nous nous intéressons sur le côté structurale du COVID-19, son mécanisme et mode d'action ainsi que les types des varions.

I.1.Définition de la pandémie

Une pandémie (du grec pan = tout et demos = peuple) est une épidémie très grande envergure qui se développe sur un vaste territoire, en dépassant les frontières.

La pandémie est la propagation d'une maladie qui provoque des infections graves ou la mort, causé par des bactéries ou virus qui sont hautement contagieux pour les populations humaines [2].

I.2.Les pandémies les plus meurtrières au fil du temps

I.2.1.La pandémie de la peste noire

La peste noire apparue au moyen-âge entre 1347 à 1353. , par une bactérie appelée yersinia pestis, la peste noire aurait décimé plus de la moitié de la population européenne environ 75 et 200 millions de victimes.

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

I.2.1.1.La peste bubonique

La peste bubonique est la forme la plus courante. Elle se manifeste après une incubation de quelques jours par :

- ✚ Une fièvre élevée, oscillante.
- ✚ Une atteinte profonde de l'état général (accompagné de délire et d'hallucinations).
- ✚ Des troubles digestifs intenses [3].

I.2.1.2.Peste septicémique passage de Yersinia pestis dans le sang (15 %).

Des cas se développent soit après une forme bubonique soit après une inoculation directe du bacille de la peste et se manifeste par :

- ✚ La fièvre.
- ✚ Le noircissement de la peau.

I.2.1.3.Pulmonaire : est la mortelle et la plus rare des formes de l'infection (moins de 5% des cas) et se manifeste par :

- ✚ Des douleurs thoraciques.
- ✚ Une forte fièvre.
- ✚ La faiblesse.

- ✚ L'essoufflement.
- ✚ Des muqueuses sanglantes [4].



Figure I .01. Bactérie de la peste.

I.2.2.La variole

En 1520, une épidémie due au virus de la variole éclate à nouveau en Europe. La variole est une maladie extrêmement contagieuse dont la transmission d'un patient à un autre est très rapide. Elle est responsable d'une mortalité allant jusqu'à 30%. Selon l'OMS, la variole a causé la mort de plus de 300 millions de personnes rien qu'au XXème siècle.

Elle a sévi pendant au moins 3 000 ans. À ce jour. Le traitement est généralement symptomatique et potentiellement par des médicaments antiviraux. La prévention consiste dans la vaccination.

Symptômes

- ✚ Un état fébrile.
- ✚ Des céphalées (maux de tête).
- ✚ Des vertiges et des malaises.
- ✚ Des douleurs dorsales.
- ✚ Un état de fatigue intense [5].

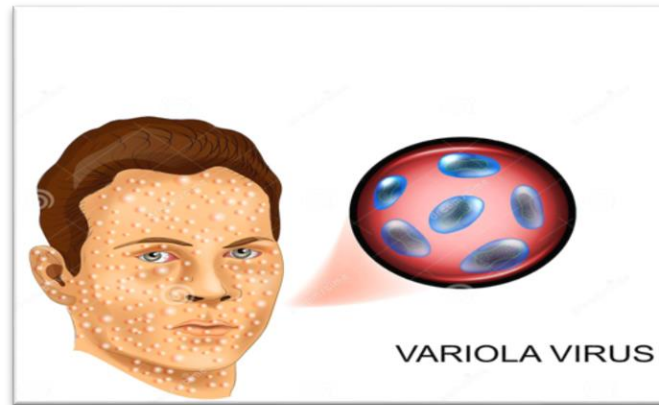


Figure I.02. Illustration de vecteur de virus de variole la défaite du visage.

I.2.3. La grippe Espagnole ou H1N1 (1918 - 1919)

La grippe espagnole est la première pandémie grippale du 20^e siècle. Elle a touché le monde de 1918 à 1919 et était causée par le virus A(H1N1). Elle aurait tué, selon l'Institut Pasteur, plus de 50 millions de victimes dans le monde. Beaucoup d'hypothèses très différentes ont été avancées sur l'origine de la pandémie. Elle aurait probablement débuté en Chine avant de passer aux États-Unis. Dès décembre 1918, cette grippe fut baptisée grippe "espagnole" car l'Espagne fut le premier pays à mentionner publiquement l'épidémie [6].

Symptômes

- + Forte fièvre.
- + Courbatures.
- + Maux de tête.
- + Congestion nasale.
- + Toux violente [7].

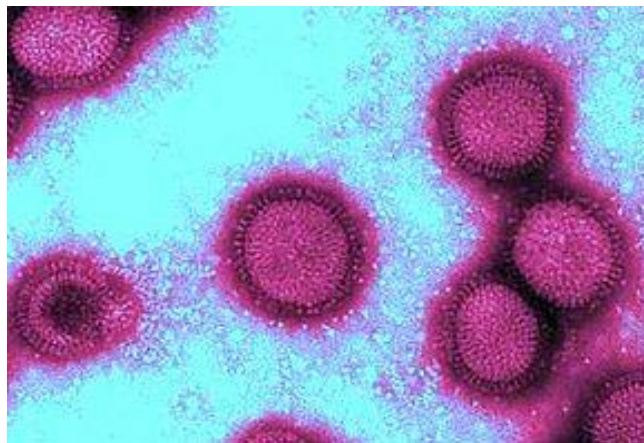


Figure I.03. Le virus de la grippe espagnole.

I.2.4. Le SRAS

Le syndrome respiratoire aigu sévère, ou SRAS, est un virus de la famille des coronavirus, responsables de maladies respiratoires.

Il a été détecté pour la première fois en février 2003 en Chine et a rapidement diffusé dans 30 Pays, causée par un virus appartenant à la famille des coronavirus, le SARS-CoV-1.

Le virus à l'origine du SRAS se transmet par voie aérienne : il se propage par contact direct avec des gouttelettes de sécrétions respiratoires de personnes infectées

Il a éclaté au niveau mondial en 2003 faisant plus de 8000 cas et près de 800 morts [8].

Symptômes

- ✚ Fièvre élevée (>38°C).
- ✚ Toux sèche.
- ✚ Difficultés respiratoires.
- ✚ Maux de tête.
- ✚ Des douleurs musculaires.
- ✚ Des diarrhées [9].

I.2.5. Le MERS

Le MERS-COV est un coronavirus (COV) qui provoque le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), une infection sévère des voies respiratoires touchant l'espèce humaine. Il a été identifié chez l'homme en avril 2012 en Arabie saoudite.

Le MERS-COV se transmet principalement de l'animal à l'homme par contact direct ou indirect avec des dromadaires. Toutefois, une transmission de personne à personne est également possible par contact étroit.

Depuis 2012, 1219 cas de MERS-COV et provoquent 449 morts.

Symptômes

- ✚ La fièvre.
- ✚ La toux.
- ✚ Des difficultés respiratoires.
- ✚ Douleurs abdominales.
- ✚ La diarrhée [10].

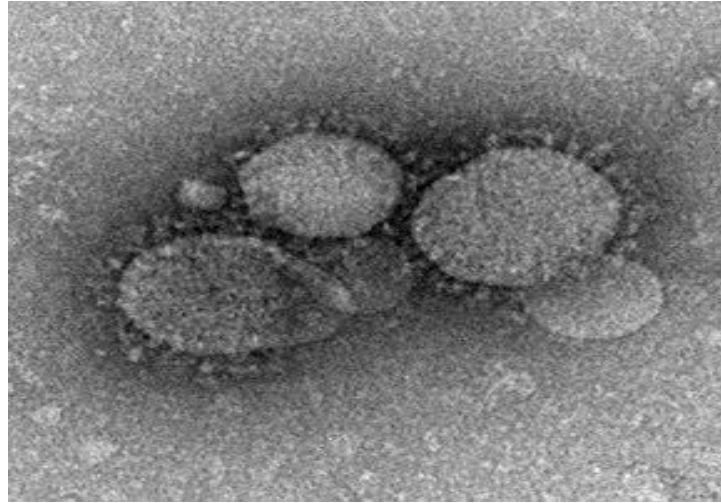


Figure I.04. Virions de virus MERS-COV.

I.2.6.Ebola

La maladie à virus Ebola (2014 - 2016) (MVE) est causée par un virus qui appartient à la famille « Filoviridae ». 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. Il est responsable d'une maladie rare, grave et souvent mortelle.

Le virus Ebola se transmet par le contact direct avec le sang ou les liquides biologiques, des animaux infectés [11].

Symptômes

- ✚ Apparition brutale de fièvre.
- ✚ Faiblesse et douleurs musculaires.
- ✚ Céphalées.
- ✚ Irritation de la gorge.

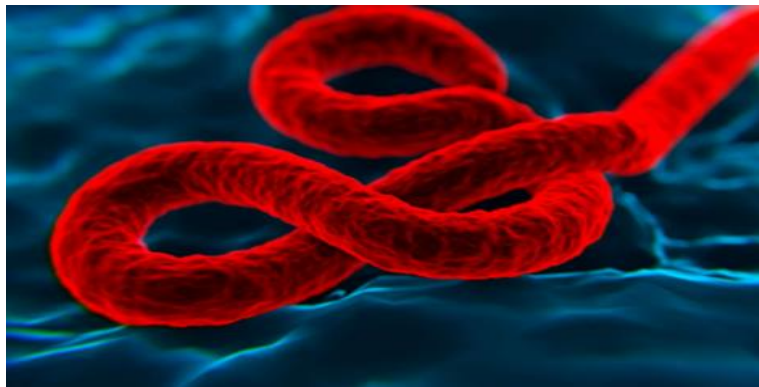


Figure I.05. Le virus Ebola.

I.3.COVID-19 (Nouveau coronavirus)

I.3.1 .Définition

Covid-19 est le nom donné par l'OMS le 11 février 2020 à une nouvelle maladie infectieuse respiratoire causée par un nouveau coronavirus. Ce type de virus est facilement transmissible d'un individu à un autre par voie aérienne, au contact des sécrétions ou d'objets souillés [12].

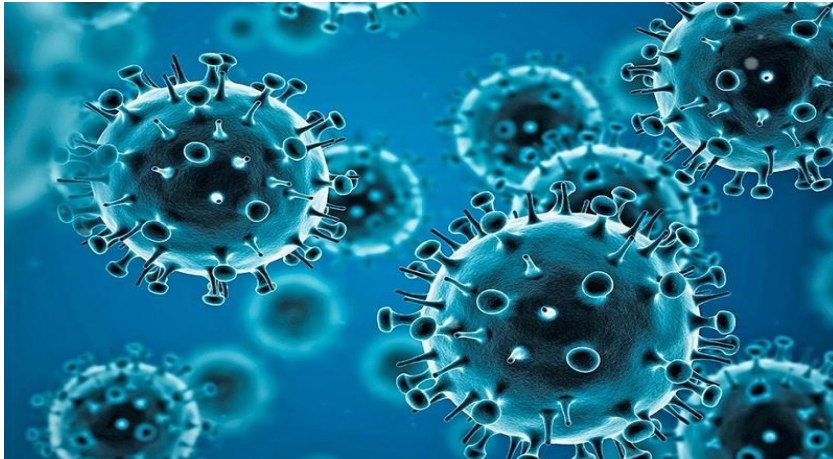


Figure I.06. Corona virus.

I.3.2.Dénomination

Co : Corona.

VI : Virus.

D : Disease.

19 : 2019[13].

I.3.3.COVID-19 Aujourd'hui

Aujourd'hui en 2022, cette pandémie qu'à rester presque 3 ans, nous pouvons résumer les statistiques suivantes :

- Dans le monde entier :

Nombre totale des cas : 466 millions

Décès : 6,07 million [14].

- Dans l'Algérie :

Nombre totale des cas : 266 mille

Décès : 6870 [15].

I.3.4.Transmission

La maladie se transmet :

- ✚ Entre des personnes proches l'une de l'autre
- ✚ Par voie aérienne via des gouttelettes respiratoires qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle.

- ✚ Des personnes ne présentant aucun symptôme peuvent transmettre le COVID-19.
- ✚ par contact indirect, via des objets ou surfaces contaminées par une personne porteuse. Le virus est ensuite transmis à une personne saine qui manipule ces objets, quand elle porte ses mains à la bouche.
- ✚ par l'air, essentiellement dans un espace confiné [16].

I.3.5.Phase d'incubation

La période d'incubation a été estimée entre 3 à 6 jours [17].

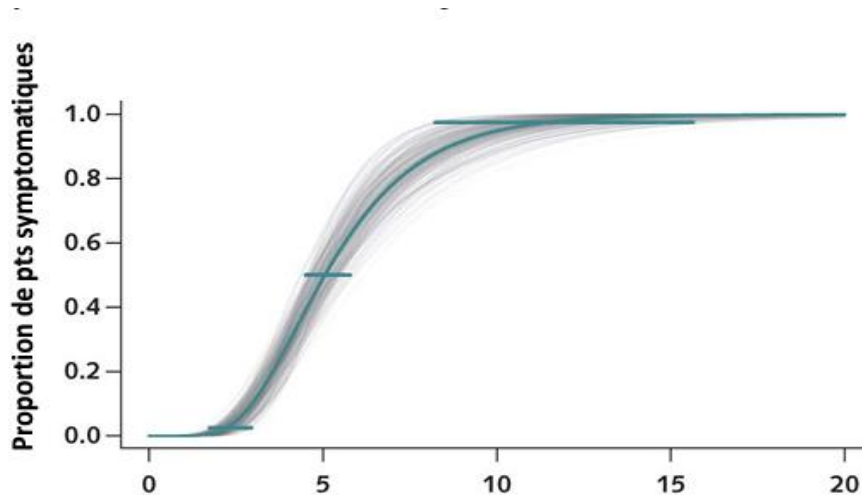


Figure I.07. Phase d'incubation du virus dans le corps.

I.3.6.Symptômes

Les symptômes peuvent mettre de 2 à 14 jours pour apparaître, mais apparaissent généralement 4 à 5 jours après l'exposition.

- ✚ Fièvre.
- ✚ Toux.
- ✚ Difficultés respiratoires.
- ✚ Frissons.
- ✚ Douleurs musculaires.
- ✚ Maux de gorge.
- ✚ Nouvelle perte de goût ou de l'odorat [18].



Figure I.08. Symptômes du covid-19.

I.3.7. Comment se fait le diagnostic?

Il existe différents types de tests pour casser les chaînes de transmission du virus et maîtriser l'évolution de l'épidémie, notamment :

- ✚ 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.
- ✚ Les tests antigéniques rapides constituent un outil supplémentaire pour réduire les chaînes de transmission virale. Ils viennent en complément des tests RT-PCR qui restent la technique de référence pour la détection de l'infection à la Covid-19. Ce test antigénique détermine si la personne est infectée au moment du test et est prioritairement réservés aux personnes symptomatiques.
- ✚ Les tests sérologiques permettent de rechercher si une personne a développé une réaction immunitaire après avoir été en contact avec le virus [19].

Il existe deux grands types de tests de diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2.

I.3.7.1. Les tests de détection directe du virus

Ces tests de détection directe de l'infection (du virus) reposent sur la technique de PCR ("polymérase Chain réaction"). Ils sont relativement rapides (quelques heures) bien maîtrisés par les laboratoires.

Ce test est réalisé à partir d'un prélèvement biologique, le plus souvent naso-pharyngé avec un petit écouvillon inséré profondément dans le nez. Ce prélèvement peut aussi être associé à un prélèvement au niveau des voies respiratoires basses (crachats...). L'échantillon est ensuite analysé en laboratoire afin de rechercher directement la présence du matériel génétique (ARN) du virus et de confirmer ainsi le diagnostic de l'infection.

Le délai pour obtenir un résultat avec ce type de test est de trois à cinq heures.

D'autres tests de détection directe du virus existent :

- ✚ Des tests de détection d'antigène, de type bandelettes, immun chromatographie, ne nécessitant pas d'équipement. Cependant la sensibilité de ces tests reste à confirmer.
- ✚ Des tests de détection, de type autotests, qui détectent également le génome viral après une amplification. Ces tests, eux aussi, restent à évaluer.

I.3.7.2. Les tests sérologiques

Les tests sérologiques permettent de rechercher la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 (immunoglobulines de type M ou G (IgM/IgG)). Ces tests permettent de déterminer si la personne a été infectée par le virus au cours des semaines

précédentes. Ces tests ne permettent pas de faire un diagnostic précoce de l'infection puisque la production d'anticorps spécifiques par le système immunitaire prend un certain temps qui peut varier de quelques jours à quelques semaines.

Actuellement, plusieurs équipes de recherche travaillent sur le développement de tests sérologiques, selon des approches scientifiques différentes. L'objectif est de mettre au point des tests sérologiques aussi sensibles et spécifiques que possible [20].

I.3.9. Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques

Tableau I.01. Interprétation clinique des résultats des tests diagnostiques [21].

Symptômes	RT-PCR	IgM	IgG	Interprétation
+	+	-	-	Infection algue
-	+	+	+	Infection algue
+	+	+/-	-/+	Infection algue
-	+	+/-	-/+	Infection algue
+	-	+	+	Infection récente
-	-	+/-	+	Infection tardive
+	-	-	+	Infection ancienne
-	-	-	-	Absence d'infection

I.4. Structure

I.4.1. Le virion

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

La protéine S contient deux sous-unités, S1 et S2. Dans la sous-unité S1, se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) contenant le motif de liaison

au récepteur (RBM, receptor-binding motif). La sous unité S2 contient notamment le peptide de fusion. Cette protéine S induit la production d'anticorps neutralisants par le sujet infecté.

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. Néanmoins, le pourcentage d'homologie de séquence nucléotidique entre SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 n'est que d'environ 50 % dans le RBM alors qu'il est d'environ 80 % dans le reste du RBD.

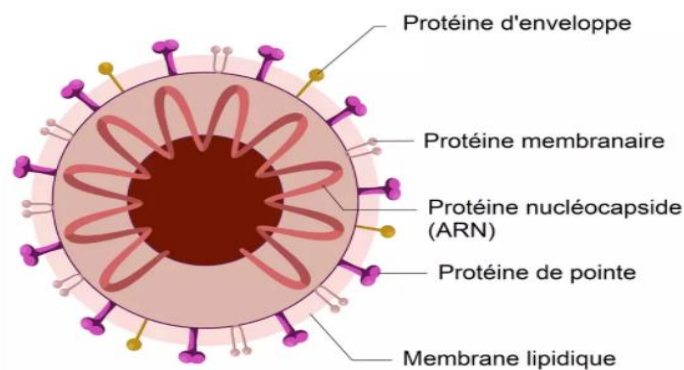


Figure I.09. Le virion (virus sphérique).

I.4.2. Le génome

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 trouve une séquence non codante puis l'ORF1a codant une poly-protéine 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. L'ORF1a code les protéines 1 à 11 et l'ORF1b celles de 12 à 16. Six gènes codant des protéines accessoires sont présents entre les gènes des protéines de structure [22].

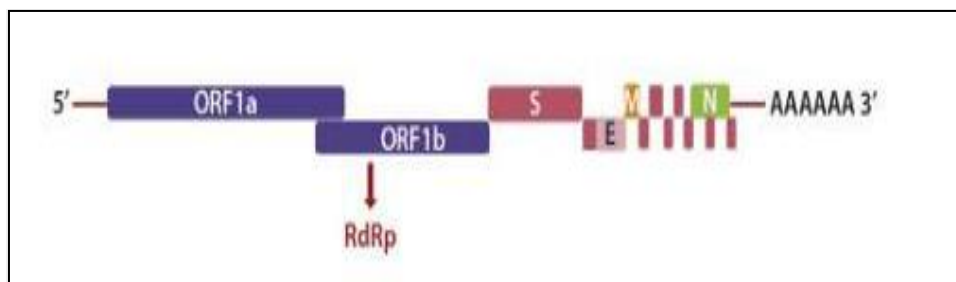


Figure I.10. Schéma montrant l'organisation génomique du Sars-CoV-2.

I.5. Comment l'infection par le virus se déroule-t-elle ?

I.5.1. Mode d'action

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 réplication 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 répliquer.

Le récepteur ACE2 est présent à la surface d'autres cellules que celles du tissu respiratoire, comme au niveau du système digestif, du cœur ou des vaisseaux sanguins... Ceci explique vraisemblablement l'existence de symptômes extra pulmonaires. Mais le mécanisme par lequel les récepteurs ACE2 sont activés au niveau de ces organes reste à déterminer [23].

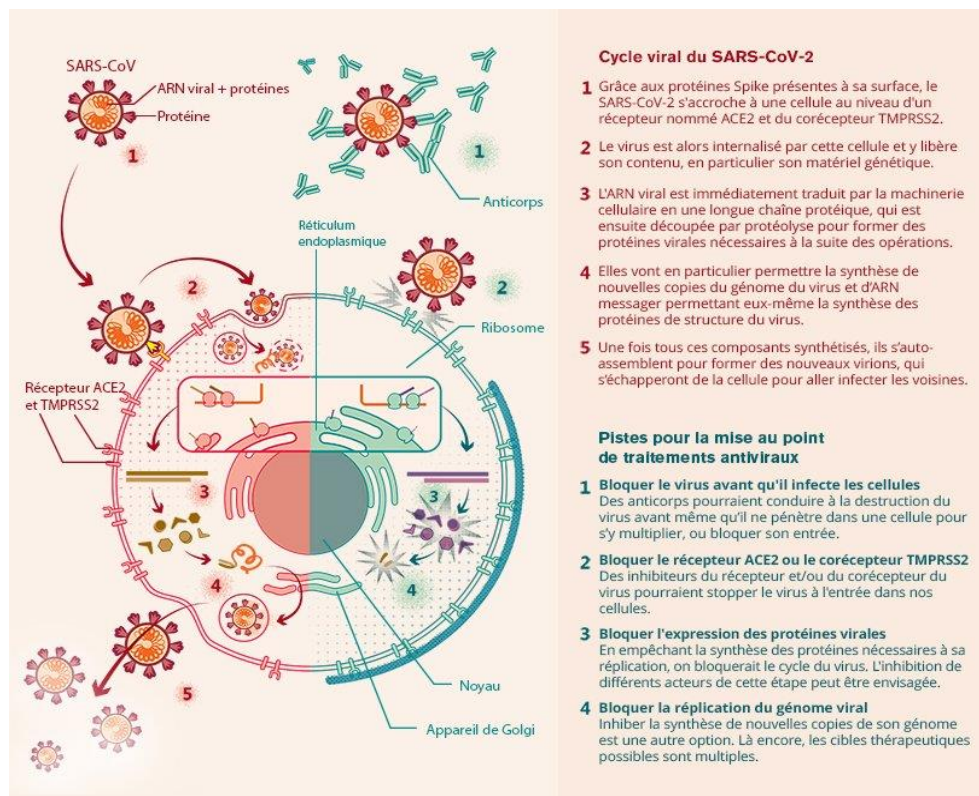


Figure I.11. Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques.

I.5.2. Cycle de réplication

Cycle viral des coronavirus. L'entrée du virus dans la cellule constitue la première étape du cycle viral. Le virus lie un récepteur à la surface des cellules (en vert, DPP4 pour le MERS-CoV ou ACE2 pour les SARS-CoV et SARS-CoV-2).

Le virus libère son génome dans la cellule cible après fusion de son enveloppe lipidique avec une membrane de celle-ci. En fonction des protéases présentes, cette fusion peut avoir lieu directement avec la membrane de la surface cellulaire ou dans des après internalisation du virus.

Le génome est ensuite traduit pour produire les protéines non-structurales qui vont former les complexes de réplication et induire des réarrangements de membrane. La réplication du génome va permettre la formation de nouveaux ARN génomiques (ARNg) qui pourront être incorporés dans les particules virales néo-synthétisées.

Les protéines de structure du virus (S, E, M et N) sont produites à partir des ARN sous-génomiques (ARNsg). Les nouvelles particules virales sont assemblées au niveau du compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et le Golgi (ERGIC). Elles sont ensuite sécrétées dans le milieu extracellulaire [24].

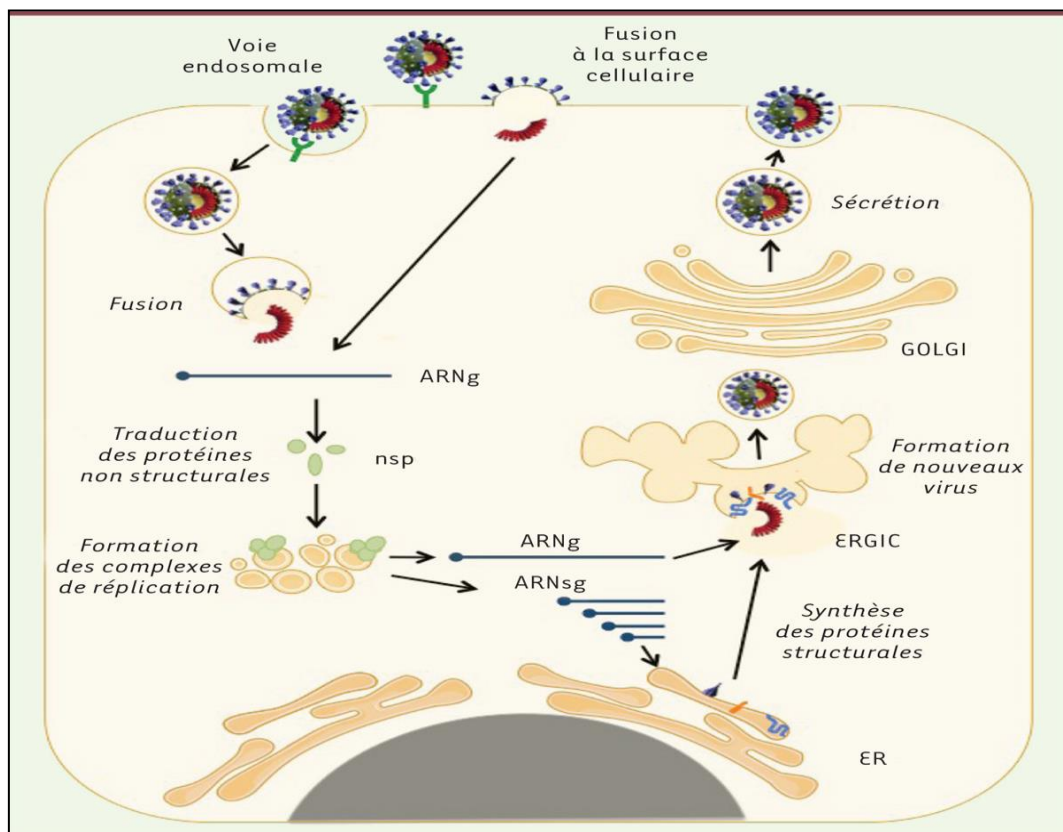


Figure I.12. La circulation du virus dans l'organisme.

I.6. Les Types de Coronavirus

Il existe Cinq sous-groupes principaux de coronavirus, appelés alpha, bêta, gamma et delta. Omicron 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 graves :

- ✚ **SRAS-CoV** (le bêta-coronavirus qui cause le Syndrome respiratoire aigu sévère, ou SRAS, identifié en Chine en 2002).
- ✚ **MERS-CoV** (le coronavirus bêta qui provoque le syndrome respiratoire du Moyen-Orient, ou MERS découvert en 2012 en Arabie Saoudite).
- ✚ **Sars-CoV-2 ou Covid-19** Ce coronavirus a beaucoup de similitudes avec celui du SRAS (origine animale, identique génétiquement à 80%, responsable d'infections pulmonaires) mais aussi des différences notables pour les scientifiques au niveau de sa contagion [25].

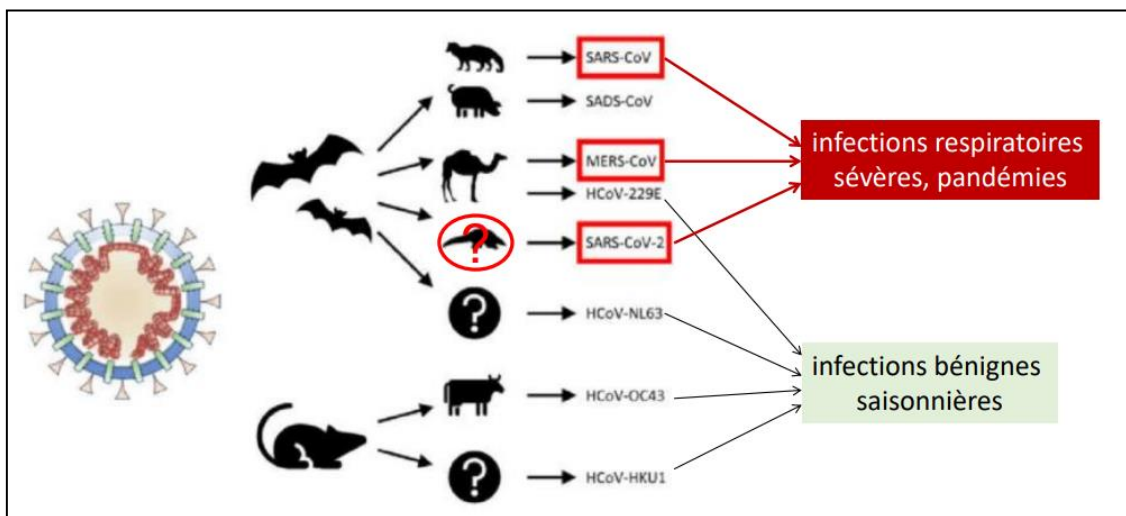


Figure I.13. Familles des Coronavirus.

I.6.1. Nomination des différents variantes préoccupants selon l'OMS

Tableau I.02. Nomination des différentes variantes selon l'OMS [26].

Dénomination de l'OMS	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Alpha	Royaume-Uni septembre 2020	18 décembre 2020
Beta	Afrique du sud Mai 2020	18 décembre 2020
Gamma	Brésil novembre 2020	11 janvier 2021
Delta	Inde, octobre 2020	VOI : 4 avril 2021 VOC : 11 mai 2021
Omicron	Afrique du sud novembre 2021	VUM: 24 novembre 2021 VOC: 26 novembre 2021



Chapitre II : Prévention et traitement



Sommaire

✓ Les vaccins.	17
✓ Les vaccins anti-COVID 19 les plus utilisées.	20
✓ Les antiviraux.	28
✓ Antiviraux de Covid-19.	33

Nous nous intéressons dans ce chapitre à la fabrication, l'efficacité ainsi que les avantages et les inconvénients de quelques vaccins utiliser contre la COVID-19. Et nous avons tenté de présenter les médicaments antiviraux mis en jeu contre COVID-19 sachant que les médicaments représentent le 2ème grand enjeu médical pour maîtriser ce dernier.

II.1. Les vaccins

II.1.1. Définition

Un vaccin est un médicament préventif contre les maladies infectieuses. Le principe consiste à inoculer à une personne en bonne santé une bactérie ou un virus rendu inoffensif, ou simplement un fragment de celui-ci, pour que l'organisme apprenne à le reconnaître et développe des défenses immunitaires [27].

II.1.2. Techniques de fabrications

Il existe trois méthodes principales de fabrication d'un vaccin. Leurs différences résident dans la question de savoir s'ils utilisent un virus ou une bactérie en entier ; uniquement les parties du germe qui déclenche le système immunitaire ; ou uniquement le matériel génétique qui fournit les instructions pour la fabrication de protéines spécifiques et non pas le virus en entier.

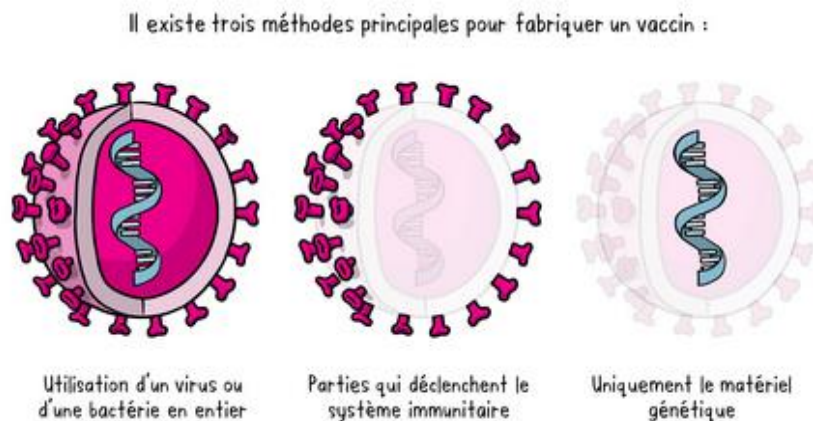


Figure II.01. Les trois méthodes principales pour fabriquer un vaccin.

II.1.2.1. La méthode du microbe en entier

II.1.2.1.1. Vaccin inactivé

La première façon de fabriquer un vaccin est de prendre le virus ou la bactérie porteuse de la maladie, ou un très semblable à celui-ci, et de l'inactiver ou de le tuer à l'aide de produits chimiques, de chaleur ou de rayonnements. Cette méthode utilise une technologie qui a fait ses preuves chez l'homme en effet, c'est ainsi que sont fabriqués les vaccins contre la grippe et la poliomyélite et les vaccins peuvent être fabriqués à une échelle raisonnable.

II.1.2.1.2. Vaccin vivant atténué

C'est l'un des plus anciens procédés. Il consiste à inoculer le microbe entier privé de son caractère pathogène. Cette méthode utilise une technologie similaire au vaccin inactivé et peut être fabriquée à grande échelle. Cependant, ce type de vaccins ne convient pas aux personnes dont le système immunitaire est affaibli.

II.1.2.1.3. Vaccin à vecteur viral

Ce type de vaccin utilise un virus sûr pour fournir des sous-parties spécifiques – appelées protéines – du germe voulu afin qu'il puisse déclencher une réponse immunitaire sans provoquer de maladie. Pour ce faire, les instructions pour la fabrication de ces fragments particuliers de l'agent pathogène voulu sont injectées dans un virus sûr. Le virus sûr sert alors de plateforme ou de vecteur pour relâcher la protéine dans l'organisme. La protéine déclenche la réponse immunitaire.

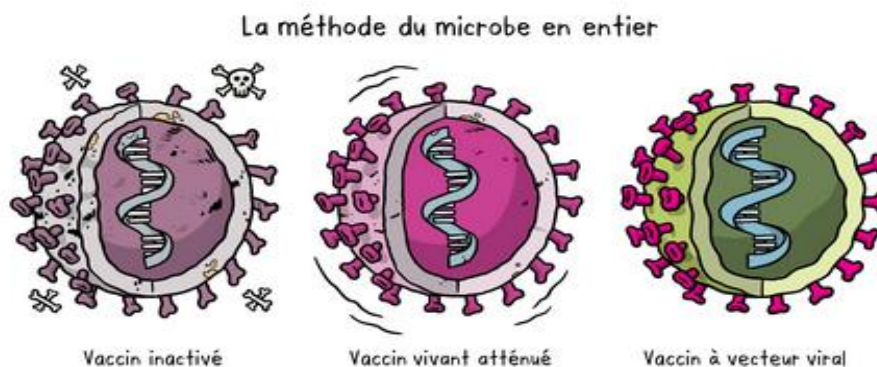


Figure II.02. La méthode du microbe en entier de fabrication un vaccin.

II.1.2.2. La méthode des sous-unités

Un vaccin sous-unité n'utilise que les parties très spécifiques (les sous-unités) d'un virus ou d'une bactérie que le système immunitaire doit reconnaître. Il ne contient pas le microbe en entier et n'utilise pas un virus sûr comme vecteur. Les sous-unités peuvent être des protéines ou des sucres.

La méthode de sous-unité



Figure II.03. La méthode de sous-unité de fabriquer un vaccin.

II.1.2.3.L'approche génétique (vaccin à base d'acides nucléiques)

Contrairement aux méthodes qui utilisent un microbe en entier affaibli ou mort ou des parties d'un microbe, un vaccin à base d'acides nucléiques utilise simplement un fragment de matériel génétique qui fournit les instructions pour des protéines spécifiques, et non pas le microbe en entier.

L'ADN et ils sont les instructions que nos cellules utilisent pour fabriquer des protéines. Dans nos cellules, l'ADN est d'abord transformé en ARN messager, qui est ensuite utilisé comme modèle pour fabriquer des protéines spécifiques [28].

L'approche génétique (vaccin à base d'acides nucléiques)



Figure II.04. La méthode de l'approche génétique de fabriquer un vaccin.

II.2. Les vaccins anti-COVID 19 les plus utilisées

II.2.1. Pfizer

Le vaccin « BNT162 b2 », Est le premier vaccin contre le virus Sars-Cov-2 créé par les laboratoires Pfizer et BioNtech. Il fonctionne à "ARN messenger", un procédé jusqu'alors jamais utilisé dans l'histoire des vaccins commercialisés [29].

Principe: ARN Messenger.



Figure II.05. Vaccin de Pfizer/BioNTech.

II.2.1.1. Technique de fabrication

La fabrication de vaccin Pfizer consiste aux étapes suivantes :

- ✚ Implique le clonage moléculaire des plasmides d'ADN qui codent pour la protéine de pointe en les infusant dans la bactérie *Escherichia coli*.
- ✚ Après quatre jours de croissance, les bactéries sont tuées et brisées, le contenu de leurs cellules est purifié en une semaine et demie pour récupérer le produit d'ADN souhaité.
- ✚ Les composants sont assemblés pour former les nanoparticules lipidiques via différentes étapes de mélange et d'ultrafiltration, avant une dernière étape de filtration stérile [30].

II.2.1.2. Conservation

De ce vaccin est par ailleurs très contraignante car il doit être maintenu dans un lieu où la température avoisine les -70°C à -80°C [31].

II.2.1.3. Avantage et inconvénients

Tableau II.01. Les avantages et les inconvénients de vaccin Pfizer [32,33].

Vaccin	Avantages	Inconvénients
Pfizer-BioNTech	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Plus simple et rapide à produire. ✚ Présenté une meilleur efficacité. ✚ L'ARN réduire le risque d'effets secondaire. 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Des douleurs articulaires. ✚ Des maux de tête. ✚ Une fièvre légère. ✚ Des douleurs musculaires. ✚ Des difficultés de respiratoire. ✚ Une augmentation du rythme cardiaque.

II.2.2 .Moderna

Moderna a été le second vaccin anti-covid .Est un vaccin destiné à prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les personnes âgées de 6 ans et plus. Il contient l'élasoméran, une molécule appelée ARN messager (ARNm) comprenant des instructions pour la production d'une protéine à partir du SARS-CoV-2, le virus qui provoque la COVID19. Spikevax ne contient pas le virus lui-même et ne peut pas provoquer la COVID19.

Principe: ARN Messenger [34].



Figure II.06. Vaccin de Moderna.

II.2.2.1. Technique de production

Le vaccin Moderna utilise une substance appelée acide ribonucléique messenger (ARNm) pour porter les instructions que les cellules du corps humain peuvent utiliser pour fabriquer la protéine Spike, qui se trouve également sur le virus [35].

II.2.2.2. Conservation

A conserver au congélateur entre -25 °C et -15 °C). Jusqu'à 7 mois À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière [36].

II.2.2.3. Avantages et inconvénients

Tableau II.02. Les avantages et les inconvénients de vaccin Moderna [37, 38].

Vaccin	Avantages	Inconvénients
Moderna	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Des effets indésirables faibles. ✚ Il peut être conservé à une température moins froide. ✚ Il offrirait une meilleure protection sur le long terme contre les effets graves du Covid-19. ✚ C'est un vaccin à ARN messenger. 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Réaction au site d'injection (douleur, gonflement au site d'injection). ✚ Fatigue. ✚ Céphalées. ✚ Lymphadénopathie. ✚ Des maux de tête. ✚ Une fièvre légère.

II.2.3. AstraZeneca

AZD1222, aussi connu par le nom de vaccin Oxford-AstraZeneca, est un vaccin contre COVID-19 mis au point par l'université d'Oxford et la société AstraZeneca à partir de l'adénovirus ChAdOx1 d'un chimpanzé [39].

Principe : Vaccin à vecteur viral/ Vaccin britannique.



Figure II.07. Vaccin d'AstraZeneca.

II.2.3.1. Technique de production

C'est un vaccin recombinant basé sur un vecteur viral non répliquatif, il s'agit d'un adénovirus simien prélevé sur le chimpanzé (ChAdOx1), à qui on a retiré les gènes capable de se dupliquer chez le sujet vacciné, par manipulation génétique, de sorte qu'il est peu, voir pas du tout offensif pour l'homme, ces gènes sont alors remplacés par ceux du SARS-CoV-2 qui « codent » pour la protéine S (la spicule). De cette manière, après l'injection du vaccin, le virus vecteur du chimpanzé pénètre dans la cellule hôte et les force à fabriquer la protéine S. L'organisme de l'hôte reconnaît la protéine S comme étrangère et produit des anticorps pour neutraliser le virus [40].

II.2.3.2. Conservation

L'AZD1222 doit être transporté et stocké à des températures comprises entre 2 et 8°C [41].

II.2.3.4. Avantages et inconvénients

Tableau II.03. Les avantages et les inconvénients de vaccin AstraZeneca [42, 42].

Vaccin	Avantages	Inconvénients
AstraZeneca	<ul style="list-style-type: none"> + On n’a pas besoin de manipuler le SARS-CoV-2 durant la production du vaccin. + La réponse immunitaire sera plus puissante et plus complète puisque c’est notre propre organisme qui réalise la synthèse de la protéine. + Moins cher. 	<ul style="list-style-type: none"> + Réaction cutanée au niveau de la zone d’injection (rougeur, ecchymoses, douleur) + Céphalées. + Lymphadénopathie. + Diminution de l’appétit. + Vomissements. + Diarrhées. + Fièvre.

II.2.4. Johnson&Johnson

Il est le 4 ème à obtenir le feu vert de l'Agence européenne du médicament. C’est un vaccin a vecteur viral non répliatif, il a été développé par l’entreprise pharmaceutique américaine Johnson&Johnson [43].

Principe : Vaccin à vecteur viral.

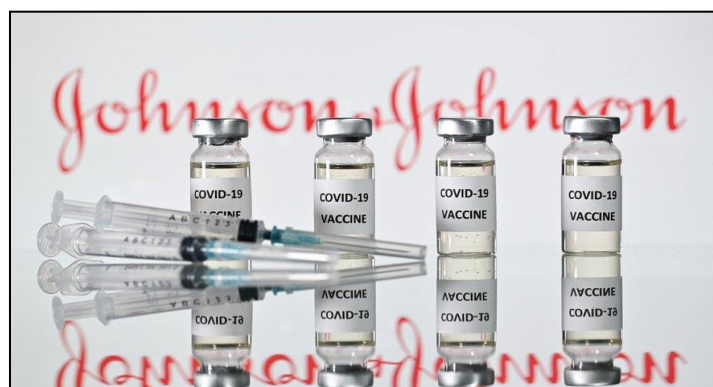


Figure II.08. Vaccine de Janssen (Johnson & Johnson).

II.2.4.1. Technique de production

Est un vaccin monovalent utilise le principe du vecteur viral composé d’un vecteur adénoviral humain de type 26, recombinant, non répliatif, codant pour la glycoprotéine Spike (S) de pleine longueur du SARS-COV-2 dans une conformation stabilisée.

Après administration, la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 est exprimée transitoirement, stimulant à la fois la production d’anticorps neutralisants et d’autres anticorps fonctionnels S-spécifiques, ainsi qu’une réponse immunitaire cellulaire dirigée contre l’antigène S, pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19 [44].

II.2.4.2.Conservation

Ce vaccin se transporte à -20°C, mais se conserve longtemps à une température classique de 2 à 8°C(03 mois) [45].

II.2.4.4.Avantages et inconvénients

Tableau II.04. Les avantages et les inconvénients de vaccin Johnson & Johnson [46, 47].

Vaccin	Avantages	Inconvénients
Johnson & Johnson	<ul style="list-style-type: none"> + Son mode de conservation simple. + C'est le seul vaccin à avoir montré une efficacité avec une dose unique. 	<ul style="list-style-type: none"> + Ne protégera peut-être pas tout le monde. + Difficultés respiratoires, Gonflement du visage et de la gorge, Rythme cardiaque rapide.

II.2.5.Spoutnik V

Le vaccin anti-Covid 19 russe Spoutnik V a été développé par le centre de recherche d’État en épidémiologie (Gamaleïa). Le vaccin porte le nom du premier satellite spatial soviétique [48].

Principe : Vecteur viral.



Figure II.09. Vaccin de spoutnik v.

II.2.5.1. Technique de production

Le vaccin Spoutnik V est un vaccin "à vecteur viral", c'est à dire qu'on prend pour base d'autres virus, rendus inoffensifs et adaptés pour combattre la Covid.

Il utilise une technologie de purification en 4 étapes qui comprend deux étapes de chromatographie et deux étapes de filtration tangentielle [49].

II.2.5.2. conservation

La température de stockage réglementaire de + 2 à + 8 °C permet de stocker le vaccin dans un réfrigérateur conventionnel sans avoir besoin d'investir dans une infrastructure de chaîne du froid [50].

II.2.5.3. Avantage et inconvénients

Tableau II.05. Les avantages et les inconvénients de vaccin Spoutnik V [51, 52].

Vaccin	Avantages	Inconvénients
Spoutnik v	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Facilement à transporté. 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Fièvre, maux de tête. ✚ Perte d'appétit. ✚ Réaction allergique systémique sévère apparait dans les minutes ou heures. ✚ Douleurs au site d'injection.

II.2.6. Vaccins chinois

Les trois vaccins autorisés à ce jour en Chine sont : CoronoVac ou "vaccin COVID-19 VeroCell" du laboratoire Sinovac et deux vaccins intitulés Sinopharm, du laboratoire éponyme [53].

Principe: Virus inactive.



Figure II.10. Vaccin de Sinopharm.

II.2.6.1. Technique de production

Développé par le laboratoire Sinovac, CoronaVac est un vaccin contenant le virus SRAS-CoV-2 qui a été inactivé (tué) et ne peut pas provoquer la maladie. Utilise la technique classique du virus inactivé qui aide la personne vaccinée à produire des anticorps contre le virus [54].

II.2.6.2. Conservation

Les vaccins CoronaVac (sinovac) et Sinopharm peuvent être stockés dans un réfrigérateur standard entre 2 et 8°C [53].

II.2.6.3. Les avantages et les inconvénients

Tableau II.06. Les avantages et les inconvénients de vaccin Sinopharm [33].

Vaccin	Avantages	Inconvénients
Sinopharm	<ul style="list-style-type: none"> + Ce vaccin permet de présenter le spicule dans le contexte de son enveloppe virale. + Une réponse forte du système immunitaire. 	<ul style="list-style-type: none"> + Ces vaccins doivent également être transportés à basse température. + Une rougeur au niveau du point d'injection.

II.3.Les antiviraux

II.3.1.Définition

Est une molécule destinée à agir contre la multiplication d'un virus. Il est donc administré en cas d'infection virale.

Les antiviraux sont des médicaments utilisés pour la prévention et le traitement précoce de la grippe, VIH, Ebola..., et en réduisant la capacité du virus à se multiplier.

Administrés le plus tôt possible après contact avec une source d'infection, ils préviennent la maladie. Dès l'apparition des premiers symptômes ils les atténuent, réduisent sa durée et, potentiellement, les risques de complications [55].



Figure II.11. Un développement souvent difficile (illustration).

II.3.2.Mode d'action

Dans l'infection virale, le virus pénètre à l'intérieur des cellules de l'organisme où il se multiplie et entraîne une destruction de ces cellules.

Un antiviral peut agir contre le virus de trois façons différentes :

- ✚ En l'empêchant de pénétrer dans la cellule humaine.
- ✚ En réduisant sa multiplication à l'intérieur des cellules.
- ✚ En inhibant sa sortie de la cellule et la formation de nouveaux virions (particules virales éjectées).

II.3.3. Les principaux médicaments antiviraux commercialisés

- ✚ L'oseltamivir (Tamiflu®), le zanamivir (Relenza®) et l'amantadine (Mantadix®), utilisés contre les virus Myxovirusinfluenzae A et B de la grippe.
- ✚ L'aciclovir (Zovirax®) et le valaciclovir (Zelitrex®), utilisés contre les virus Herpes simplex de type 1 (HSV-1) et de type 2 (HSV-2) responsables de l'herpès labial, buccal, nasal, oculaire ou génital et contre le virus VZV du zona.
- ✚ Le ganciclovir (Cymevean®) et le foscarnet (Foscavir®), utilisés contre le cytomégalovirus.
- ✚ La ribavirine (Rebetol®, Copegus®) et le sofosbuvir (Sovaldi®), utilisés contre le virus VHC de l'hépatite C.
- ✚ La lamivudine (Epivir®), la telbivudine (Sebivo®), l'adefovir (Hepsera®), la ténofovir (Viread®) et l'emtricitabine (Emtriva®), utilisés contre le virus VHB de l'hépatite B.
- ✚ Les antirétroviraux (il en existe une cinquantaine), utilisés en poly-thérapie contre les rétrovirus VIH du sida.

Pour potentialiser leur efficacité, ces médicaments peuvent être associés entre eux et à d'autres médicaments stimulant les défenses immunitaires.

II.3.4. Efficacité

L'efficacité d'un antiviral dépend :

- ✚ De l'état d'immunité du patient : le virus est plus agressif chez un sujet affaibli.
- ✚ De la précocité d'instauration et de l'observance du traitement : il est préférable de commencer le traitement au plus tôt après le début de l'infection et les prises de médicament doivent être continues et régulières.
- ✚ De la possibilité de mutation du virus : le virus peut réagir en se transformant et devenir résistant au médicament.
- ✚ Des interactions avec d'autres médicaments qui peuvent diminuer l'effet de l'antiviral ou augmenter sa toxicité [56].

II.4. Médicaments utilisés pour traiter la covid -19

II.4.1. Chloroquine et hydroxychloroquine

Ces deux médicaments sont principalement utilisés pour le traitement de la malaria. Les études ont montré que la chloroquine et l'hydroxychloroquine étaient dotées d'une activité in vitro contre le SARS-CoV-2, l'activité de l'hydroxychloroquine était plus puissante [57].

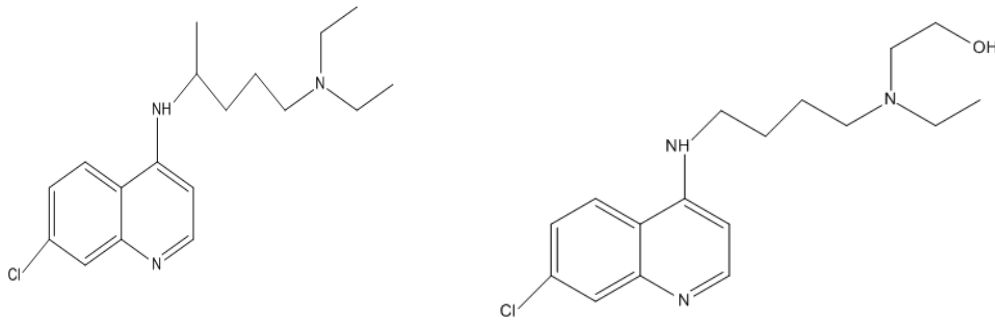


Figure II.12. La structure de la chloroquine et l'hydroxychloroquine.

II.4.1. 1.Mécanisme d'action

La chloroquine se lie à la ferriprotoporphyrine IX pour produire un complexe toxique pour le parasite. La capacité de la chloroquine à se concentrer dans les hématies parasitées rendrait compte de son efficacité particulière pour les stades érythrocytaires du développement du parasite.

La chloroquine est inactive sur les formes intrahépatiques de plasmodium [58].

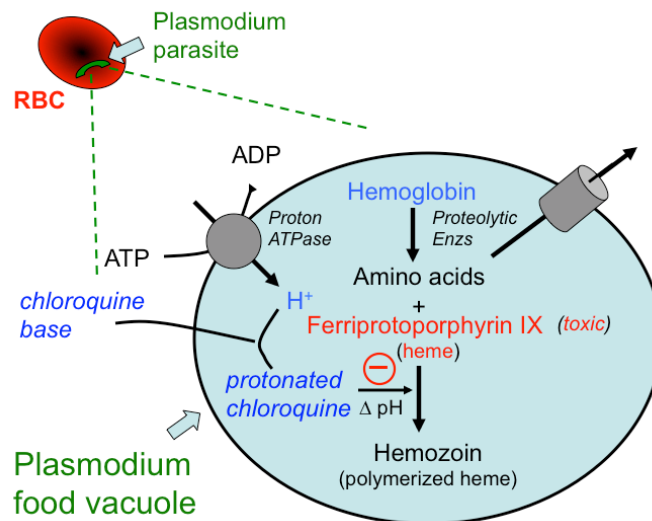


Figure II.13. Mécanisme d'action de la chloroquine.

II.4.1.2. Les études menées pour tester l'efficacité contre le covid-19

Les scientifiques chinois ont été les premiers à s'intéresser à l'hydroxychloroquine dans le traitement du Covid-19. Plusieurs études, *in vitro* (sur cellules) et *in vivo* (sur des patients) ont été réalisées [59].

II.4.2. Azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique principalement utilisé dans le traitement de certaines infections génitales et infections sexuellement transmissibles (IST). Il est parfois utilisé pour des infections ORL, dentaires ou broncho-pulmonaires, notamment en cas d'allergie aux pénicillines [60].

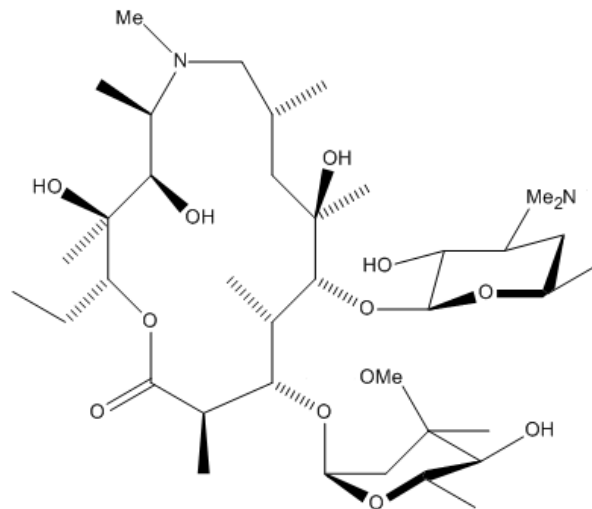


Figure II.14. La structure de l'azithromycine.

II.4.2.1. Utilisation

Elle agit essentiellement sur les bactéries atypiques notamment celles avec un mécanisme intracellulaire." De façon générale, les antibiotiques macrolides sont utilisés pour traiter des infections des voies respiratoires (nez, gorge, bronches, poumons), de la bouche, des oreilles, les infections cutanées et les infections des organes génitaux. Une fois dans l'organisme, ils modifient la synthèse des protéines bactériennes, ce qui provoque la mort des bactéries [61].

II.4.2.2. Intérêt dans le traitement du Covid-19

Le coronavirus étant un virus à mécanisme d'infection intracellulaire, cet antibiotique pourrait interagir avec le virus et diminuer la gravité et la durée des symptômes mais ce n'est pas encore prouvé médicalement. La plupart des médecins qui l'utilisent le font dès le diagnostic posé ou évocateur sans attendre de tests, Il est administré dès le début des symptômes chez les patients non graves avec cependant des effets indésirables potentiels.

II.4.2.3. Efficacité contre la Covid-19

L'azithromycine a montré son efficacité *in vitro* (sur cellules) contre un grand nombre de virus, bien que cela soit un antibiotique. C'est pour cela que quitte à administrer un antibiotique il recommande l'azithromycine [62].

II.4.3. Dexaméthasone

Le médicament est un stéroïde - un médicament qui réduit l'inflammation en imitant les hormones anti-inflammatoires produites par le corps.

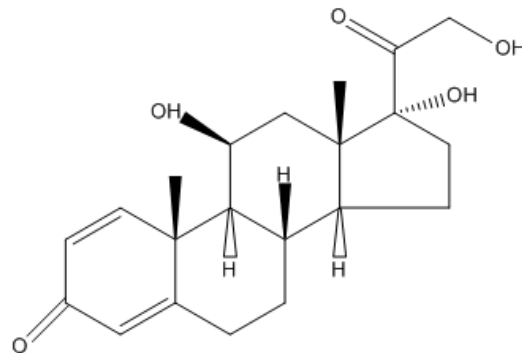


Figure II.15. La structure du dexaméthasone.

II.4.3.1. Utilisation de la dexaméthasone dans la covid-19

Les récentes publications sur l'utilisation de la dexaméthasone et des corticoïdes dans le traitement du Covid-19, dont l'étude recouvert et la méta-analyse de l'OMS, ont été prises en compte par le haut Conseil de la santé publique. Les résultats préliminaires démontrent l'utilité et l'efficacité de la dexaméthasone dans le traitement de certains patients atteints du Covid-19[63].

II.4.3.2. Fonctionnement

Ce médicament agit en affaiblissant le système immunitaire de l'organisme.

L'infection par un coronavirus déclenche une inflammation lorsque l'organisme tente de la combattre. Mais il arrive que le système immunitaire soit surchargé et c'est cette réaction qui peut s'avérer fatale - la réaction même qui vise à combattre l'infection finit par attaquer les propres cellules du corps. La dexaméthasone calme cet effet. Il ne convient qu'aux personnes qui sont déjà à l'hôpital et qui reçoivent de l'oxygène ou une ventilation mécanique - les plus malades. Le médicament n'agit pas sur les personnes présentant des symptômes plus légers, et affaiblir leur système immunitaire à ce stade ne serait pas utile.

II.4.3.3. Efficacité

Selon les scientifiques qui ont réalisé les essais, un décès sur trois pourrait être évité chez les patients sous respirateur.

Pour les patients sous oxygène, elle pourrait éviter un décès sur cinq.

Il n'y a pas eu de bénéfice significatif pour les patients qui ne recevaient pas d'assistance respiratoire [64].

II.5. Antiviraux de Covid-19

II.5.1. Molnupiravir (Lagevrio)

Lagevrio (molnupiravir ou MK-4482) est un antiviral développé par les sociétés Ridgeback Biotherapeutics et Merck Initialement destiné à soigner la grippe et l'hépatite C.

Il a été approuvée par L'OMS en août 2021. Comme un nouvel antiviral anti-SARS-CoV-2 administré par voie orale inhibe la réplication de certains virus à ARN.

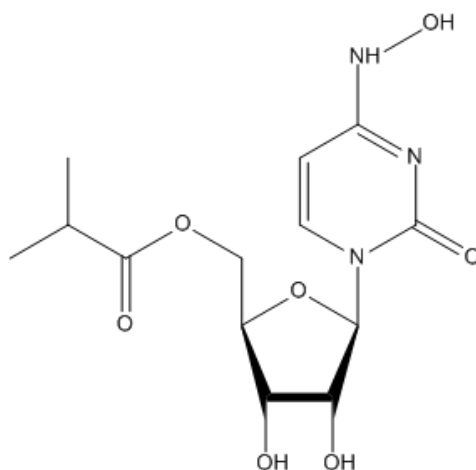


Figure II.16. Structure du molnupiravir (lagevrio).

II.5.1.1. Mécanisme d'action

Il s'agit d'une prodrogue métabolisée en N-hydroxycytidine (NHC) analogue ribonucleosidique. Le NHC est distribué dans les cellules où il est phosphorylé pour constituer le ribonucleoside triphosphate (NHC-TP) pharmacologiquement actif.

L'incorporation de la NHC-TP dans l'ARN viral par l'ARN polymérase virale entraîne une accumulation d'erreurs dans le génome viral conduisant à une inhibition de la réplication. De par son mécanisme d'action, le molnupiravir semble conserver son activité

sur les variantes présentant des mutations de la chaîne peptidique de la protéine de spicule (ou Spike).

Comme les mutations s'accroissent de manière aléatoire, il est difficile pour les virus de développer une résistance au molnupiravir, ce qui signifie que le médicament est efficace contre les variantes du COVID-19 [65].

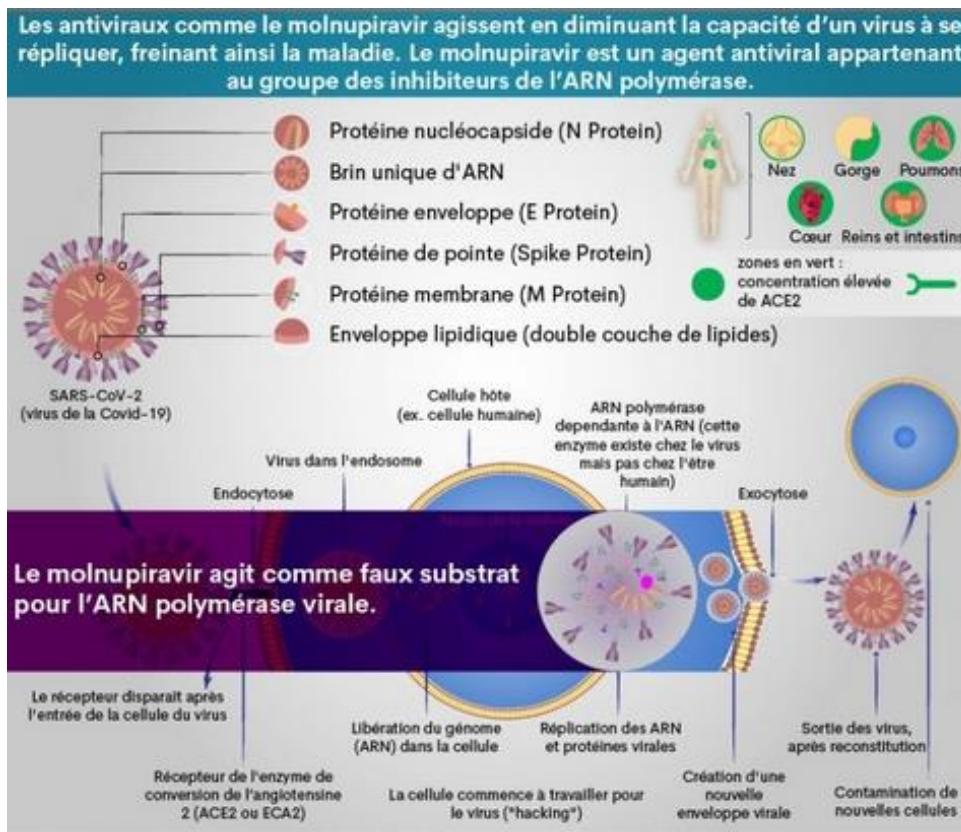


Figure II.17. Mode d'action de Molnupiravir.

II.5.1.2.Efficacité

- ✚ Molnupiravir réduit d'environ 50 % le risque d'hospitalisation et de décès dû à la Covid-19.
- ✚ Lagevrio est le plus bénéfique pour les personnes âgées de 60 ans et plus.
- ✚ Les personnes qui ont des conditions médicales importantes, ce qui les rend plus susceptibles de devenir gravement malades et de se retrouver à l'hôpital lorsqu'elles sont infectées par COVID-19 [66].

II.5.1.3.Effets secondaires

Ce médicament antiviral pourrait provoquer des mutations génétiques indésirables favoriser les pathologies congénitales [67].

II.5.2.Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir)

Le laboratoire pharmaceutique américain Pfizer a mis au point un traitement antiviralet le commercialisé sous le nom de Paxlovid composé de nirmatrelvir et de ritonavir. Il se présente sous forme de comprimés premier antiviral anti-SARS-CoV-2 à obtenir une autorisation d'accès précoce inhibant son action, il bloque la réplication du SARS-CoV-2 dans l'organisme.

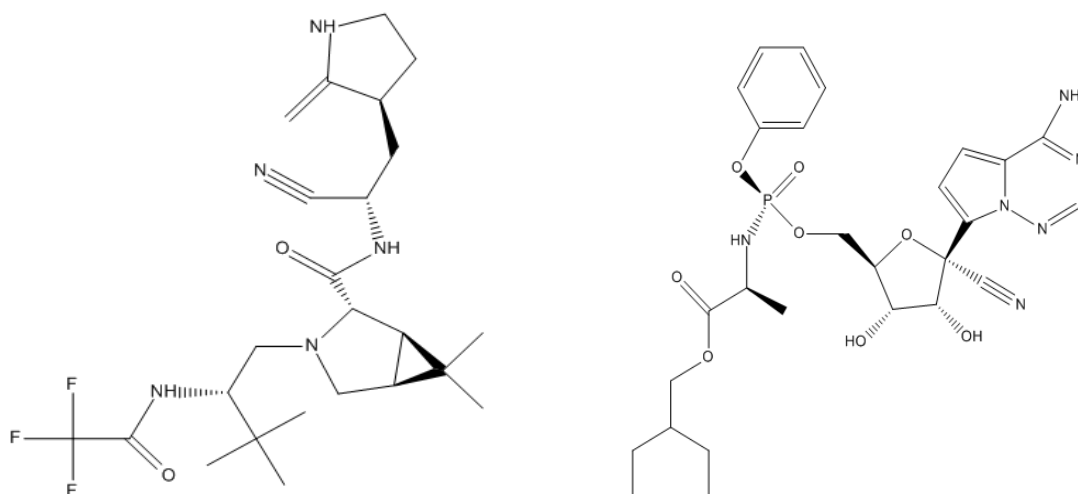


Figure II.18. Structure du nirmatrelvir et ritonavir.

II.5.2.1.Mode d'action

Le nirmatrelvir est un inhibiteur peptidomimétique de la protéase principale (mpro, de l'anglais main protease) du sras-cov-2, également appelée protéase de type3c (3clpro, de l'anglais 3c-like protease).

L'inhibition de la protéase de type 3c du sras-cov-2 l'empêche de cliver les précurseurs polyprotéiques et bloque de ce fait la réplication virale. COV-2[68].

II.5.2.2.Efficacité

Les essais cliniques ont évalué l'efficacité de ce traitement contre un risque d'hospitalisation ou de décès d'un patient à 85,2 % [69].

II.5.2.3.Effets secondaires

- ✚ Une toxicité pour le foie.
- ✚ Une irritation de la gorge ou une toux.
- ✚ Des maux de tête et des vertiges.

✚ Des éruptions cutanées et des démangeaisons [70].

II.5.3. Remdesivir (VEKLURY)

Est un antiviral à large spectre, dérivé monophosphate d'un analogue nucléosidique de l'adénine, qui a été préalablement développé dans la maladie à virus Ebola.

Cet antiviral avait été identifié en juillet 2020 comme une option à évaluer dans le développement clinique de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), en raison de son activité en culture cellulaire et modèles animaux contre les coronavirus MERS-CoV et SARS-CoV [71].

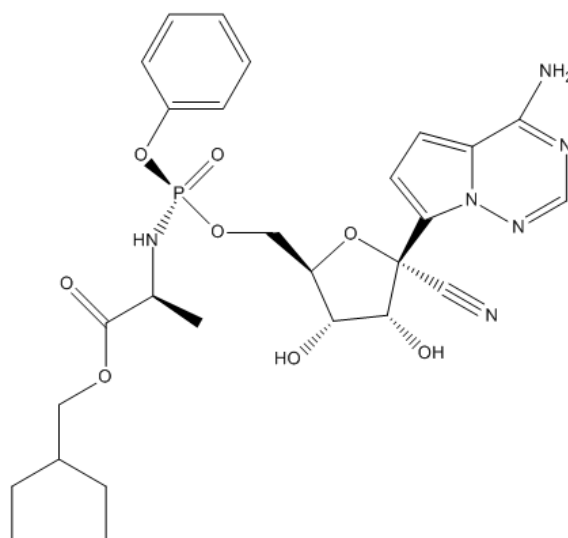


Figure II.19. Structure du remdesivir.

II.5.3.1. Mécanisme d'action

Le remdesivir est un promédicament analogue nucléotidique de l'adénosine, qui pénètre dans les cellules hôtes où il est converti en métabolite nucléoside triphosphate pharmacologiquement actif.

Le triphosphate de remdesivir agit comme un analogue de l'adénosine triphosphate (ATP) et entre en compétition avec le substrat naturel de l'ATP pour son incorporation dans les chaînes d'ARN viral en formation par l'ARN polymérase ARN-dépendante encodée dans le SRAS-CoV-2, ce qui entraîne la terminaison retardée de l'élongation de la chaîne d'ARN viral au cours de la réplication [72].

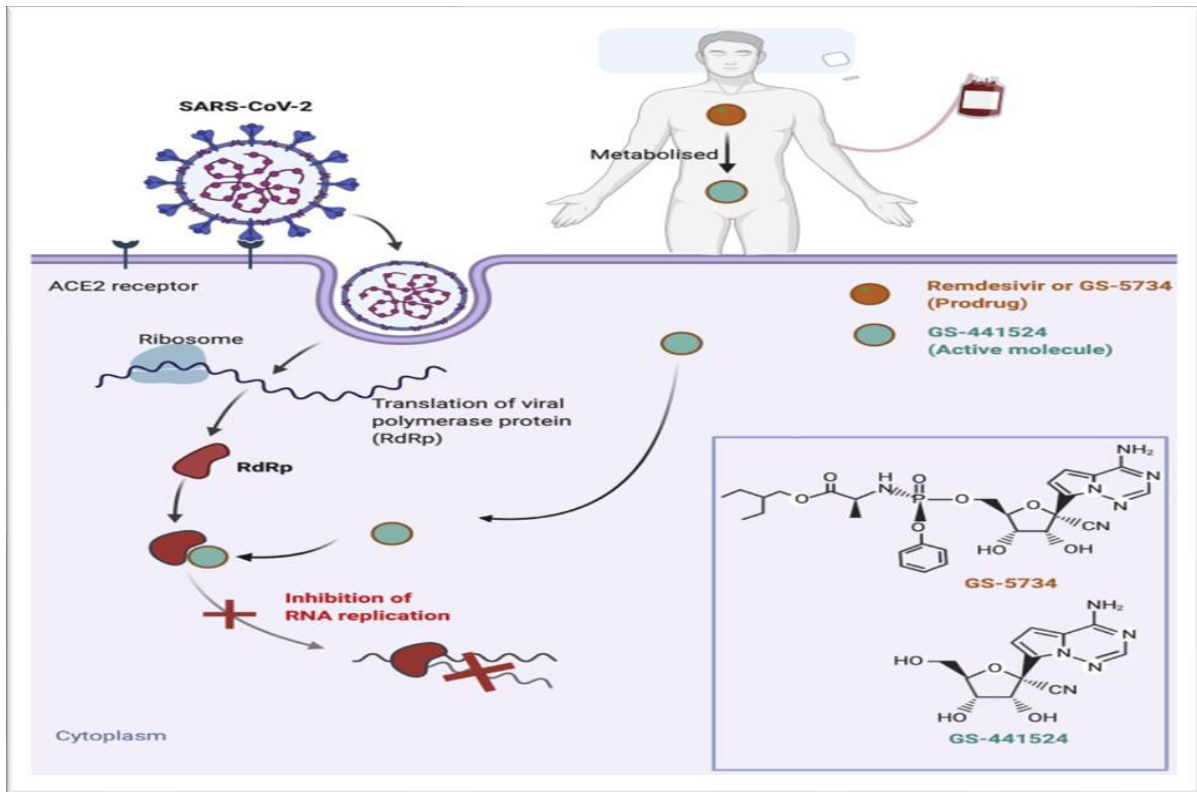


Figure II.20. Mode d'action de remdesivir.

II.5.3.2.Efficacité

Chez les patients non hospitalisés, l'utilisation précoce du remdesivir permet une réduction de 87% du risque d'hospitalisation ou de décès.

II.5.3.3.Effets secondaire

- ✚ Éruption cutanée.
- ✚ La nausée.
- ✚ Maux de tête [74].



Chapitre III : Etude des interactions entre des médicaments antiviraux et le COV-19 par le Docking moléculaire



Sommaire

✓ Modélisation moléculaire	39
✓ Docking moléculaire	40
✓ Évaluation de l'activité anti-covid 19 de quelques antiviraux	51
✓ Résultats.....	56
✓ Discussion.....	62

Le troisième chapitre présente le docking moléculaire et leur principe, les types, ses outils et les logiciels utilisés pour, ainsi que la simulation de différentes interactions protéine(7tob) et quelques ligands a activité antivirale.

III.1.Modélisation moléculaire

La modélisation est un ensemble de techniques bioinformatiques et biophysiques qui permettent de représenter et de visualiser la forme des molécules dans l'espace, et de simuler leurs mouvements et leurs comportements [75].

III.1.1.Objectif

Consiste à construire des modèles des molécules ou d'ensemble de molécules, dans le but de mieux en comprendre la structure et les autres propriétés physico-chimiques [76].

III.1.2.Principe

La modélisation moléculaire s'appuie sur la connaissance précise de la stéréochimie des liaisons atomiques au sein des molécules. Elle réalise aussi des calculs de forces s'exerçant sur les atomes, modélise la distribution des électrons et les charges partielles, et les forces électrostatiques.

III.1.3.Méthodes

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

- ✚ Les méthodes quantiques.
- ✚ La mécanique moléculaire.
- ✚ La dynamique moléculaire [77].

III.1.4.Intérêt

Les domaines d'application de la modélisation moléculaire concernent la chimie computationnelle, la conception de médicaments, la biologie computationnelle et la science des matériaux, polymères [78].

III.1.4.1.En biologie

- ✚ Comprennent le repliement des protéines, la catalyse enzymatique, la stabilité des protéines, les changements conformationnels associés à la fonction biomoléculaire.
- ✚ La reconnaissance moléculaire des protéines, de l'ADN et du complexe membranaire[79].

III.1.4.2.En Chimie

- ✚ Elles s'imposent notamment pour les quelques éléments radioactifs, et leurs composés, qui sont particulièrement difficiles à étudier expérimentalement.

- ✚ technique permettant, non seulement de représenter les propriétés et les réactions chimiques mais aussi de manipuler les modèles des structures en deux ou trois dimensions.
- ✚ permet aussi de suggérer de nouvelles voies de synthèses en évaluant la réactivité des différentes espèces et en proposant les différents mécanismes réactionnels possibles[80].

III.2.Docking moléculaire

III.2.1.Définition

Le Docking moléculaire (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire en français), est une méthode de modélisation moléculaire qui étudie en silico des différents mécanismes et interactions mis en jeu entre ces biomolécules dans le but de prédire et reproduire la structure du complexe plus stable [81].

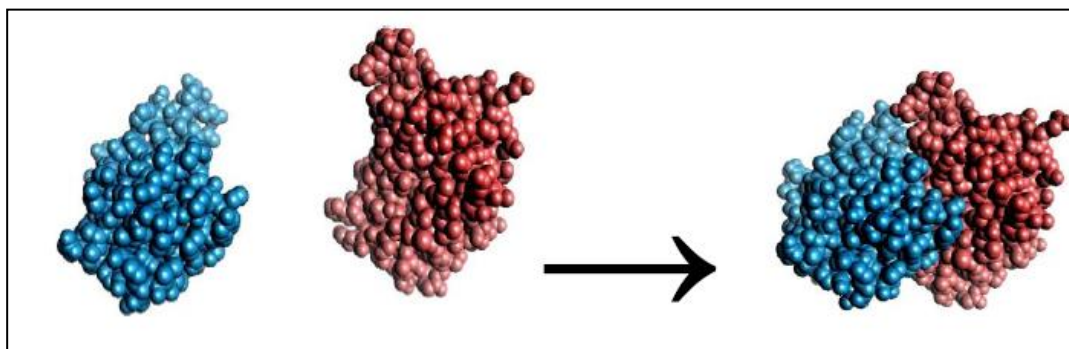


Figure III.01. Représentation schématique du Docking.

III.2.2.Principe

Le Docking décrit un processus dans lequel une molécule (ligand) est placée dans le site actif d'une protéine cible dans un espace tridimensionnel (3D).

Deux aspects sont importants : la prédiction de l'affinité du complexe [ligand-protéine], et la prédiction de la position correcte du ligand dans le site actif de la protéine. La prédiction d'affinité est liée à différents ligands de la collection, certains conviennent mieux que d'autres. La prédiction de position est liée à la même molécule de ligand mais dans des orientations différentes [82].

III.2.3.Processus

Les méthodes du docking cherchent à assembler les protéines afin de construire un complexe.

Le processus de docking consiste à faire interagir une petite molécule avec le récepteur, généralement de nature protéique. L'objectif étant de parvenir à déterminer comment ces molécules vont s'agencer les unes par rapport aux autres. Dans la biologie moléculaire, il y a deux principaux types d'association dans le docking: Le docking ligand- protéine et le docking protéine- protéine.

III.2.3.1.Le Docking Ligand- Protéine

Dans ce type d'association une grande molécule (la protéine est aussi appelée « le récepteur ») interagit avec une petite molécule (le ligand) et il est très utile dans le développement de médicaments. Il ressemble à la situation de « la clé dans la serrure », quand le ligand est amarré dans la cavité de la protéine.

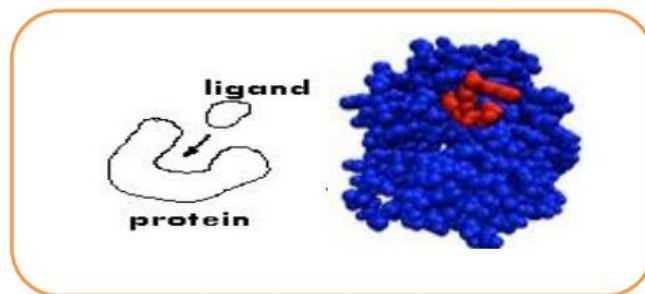


Figure III.02. Le Docking ligand protéine.

III.2.3.2.Le Docking protéine-protéine

Dans cette association interagissent deux protéines, souvent le site de fixation est une surface plus plane que dans le docking ligand- protéine.

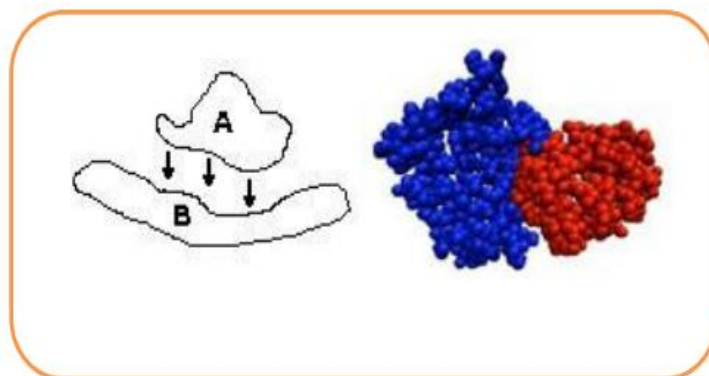


Figure III.03. Ledocking protéine- protéine.

III.2.4. Les étapes du docking

Le Docking moléculaire s'accomplit en deux étapes complémentaires :

- ✚ **La première** «Docking» est l'étape de sélection, qui consiste à placer la protéine et échantillonner les conformations, les positions et les orientations possibles (poses), en retenant que celles qui représentent les modes d'interaction les plus favorables en utilisant des algorithmes de recherche.
- ✚ **La deuxième dite** «Scoring» est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité de liaison entre le ligand et la protéine et donner un score aux poses obtenues lors de la phase de Docking. Ce score permet de retenir la meilleure conformation [83].

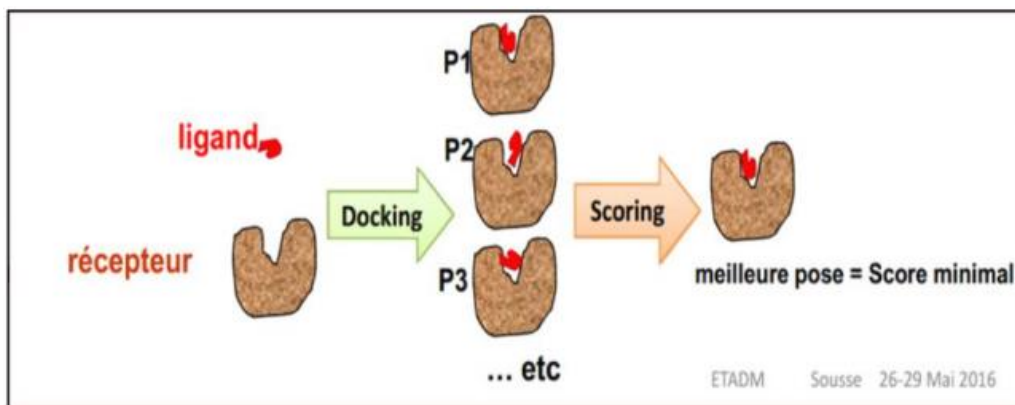


Figure III.04. Les étapes d'un programme de docking.

III.2.5. Étapes typiques

1. Préparer les fichiers pour la protéine.
2. Préparer les fichiers pour le ligand.
3. Préparer les fichiers de paramètres pour la grille.
4. Préparer les fichiers de paramètres pour le docking [84].

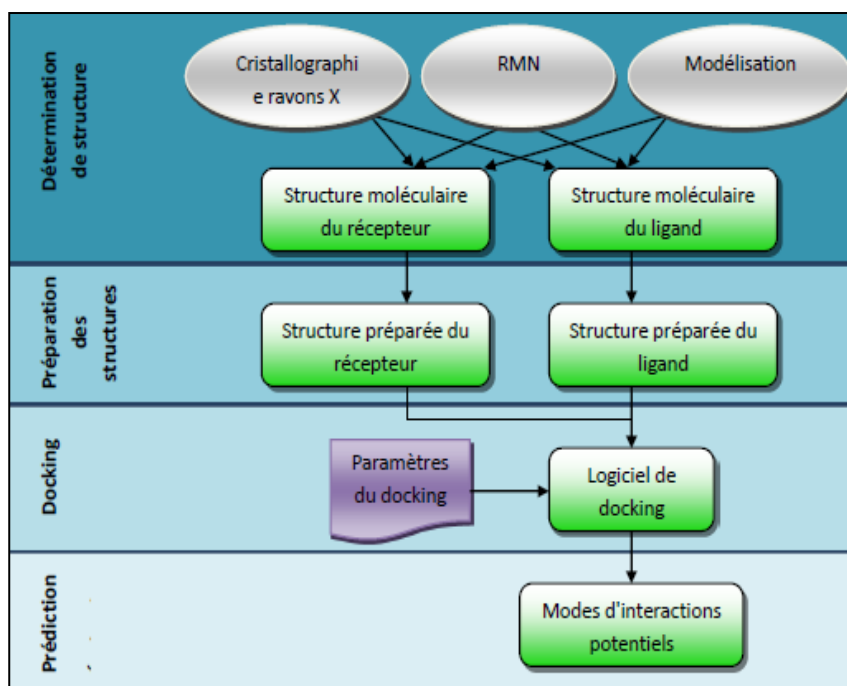


Figure III.05. Les étapes typiques d'un docking.

III.2.6.Types de Docking

III.2.6.1.Docking rigide

Le docking rigide, au cours duquel la protéine et le ligand sont tous deux traités comme entièrement rigides.

III.2.6.2.Docking semi-flexible

Le docking semi-flexible, où seule la flexibilité du ligand est traitée, le récepteur restant rigide. Ce type de docking repose sur l'hypothèse sommaire que la conformation du récepteur utilisée est apte à reconnaître le ligand [85].

III.2.6.3.Docking flexible

Lorsque les méthodes de docking prennent en compte la flexibilité du ligand, deux étapes sont effectuées successivement pendant toute la durée du docking :

- ✚ La première étape correspond à une exploration de l'espace conformationnel de manière à retrouver, parmi les conformations proposées, les conformations bioactive.
- ✚ La deuxième étape, une fonction de score évalue ces conformations.

Il existe plusieurs types d'algorithmes de recherche conformationnelle. Les méthodes systématiques (fragmentation/reconstruction), les méthodes aléatoires, et les méthodes de simulation (dynamique moléculaire) [86].

III.2.7.Outils

III.2.7.1.Ligand

Un ligand (du latin ligandum, liant) Ce sont des molécules de signalisation qui en se fixant sur des récepteurs spécifiques (de surface ou intracellualre) déterminent une réponse cellulaire [87].

Il y a deux grandes bases de données de structures chimiques des ligands :

- ✚ **Le premier** consiste à utiliser des ligands du Drug bank. Son contenu est librement accessible en ligne (<http://www.drugbank.ca>.)[88].
- ✚ **Le deuxième cas:** elles sont obtenues à partir des bases de données comme PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) [89].

III.2.7.2.Récepteur

Protéine, généralement située à la surface des cellules, capable de fixer une molécule informative (médiateurs chimiques, neurotransmetteurs, hormones...) et de convertir ce message extracellulaire en signal intracellulaire, entraînant une réponse de la part de la cellule [90].

Les structures 3D que nous utilisons proviennent de la PDB « Protein Data Bank », (en anglais), la plus grande archive de données structurales de macromolécules biologiques, comme les protéines et les acides nucléiques (ARN et ADN) [86].

III.2.8.Utilisations

- ✚ Biologie, pharmacie et médecine.
- ✚ Utilisé pour optimiser la sélectivité d'une molécule entre deux ou plusieurs protéines.
- ✚ Permet de découvrir de nouvelles molécules (par assemblage de deux ou plusieurs molécules) [91].
- ✚ A été appliqué avec succès sur un certain nombre de cibles thérapeutiques (protéines) dont la structure 3D en complexe avec le ligand a été parallèlement déterminé. Actuellement, un bon nombre de médicaments mis sur le marché proviennent d'une conception rationnelle basé sur des stratégies de criblage virtuel [92].

III.3.Logiciels

A l'heure actuelle, il ya nombreux programmes de docking moléculaires (commerciaux ou non) sont disponibles Les plus fréquemment cités sont respectivement : AutoDock GOLD, FlexX, DOCK et ICM.

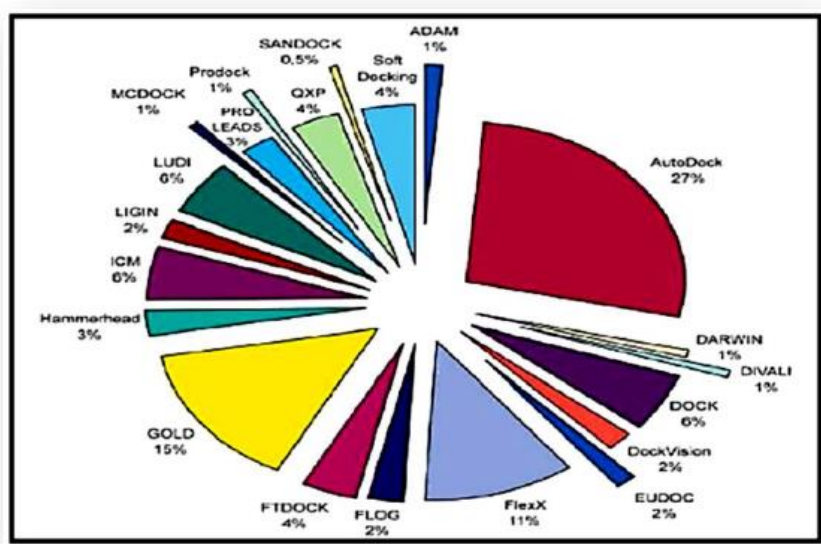


Figure III.06. Comparaison des programmes de docking les plus cités.

III.3.1.AutoDock

La version 4 devrait contenir la flexibilité de chaîne latérale. AutoDock a des pages Web plus instructives que ses concurrents en raison de sa licence académique gratuite[93].

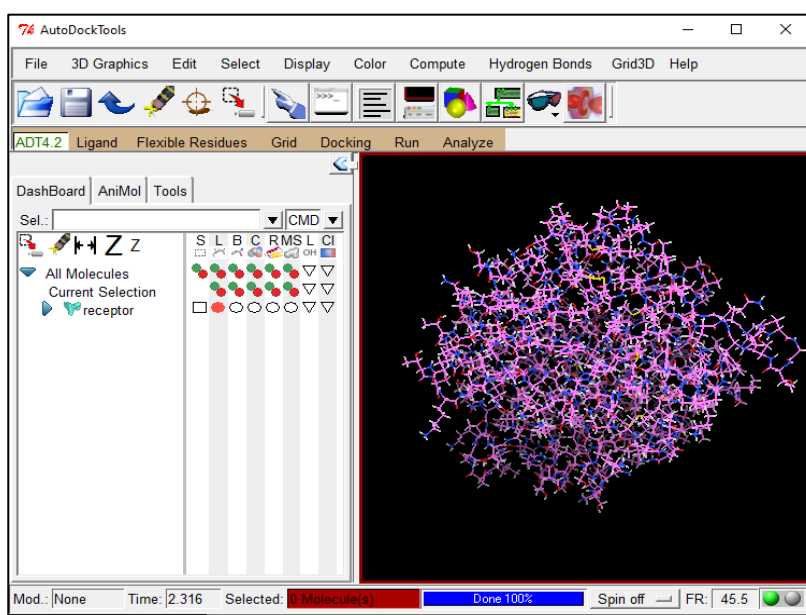


Figure III.07. Modélisation par AutoDock.

III.3.2.DOCK

Le DOCK est l'un des logiciels de docking ligand-protéine les plus anciens et les plus connus. La version initiale des ligands rigides, la flexibilité a été incorporée plus tard par l'intermédiaire de la construction par incrémentation du ligand dans la poche de liaison [94].

III.3.3.GOLD

GOLD a gagné une grande popularité chez les utilisateurs pendant ces dernières années en raison de ses bons résultats dans l'essai impartial. En général il a un bon taux de succès, Cependant il trouve des difficultés dans le traitement des poches liaisons hydrophobes.

Il utilise l'algorithme génétique pour fournir un docking du ligand flexible et une protéine avec des groupes d'hydroxyle flexibles. Autrement dit, la protéine est considérée comme rigide, qui est un avantage quand la poche de liaison contient les acides aminés qui forment des liaisons hydrogène avec le ligand.

GOLD emploie une fonction de score qui est basée sur des conformations favorables trouvées dans la base de données structurale de Cambridge et sur des résultats empiriques des interactions chimiques faibles. Le développement de GOLD est actuellement concentré sur l'amélioration de l'algorithme de calcul et l'ajout d'un support des traitements parallèle [95].

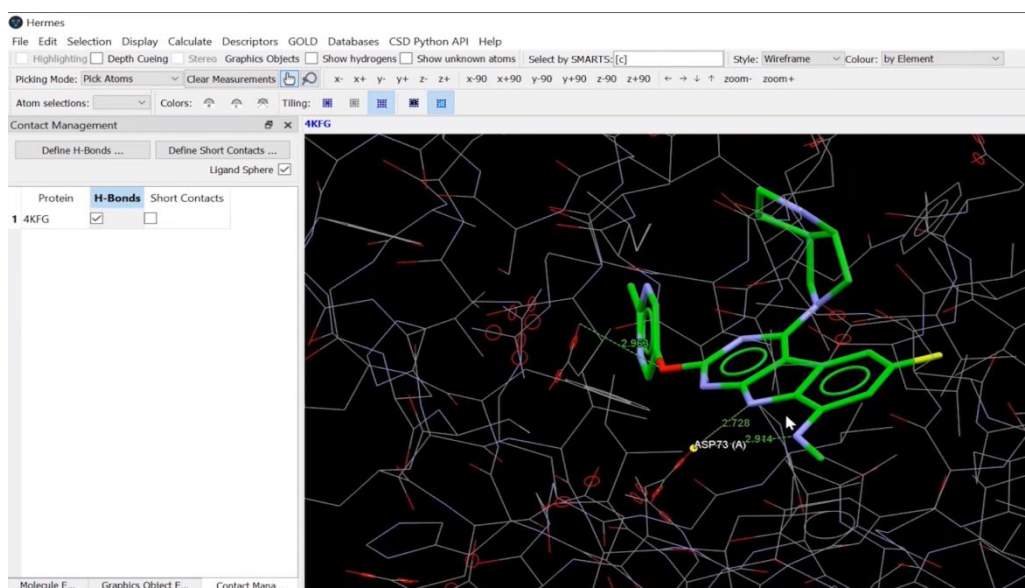


Figure III.08. Docking par Gold.

III.3.4.FlexX

FlexX est un programme informatique permettant de prédire les interactions protéine ligand. Pour une protéine donnée et un ligand, FlexX prédit la géométrie du complexe ainsi qu'une estimation de la force de liaison. Dans cette première version de FlexX, la protéine est supposée être rigide. Ainsi, la protéine doit être donnée dans une conformation semblable à l'état lié. L'accostage d'algorithme dans FlexX fonctionne sans intervention manuelle. Jamais, dans certains cas des informations supplémentaires sur le ligand ou même le complexe sont connues.

FlexX est idéal pour les travaux interactifs sur les complexes protéine-ligand ainsi que pour le dépistage un plus grand ensemble de ligands afin de trouver de nouvelles pistes pour la conception de médicaments [96].

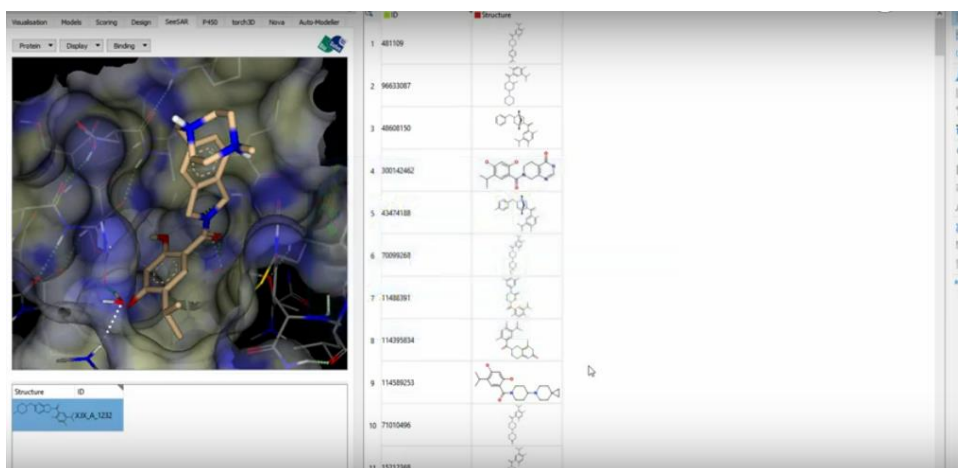


Figure III.09. Lancement de docking par FlexX.

III.3.5.Moe (Molecular Operating Environment)

C'est un package c'est-à-dire un ensemble de plusieurs logiciels destinés à la découverte et à la conception assistée par ordinateur de molécules biologiquement actives. Celui-ci permet d'effectuer plusieurs tâches pendant un temps très réduit. Il permet de dessiner les molécules, de les minimiser pour avoir les meilleures conformations de ces molécules. Il permet également de docker plusieurs ligands rassemblés dans une base de données dans le site actif d'une protéine de manière successive.

MOE présente une forme de docking flexible dans lequel le récepteur et le ligand change de conformation et s'adaptent à l'environnement. Il est également possible de représenter l'enzyme et son ligand Co-cristallisateur [97].

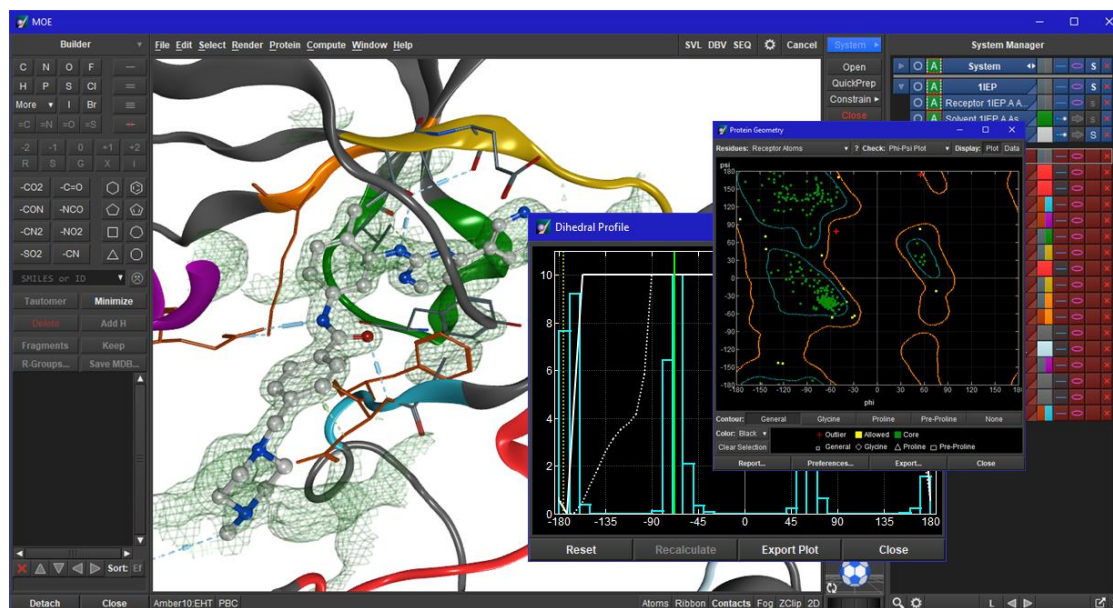


Figure III.10. Interface de MOE.

Tableau III.01. Principaux programmes du docking moléculaire [83].

Nom	Editeur	Site Internet
AutoDock	Scripps	http://www.scripps.edu/mb/alson/doc/autodock/
Dock	UCSF	http://dock.compbio.ucsf.edu/
FlexX	BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/
Fred	OpenEyes	http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html
Glide	Schrodinger	http://www.schrodinger.com/Products/glide.html
Gold	CCDC	http://www.ccdc.com.ac.uk/products/life_sciences/gold/
ICM	Molsoft	http://www.molsoft.com/products.html
LigandFit	Accelrys	http://www.accelrys.com/ceius2/c2ligandfit.html
Surflex	Biopharmics	http://www.biopharmics.com/products.htm

III.4. Les banques de données et les sites internet

III.4.1. PDB

La banque de données protéiques (Protein Data Bank) est la principale source de données de biologie structurale et permet en particulier d'accéder à des structures 3D de protéines d'intérêt pharmaceutique. Ces structures sont principalement déterminées par les deux méthodes la cristallographie à rayons X et la RMN.

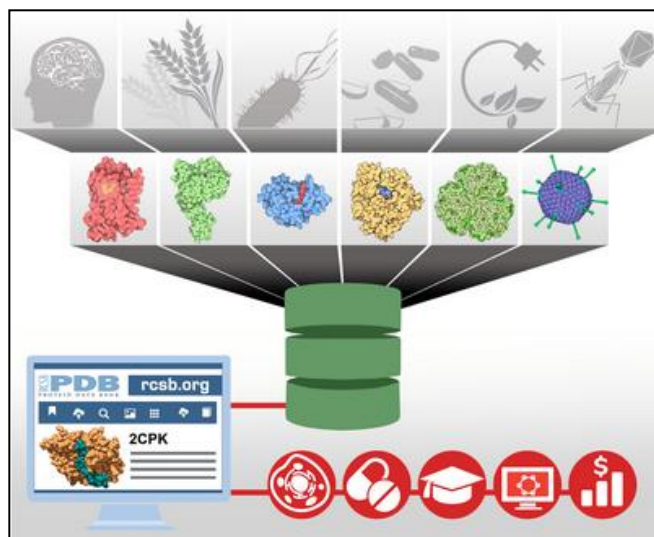


Figure III.11. Percées dans la recherche et l'enseignement scientifiques et biomédicaux.

III.4.1. Les fichiers PDB

Un fichier PDB est un fichier de base de données utilisé par diverses applications, notamment les logiciels Pegasus, Quicken, MS Visual Studio et Palm Pilot. Il stocke les données dans un format structuré et est généralement installé avec l'application correspondante.

Un fichier au format pdb est un fichier texte où chaque colonne possède sa signification : chaque paramètre est positionné de façon immuable. Ainsi, les 6 premières colonnes, c'est-à-dire les 6 premiers caractères pour une ligne donnée, déterminent le champ du fichier. On retrouve par exemple les champs « TITLE_ » (c'est-à-dire le titre de la macromolécule étudiée), « KEYWDS » (les mots-clé de l'entrée), « EXPDTA » qui donne des informations sur la méthode expérimentale employée, « SEQRES » (la séquence de la protéine étudiée), « ATOM__ » ou « HETATM », champs comprenant toutes les informations liées à un atome particulier. Dernier exemple, dans ces derniers champs, le nom de l'atome est décrit par les colonnes 13 à 16 (soit du treizième au seizième caractère de la ligne).

Les lignes « ATOM__ » concernent les acides aminés ou les acides nucléiques, et les lignes « HETATM » sont dédiées aux autres molécules (solvant, substrat, ion, détergent...). Il y a autant de lignes « ATOM__ » et « HETATM » que d'atomes observés par l'expérimentateur, pour une macromolécule ou un complexe donné [98].

ATOM	Amino Acid		Chain name		-----Coordinates-----		
	Element	Sequence Number	X	Y	Z		
1	N	ASP L 1	4.060	7.307	5.186		
2	CA	ASP L 1	4.042	7.776	6.553		
3	C	ASP L 1	2.668	8.426	6.644		
4	O	ASP L 1	1.987	8.438	5.606		
5	CB	ASP L 1	5.090	8.827	6.797		
6	CG	ASP L 1	6.338	8.761	5.929		
7	OD1	ASP L 1	6.576	9.758	5.241		
8	OD2	ASP L 1	7.065	7.759	5.948		

Element position within amino acid

Figure III.12. Format de fichier PDB.

III.4.2. PubChem

C'est une banque de données américaine de molécules chimiques gérée par le NCBI (National Center for Biotechnology Information), branche de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis sous l'autorité de la NIH (National Institute of Health) (Murray, 2001). La PubChem englobe plusieurs millions de composés mis en ligne, gratuitement pour chaque substance une grande quantité de données de divers ordres chimique, biochimique, Pharmacologique, production, toxicologie [99].

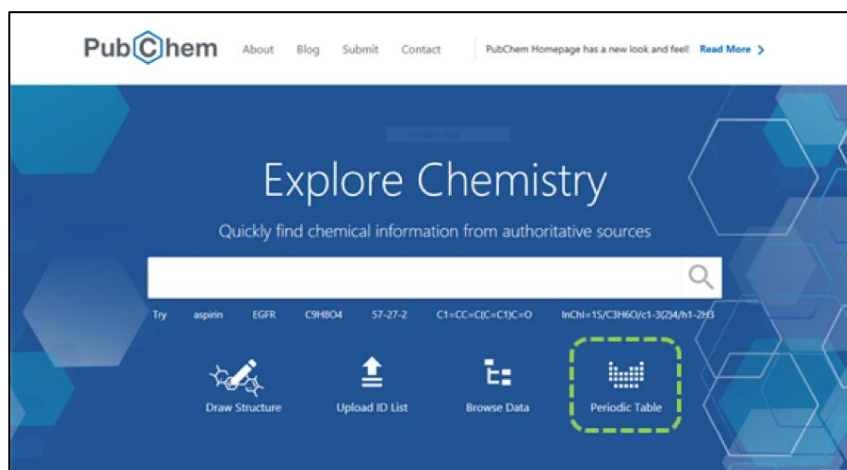


Figure III.13. Interface de PubChem.

III.4.3. Drug Bank

Est un projet scientifique canadien financé par Génome Canada et une base de données regroupant de nombreuses informations biochimiques et pharmacologiques sur les molécules et les médicaments. Il vise à fournir des informations complètes aux chercheurs, chimistes, pharmaciens, médecins et au grand public.

Sa première version est parue en 2006 et était limitée aux médicaments approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) avec leur cible thérapeutique. Dans sa version actuelle (5.0), il contient des informations biochimiques et pharmacologiques sur 8 206 molécules. Il affiche aussi des liens vers d'autres bases de données (DBpedia, KEGG Drug, ChEBI, RxList, Drugs.com...). Son contenu est librement accessible en ligne (<http://www.drugbank.ca>)[88].

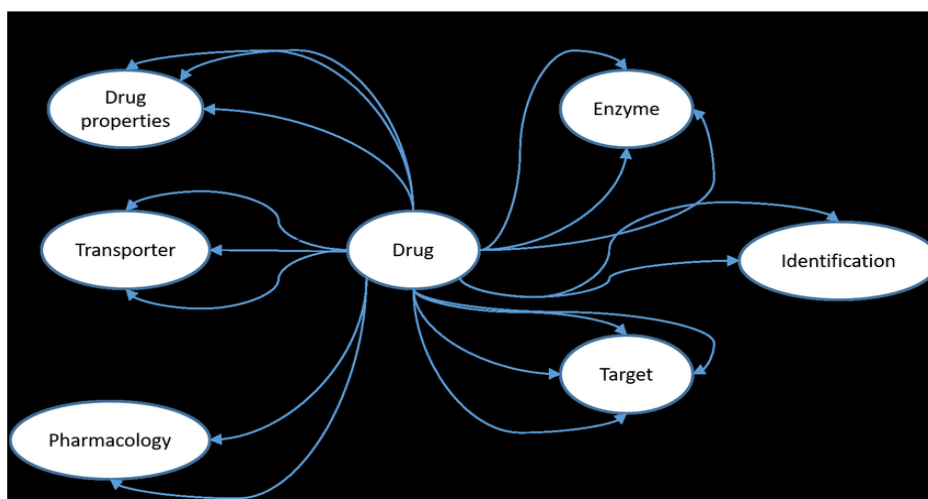


Figure III.14. Représentation schématisée générale de la base de données DrugBank.

III.5. Évaluation de l'activité anti-covid 19 de quelques antiviraux

III.5.1. Méthodologie des calculs

Notre étude portera sur l'interaction entre le site actif de l'enzyme (7tob) main protéase (Mpro) et quelques médicaments à activités antivirales pour former un complexe stable est réalisée à l'aide du logiciel "MOE". Le protocole de calcul est schématisé dans la suivante figure :

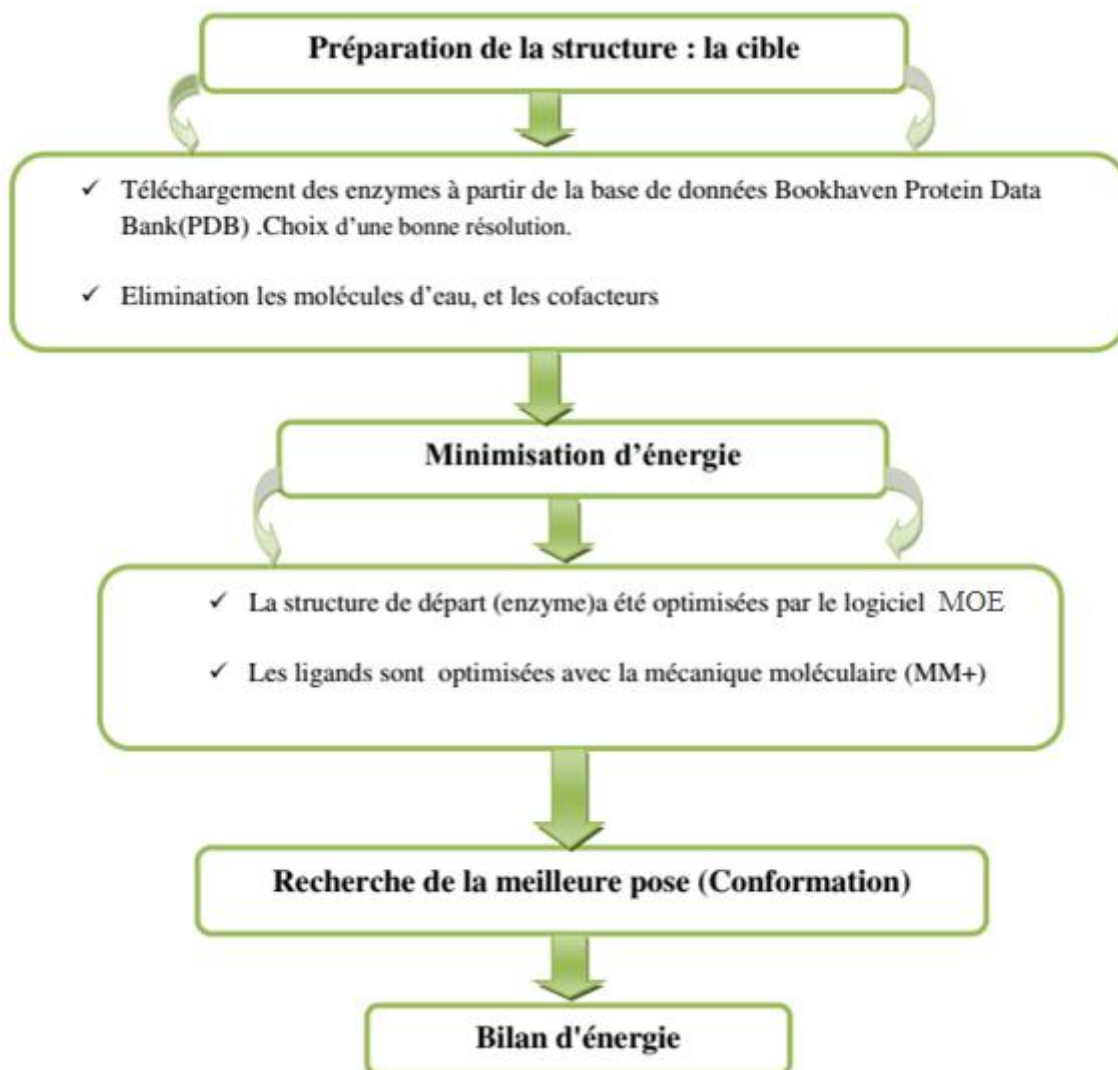


Figure III.15. Protocol de calcul.

III.5.2. Présentation du récepteur sélectionné

Le téléchargement de protéine '7tob' sous forme de complexe a été fait à partir de la base de données Protéine Data Bank (www.rcsb.org/pdb). Notre complexe de code 7tob est cristallisé sous forme de deux chaînes (**Figure III.16**). Avec une résolution 2.05 Å. Ce récepteur est un monomère de protéine avec 306 résidus et 2613 atomes, il est Co-cristallisé avec l'inhibiteur (1S, 2S)-2-({N-[(benzyloxy) carbonyl]-L-leucyl} amino)-1-hydroxy-3-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl] propane-1-sulfonic acide. On a éliminé les molécules d'eau et les cofacteurs pour obtenir un modèle simple de protéine.

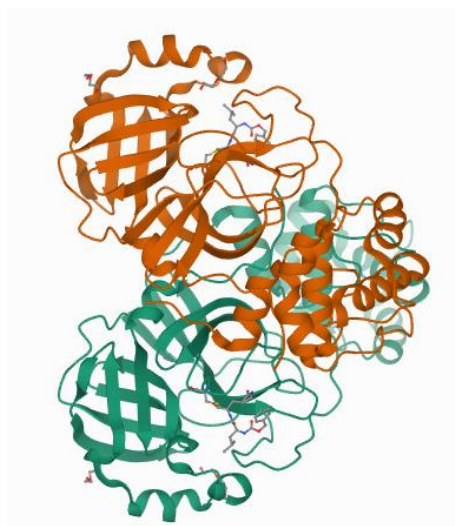


Figure III .16. Structure 3D de la protéine 7tob (variant omicron du Sars-Cov-2).

Les données cristallographiques de la protéine sont données dans le (**Tableau III-02**).

Tableau III.02. Les données cristallographiques de protéine 7tob.

Complexe	Classification	Organisme(s)	Code	Chain	Méthode
SARS-COV-2	Protéine virale / Inhibiteur	Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2	7tob	A et B	X-RAY Diffraction

III.5.3.Présentation des ligands

Les ligands utilisés dans ce travail sont téléchargés sous forme PDB de la banque de donnée PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Nirmatrelvir

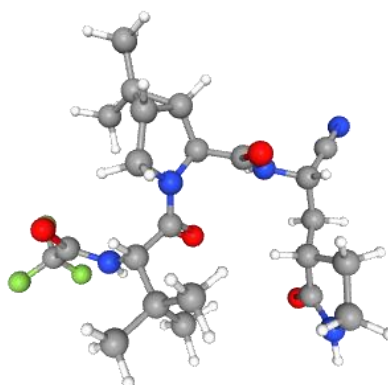


Figure III.17. Structure 3D du Nirmatrelvir.

 **Ritonavir**

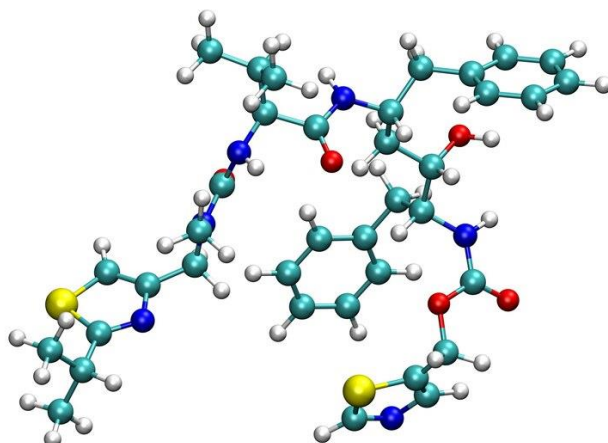


Figure III.18. Structure 3D du Ritonavir.

 **Chloroquine**

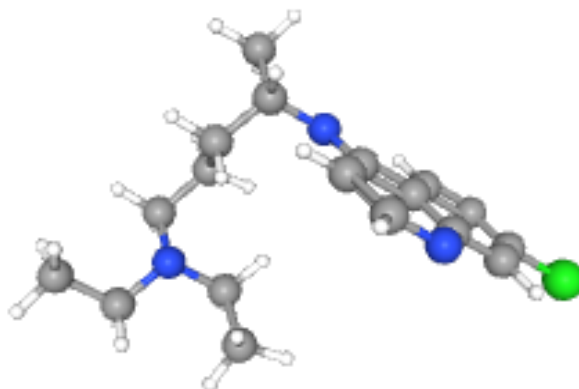


Figure III.19. Structure 3D de la Hydroxychloroquina.

 **Remdesivir**

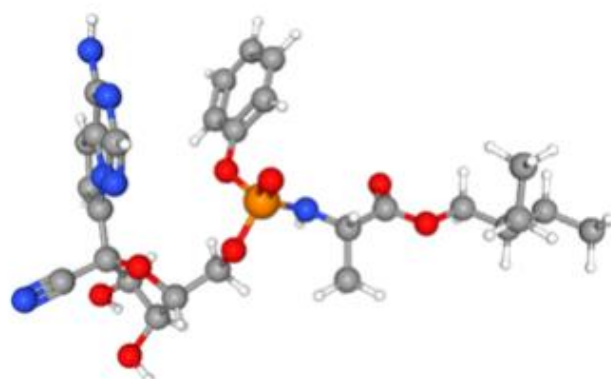


Figure III.20. Structure 3D du Remdesivir.

 Favipiravir

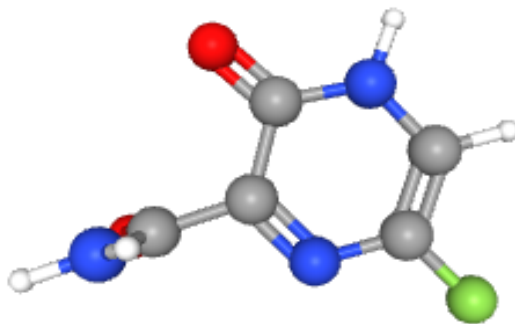


Figure III.21. Structure 3D du Favipiravir.

 Lopinavir

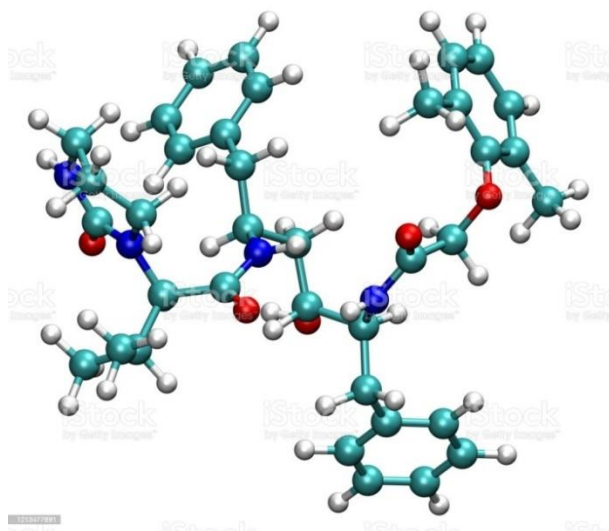
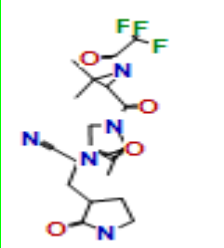
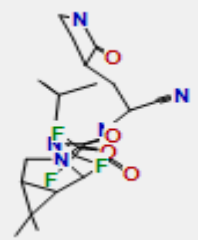
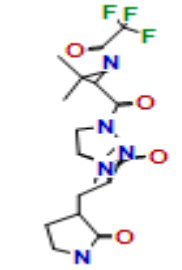
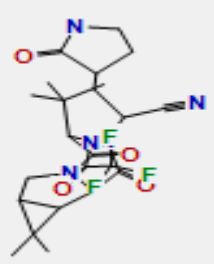
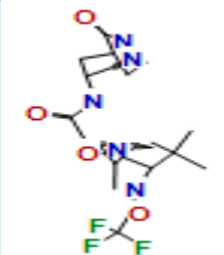


Figure III.22. Structure 3D du Lopinavir.

III.5.4.Résultats des interactions

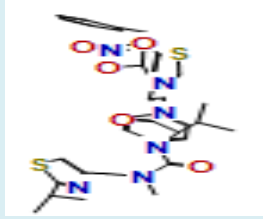
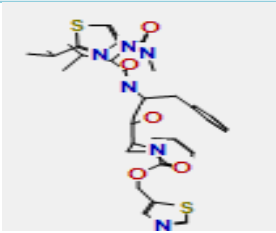
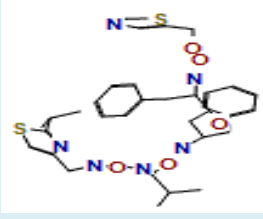
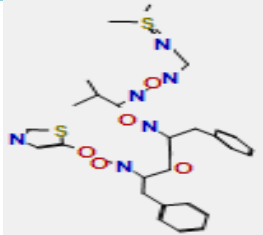
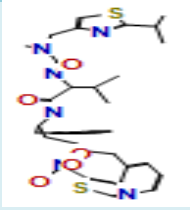
III.5.4.1.Interaction entre le nirmatrelvir et SARS-CoV-19

Tableau III.03. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Nirmatrelvir- SARS-CoV-19.

	Mol	E (kcal/mol)	RMSD
1		-7.9118	1.6156
2		-7.6895	1.5171
3		-7.2998	1.2824
4		-7.1916	2.7166
5		-7.0559	1.1904

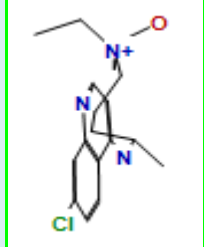
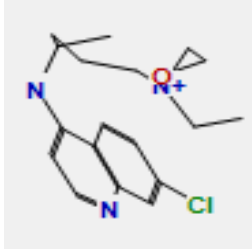
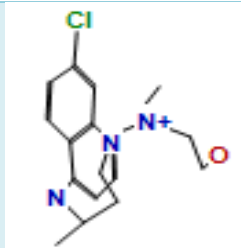
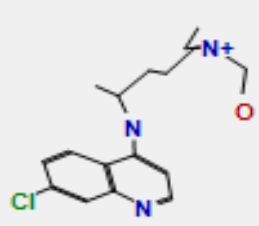
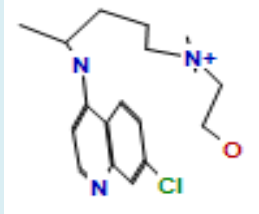
III.5.4.2. Interaction entre Ritonavir et SARS-CoV-19

Tableau III.04. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Ritonavir- SARS-CoV-2.

	Mol	E (kcal/mol)	RMSD
1		-8.5110	3.2495
2		-7.9986	2.7481
3		-7.3799	2.6878
4		-7.2192	2.1778
5		-7.1541	3.4575

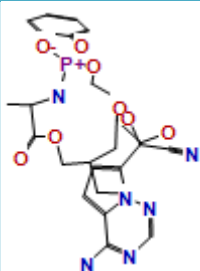
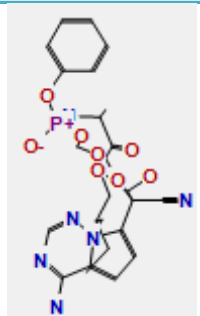
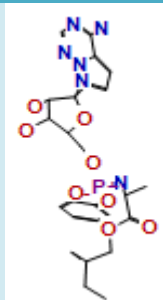
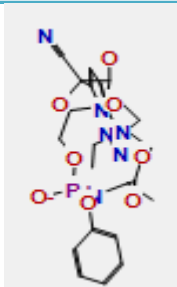
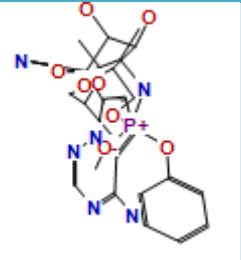
III.5.4.3. Interaction entre chloroquine et SARS-CoV-19

Tableau III.05. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions chloroquine- SARS-CoV-19.

	Mol	E (kcal/mol)	RMSD
1		-6.0938	1.9409
2		-5.9170	2.3351
3		-5.6737	1.8433
4		-5.4865	3.1898
5		-5.4523	1.9059

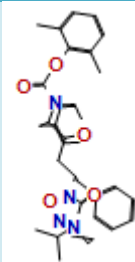
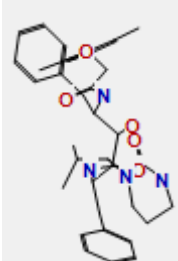
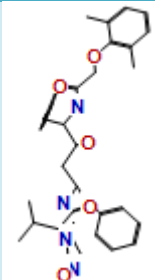
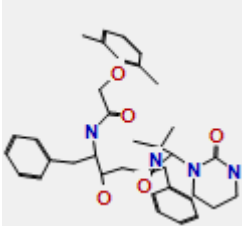
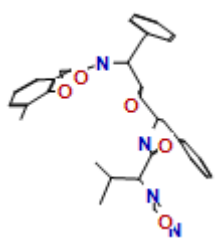
III.5.4.4. Interaction entre Remdisiviret SARS-CoV-19

Tableau III.06. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Remdisivir - SARS-CoV-19.

	Mol	E (kcal/mol)	RMSD
1		-7.7007	1.6114
2		-7.6469	2.4796
3		-6.8796	1.3151
4		-6.6021	2.4953
5		-5.9994	3.0244

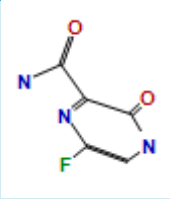
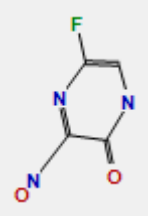
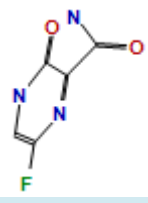
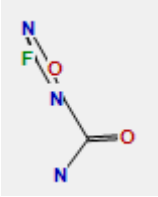
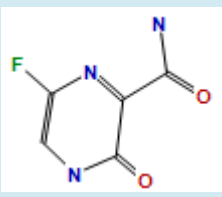
III.5.4.5. Interaction entre Lopinavir et SARS-CoV-19

Tableau III.07. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Lopinavir- SARS-CoV-19.

	Mol	E (kcal/mol)	RMSD
1		-8.7830	2.8951
2		-8.2199	2.4319
3		-8.0512	2.3828
4		-7.1176	2.0644
5		-7.1087	1.3941

III.5.4.6. Interaction entre Favipravir et SARS-CoV-19

Tableau III.08. Les énergies des cinq meilleures poses obtenues pour les interactions Favipravir - SARS-CoV-19.

	Mol	E (kcal/mol)	RMSD
1		-8.2139	3.3465
2		-7.0309	5.9362
3		-6.9585	6.4786
4		-6.8487	6.1381
5		-6.7386	7.3563

III.5.5. Discussion

Dans notre étude l'interaction entre le 7tob et les ligands, s'effectue dans le cas d'un ligand flexibilité protéine cible rigide, Une fois que le complexe ligand-récepteur est formé, celui-ci va adapter la conformation la plus stable, c'est à dire avec le niveau énergétique le plus faible.

Les énergies d'interaction entre le 7tob, et les ligands sont calculées au cours du docking moléculaire sont regroupées dans le (**Tableau III.09**).

Tableau III.09. Les meilleures énergies pour chaque ligand testé.

Ligand	Energie (kcal/mol)	RMSD
Nirmatrelvir	-7.9118	1.61
Ritonavir	-7.99	2.74
Lopinavir	-8.22	2.43
Remdisivir	-7.70	1.61
Favipravir	-8.21	3.34
Chloroquine	-6.0938	1.94

III.5.6. Comparaison des niveaux énergies ligand-récepteur

D'après les résultats obtenus, les ligands : nirmatrelvir-7.91 kcal /mol, ritonavir-7.99kcal/mol, lopionavir -8.21 kcal/mol, remdessivir -7.70 kcal/mol, favipravir -8.21 kcal/mol. Avec une valeur énergétique de -6.04 kcal/mol la chloroquine possèdent la plus petite valeur des énergies par rapport aux autres complexes. Pour le favipinavir, il présent des RMSD plus que 3, ce qui nous a empêché de tenir en considération don cette étude.

III.5.7. Analyse des interactions ligand-récepteur

Le ligand lopinavir forme deux interactions avec les résidus du 7^{to}b pour donner le complexe le plus stable avec une énergie de -8.22 kcal/mol, l'une avec le Pro 168 (cycle aromatique) et l'autre avec le His 164 (l'atome d'azote).

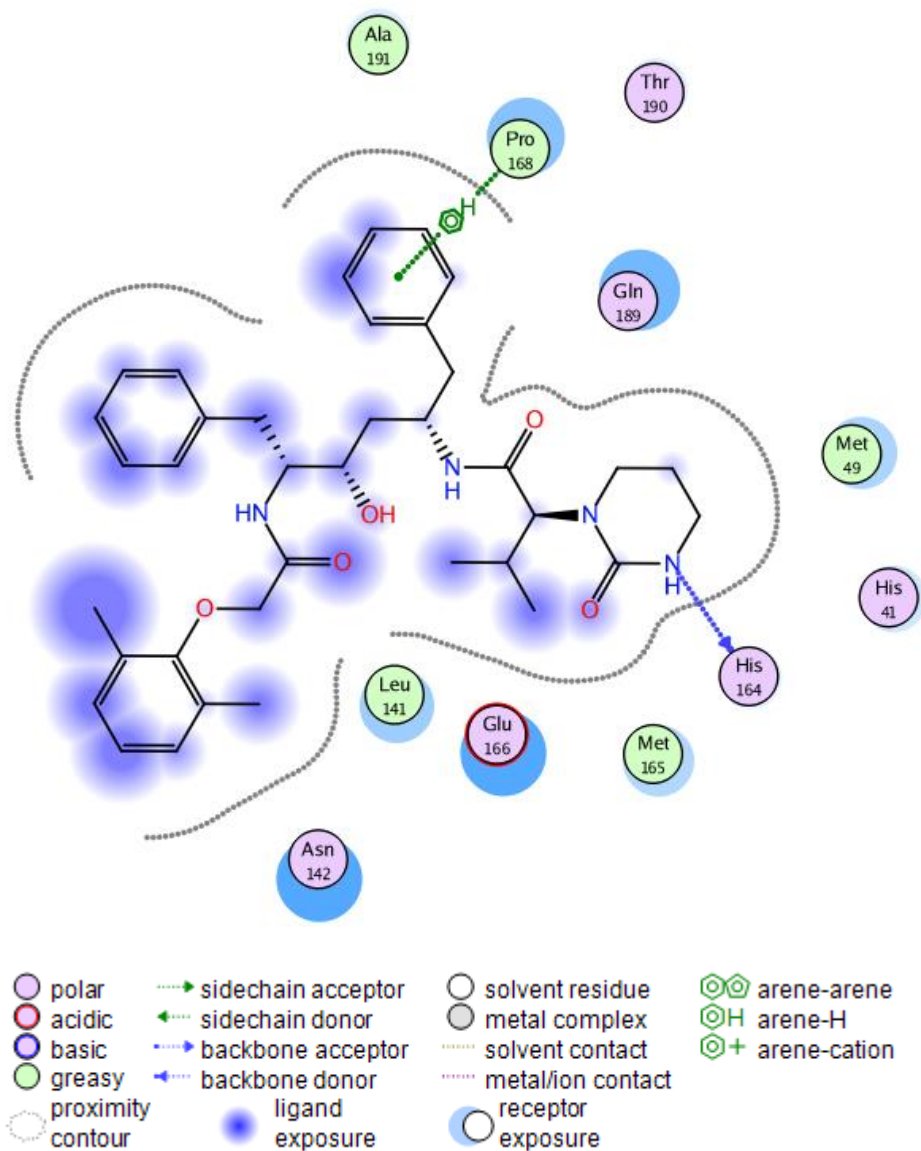


Figure III.23. Les interactions 2D du complexe Lopinavir et le SARS-CoV-19.

Le complexe formé par le ligand nirmatrelevir a une énergie de Score (-7.91 Kcal/mol) et forme deux interactions avec le résidu Glu 166 et les atomes O et N.

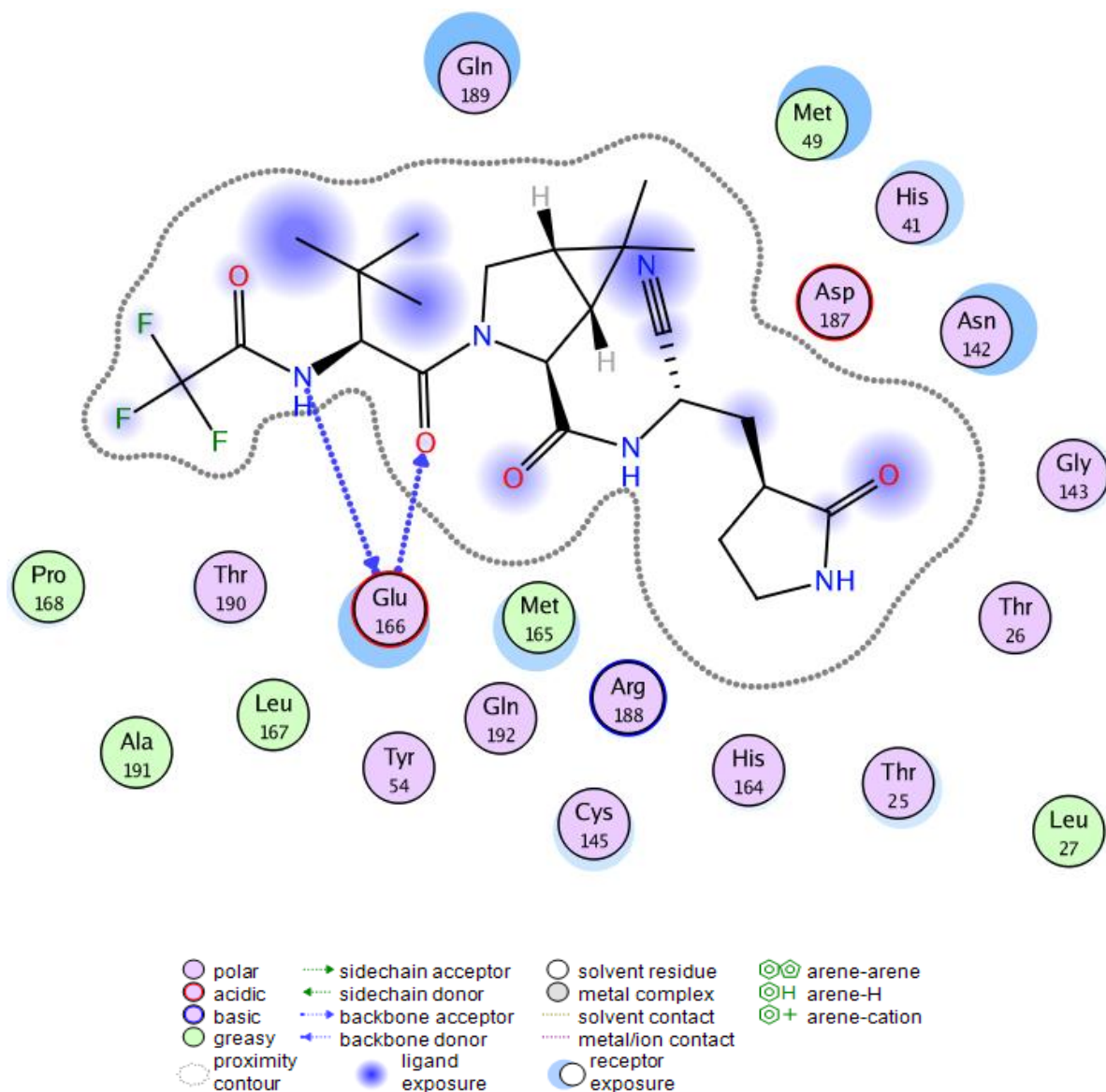


Figure III.24. Les interactions 2D du complexe Nirmatrelvir et le SARS-CoV-19.

Pour le ritonavir, l'atome d'azote agit comme donneur et crée une liaison hydrogène avec Asn 142, ce même résidu réagit avec le cycle thio-azoté, en outre le cycle benzénique forme une autre liaison avec le His 41.

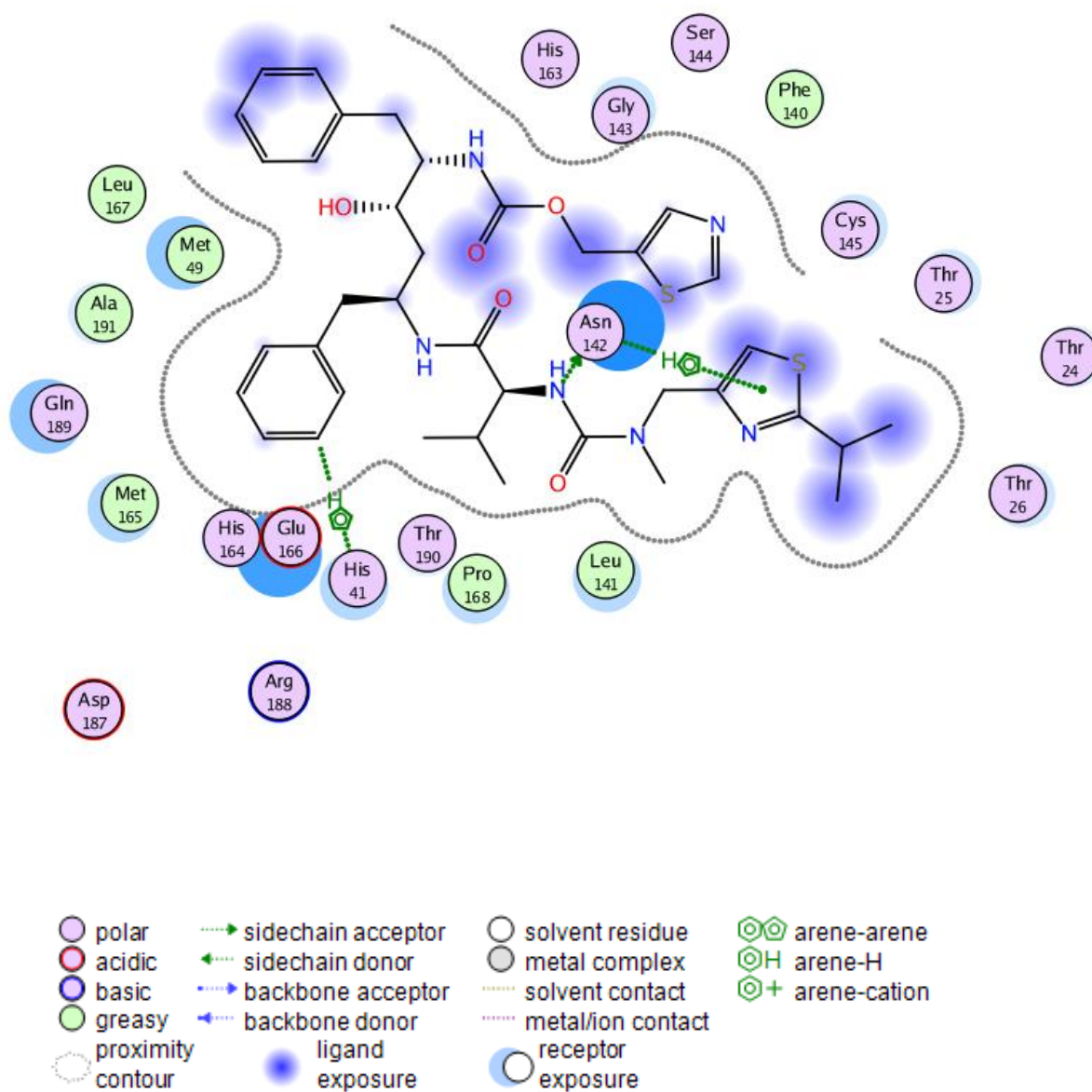


Figure III.25. Les interactions 2D du complexe ritonavir et le SARS-CoV-19.

Pour le ligand Remdesivir, l'atome d'oxygène du groupe (OH) agit comme un donneur et crée une liaison hydrogène avec Glu 166 et crée deux liaisons hydrogène avec le Asn (Figure III.26).

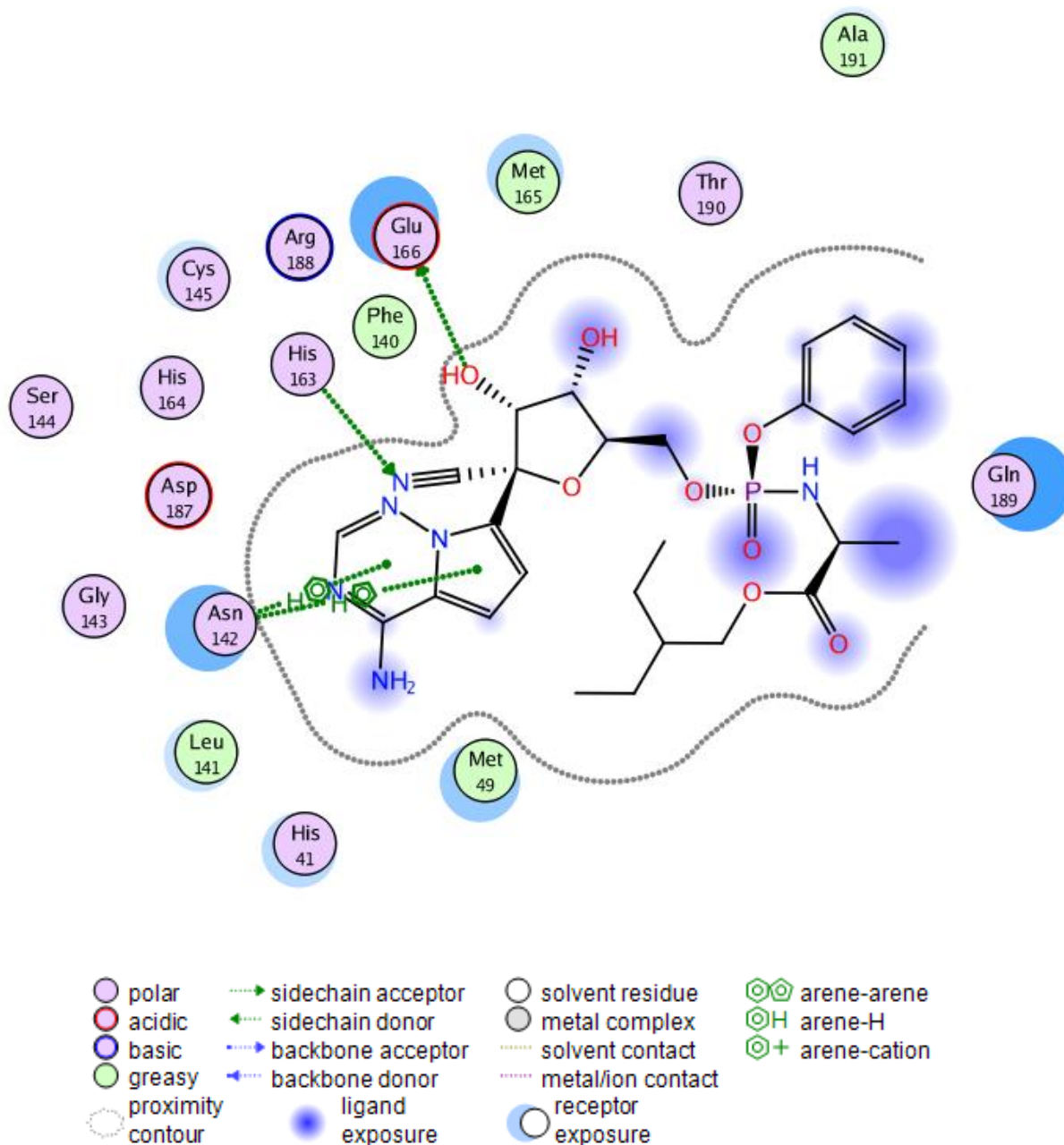


Figure III.26. Les interactions 2D du complexe Remdisivir et le SARS-CoV-19.

Le cycle aromatique et l'atome d'azote de la chloroquine aussi interagit avec le résidu Glu 166.

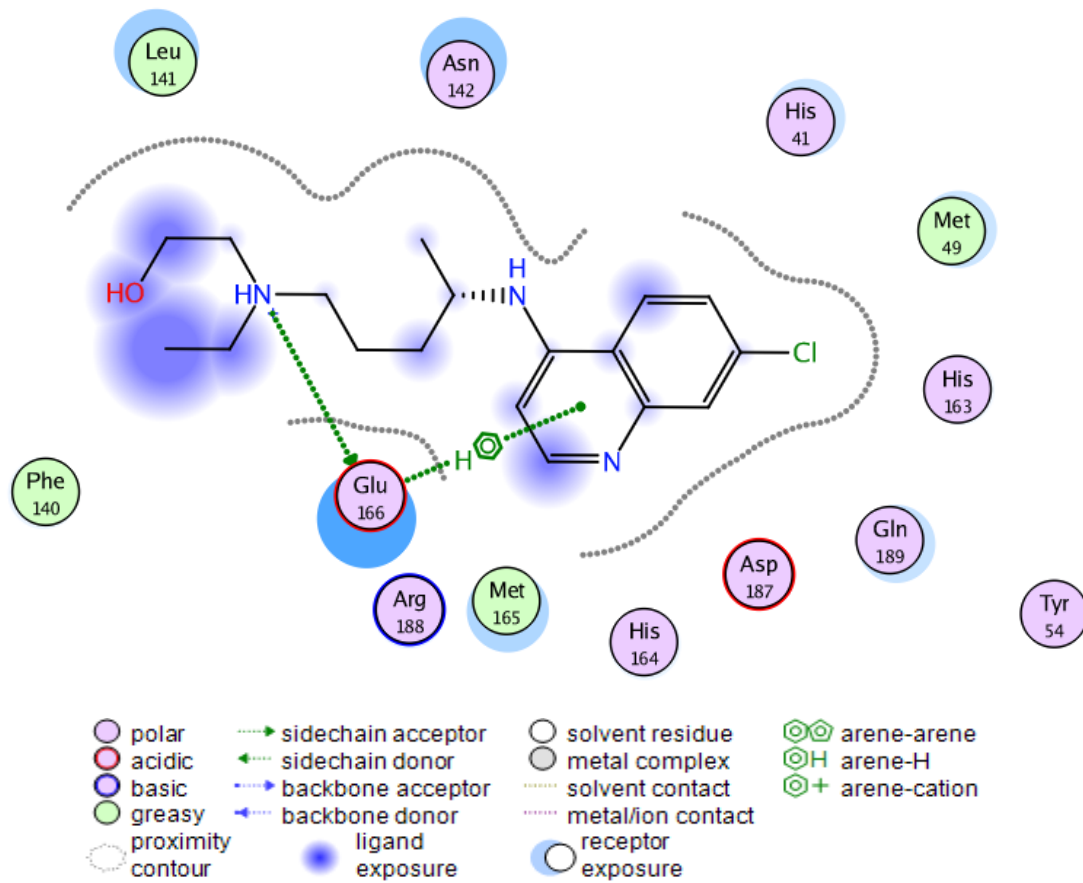


Figure III.27. Les interactions 2D du complexe chloroquine et le SARS-CoV-19.



CONCLUSION GENERALE



Apparues en décembre 2019, les infection COVID-19 se sont rapidement propagées dans le monde créant une nouvelle pandémie, causent principalement des infections respiratoires allant d'un simple rhume à des pneumopathies sévères voire mortelles.

La stratégie la plus rapide pour tenter de trouver des médicaments efficaces contre le COVID-19 est de mener des essais cliniques avec médicaments déjà utilisées contre d'autres maladies, puisque l'on sait comment les administrer et qu'on en connaît les doses efficaces (stratégie de « repositionnement de médicament »).

A ce jour, plusieurs médicaments ont été reconnus comme apportant un certain bénéfice contre le COVID-19. Ces médicaments font partie surtout à la famille des antiviraux.

La modélisation moléculaire permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée.

On a utilisé dans ce travail l'un des programmes de docking et de la modélisation moléculaire : le MOE qui est utilisé en chimie médicinale et comprennent la conception basée sur la structure, les applications biologiques, la modélisation des protéines.....

Dans cette étude, L'amarrage moléculaire effectué nous a permis de voir la capacité de plusieurs ligands à se lier à la 7tob (protéine) du variant omicron du SARS-COV-2.

L'analyse des résultats énergétique et interactions dans les complexes pour les antiviraux sélectionnés montre l'efficacité surtout des deux ligands le nirmatrelvir et le ritonavir, ce qui confirme l'utilisation du Paxlovid® (nirmatrelvir / ritonavir), qui est un traitement antiviral anti-SARS-CoV-2 indiqué dernièrement dans le traitement de la Covid-19.

Le teste de fiabilité de notre docking a été réalisé par le RMSD, Comme perspective, des études de criblage insilico ADMET et multiples docking ou plus pour ces antiviraux et ou autres sont souhaitées.



Références Bibliographiques



- 1- **Maude F&Ariane C**, <https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19carte-dynamique/index.html>, Mise à jour le 16 juin 2022, consulté le : 3/06/2022.
- 2- **Pascale H**, « Endémie : définition et différence avec une pandémie et une épidémie », <<https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=endemie-definition-difference-avec-pandemie-epidemie>>, Publié le : 27 mai 2021, Consulté le : 01/03/2022.
- 3- **Jacqueline R &Lyonel R**, « La peste: définition, symptômes et traitement », <https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1599_peste.htm>, Mis à jour le 11/08/2020, Consulté le : 01/03/2022.
- 4- **Larry M. &Vazquez-Pertejo M**, « Peste et autres infections à Yersinia », <<https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bacilles-gramn%C3%A9gatifs/peste-et-autres-infections-%C3%A0-yersinia>>, Consulté le : 01/03/2022.
- 5- **Brenda L**, « Variole », <<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/infections/poxvirus/varirole>>, Publié : 2020, Consulté le : 02/03/2022.
- 6- **Deluzarche C**, « Les grandes pandémies qui ont marqué l'histoire », <<https://www.futura-sciences.com/sciences/question-sreponses/histoire-grandes-pandemies-ont-marque-histoire-13440/>>, Publié le : 21/10/2021, Consulté le : 02/03/2022.
- 7- **Corniou M**, « Grippe espagnole: la grande tueuse », <<https://www.quebecscienceqc.ca/sante/grippe-espagnole-la-grandetueuse/#:~:text=La%20grippe%20espagnole%20joue%20sur,de%20complications%20cardiaques%20ou%20digestives/>>, Publié le : 08-09-2015, Consulté le : 02/03/2022.
- 8- **Sautreuil P**, « Coronavirus : mais au fait, c'était quoi le Sras ? », <<https://www.lefigaro.fr/sciences/coronavirus-mais-au-fait-c-etait-quoi-le-sras-20200125>>, Mis à jour le 27/01/2020, Consulté le : 03/03/2022.
- 9- **CCHST**, « Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) », <<https://www.cchst.ca/oshanswers/diseases/sars.html>>, Mis à jour le 1 /11/2017, Consulté le : 03/03/2022.
- 10- **L'Institut Pasteur**, « Mers-cov », <<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mers-cov>>, Mis à jour le 16 /09/2019, Consulté le : 03/03/2022.
- 11- **Léa G**, « Virus Ebola », <<https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-virales/virus-ebola/>>, Publié le 22 /03/2019, Consulté le : 03/03/2022.

- 12- Charline D**, « coronavirus », <<https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-virales/coronavirus/>>, Publié le : 07/04/2020, Consulté le : 04/03/2022.
- 13- Claude H**, « COVID-19, un nouveau nom, évolution de l'épidémie », <<https://www.mesvaccins.net/web/news/15181-covid-19-un-nouveau-nom-evolution-de-l-epidemie-le-13-fevrier-2020>>, Mis à jour le : 04/03/2020, Consulté le : 04/03/2022.
- 14- « Covid-19 Statistiques mondiales »**, <<https://covid-19-stats.info/fr>>, Consulté le : 04/03/2020.
- 15- Ministère de la santé**, « Coronavirus nombre de cas en Algérie », <<https://www.coronavirus-statistiques.com/stats-pays/coronavirus-nombre-de-cas-en-algerie/>>, Consulté le : 05/03/2022.
- 16- Gouvernement**, « Comprendre le Covid-19 », <<https://www.gouvernement.fr/information/coronavirus/comprendre-la-covid-19>>, Mis à jour le 10/11/2021, Consulté le : 05/03/2022.
- 17- Internmed A**, « Formation sur la vaccination contre la Covid », Publié en : 2020.
- 18- « COVID-19-global-faith-community-leaders_french »**, Consulté à l'adresse : <www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/COVID-19-global-faith-community-leaders_french.pdf>, Consulté le : 05/03/2022.
- 19- Institut Pasteur**, « Maladie covid 19 nouveau coronavirus », <<https://www.pasteur.fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>>, Consulté le : 05/03/2022.
- 20- Institut de pasteur**, « 2020 Les tests pour le diagnostic des infections par le sars-cov2 », <<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/tests-diagnostic-infection-sars-cov-2>>, Mise à jour le : 10/12/2020, Consulté le : 06/03/2022.
- 21- Revue francophone des laboratoires**, <www.chu-mustapha.dz/wp-content/uploads/2021/02/3-Module-3-1Maladie-COVID-adultes.pdf>, Publié en : 11/ 2020.
- 22- HAS**, « Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 », Publié en : 11/2020.
- 23- Bruno L & Nathan P**, « Coronavirus et Covid-19 », <<https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>>, Consulté le : 06/03/2022.

- 24- Dylan J& Jean D**, « Les coronavirus, ennemis incertains», <https://www.medicinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/06/msc200147/F3.html>, Publié : 2020, Consulté le : 07/03/2022.
- 25- Blaize A**, « C'est Quoi Un Coronavirus : Origine, Nom, Mutation, Symptômes », <<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2607859-definition-signification-famille-coronavirus-origine-nom-virus-symptome-incubation>>, Mis à jour:10/03/2022. Consulté le : 10/03/2022.
- 26- Nahon M**, « COVID-19 : mise au point », <<https://urgences-serveur.fr/covid-19-mise-au-point.html>>, Consulté le : 11/03/2022.
- 27- Gillet E**, « Vaccination : un pour tous, tous pour un », <<http://emiliegillet.fr/la-vaccination/>>, Consulté le : 15/03/2022.
- 28- OMS**, « Les différents types de vaccins contre la COVID-19 », <<https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>>, Consulté le : 15/03/2022.
- 29- Soyez N**, « Coronavirus : quels sont les différents vaccins administrés dans le monde? », <<https://information.tv5monde.com/info/quels-sont-les-differents-vaccins-administres-dans-le-monde-390154>>, Publié le 03/01/ 2021, Consulté le: 20/03/2022.
- 30- Fleitour G & Cottineau J**, « Comment Pfizer produit son vaccin anti-Covid-19 », <<https://www.usinenouvelle.com/article/video-voici-comment-pfizer-produit-son-vaccin-anti-covid-19.N1084589>>, Publié le 21/04/2021, Consulté le : 20/03/2022.
- 31- Gravel P**, « Des défis pour maintenir les vaccins contre la Covid-19 à bonne température », <<https://www.ledevoir.com/societe/science/589884/coronavirus-des-defis-pour-main-tenir-les-vaccins-contre-la-covid-19-a-bonne-temperature>>, Publié le : 17/11/ 2020, Consulté le : 22/03/2022.
- 32- Robin C**, « L'ARN réduit le risque d'effets secondaires », <<https://www.capital.fr/economie-politique/pfizer-moderna-les-avantages-et-inconvenients-des-nouveaux-vaccins-arn-1387815>>, Mis à jour le 07/04/2021 à 8h26.Consulté le : 22/03/2022.
- 33- Beliaeff L**, « DecryptageCovid 19 : quels sont les avantages et inconvénients des vaccins bientôt disponibles ? », <<https://france3-regions.francetvinfo.fr/provence-alpes-cote-d-azur/decryptage-covid-19-quels-sont-avantages-inconvenients-vaccins-bientot-disponibles-1901668.html>>, Publié le : 7/12/2020, Consulté le : 01/04/2022.
- 34- Ema**, «INN-COVID-19 mrna Vaccine (nucleoside modified) »,

- 35-** « COVID-19 Vaccine Moderna dispersion injectable », <www.afmps.be/sites/default/files/543711-2021.01.06_Notice_FR.pdf >.
- 36-** Has Sante « stratégie de vaccination contre la Covid-19 has haute autorité de santé », <https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340479/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-scenarios-possibles-a-l-automne-2022>, Consulté le : 23/03/2022.
- 37- Linternaute**, « Vaccin Moderna : efficacité, effets secondaires Les dernières infos, La Rédaction », <<https://www.linternaute.com/actualite/guide-vie-quotidienne/2526578-vaccin-moderna-efficacite-effets-secondaires-les-dernieres-infos>>.Consulté le : 24/03/2022.
- 38- Falgarone Z**, « Effets secondaires du vaccin Covid-19 : quels sont-ils ? », <<https://www.qare.fr/sante/vaccin/covid/effet-secondaire/>>, Mis à jour le : 30/08/2021, Consulté le : 24/03/2022.
- 39- Info du jour**, « Y a-t-il un lien entre la variole du singe et le vaccin AstraZeneca ? », <<https://infodujour.fr/sante/58074-y-a-t-il-un-lien-entre-la-variole-du-singe-et-le-vaccin-astrazeneca> >, Consulté le : 25/03/2022.
- 40- Ema**, « Covide-19 astraZeneca», <<https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vaxzevria-previously>>, Mis à jour le : 21/04/2021, Consulté le : 25/03/2022.
- 41- Tenrés**, « Prix, conservation, efficacité... L'article pour tout connaître des différents vaccins », <<https://www.lefigaro.fr/sciences/prix-conservation-efficacite-l-article-pourtout-connaître-des-différents-vaccins-20210121>>, Mis à jour le 21/01/2021, Consulté le : 24/03/2022.
- 42- Laboratoire : AstraZeneca-University of Oxford**, « Vaxzevria», <<https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/650-vaxzevria-covid-19-vaccine-astrazeneca>>, Mise à jour le 10/03/2022, Consulté le : 26/03/2022.
- 43- Priam E**, « vaccin Janssen (Johnson & Johnson) : effets secondaires, variant Delta, myélite transverse », <<https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/vaccin-johnson-covid-19> >, Mis à jour le 12/11/2021, Consulté le : 26/03/2022.
- 44- Brosseau F**, « vaccin Janssen : comment ça marche, efficacité, pour qui », <<https://www.science-et-vie.com/corps-et-sante/vaccin-janssen-comment-ca-marche-efficacite-pour-qui-69963.html>>, Publié le 12 avril 2021, Consulté le : 27/03/2022.
- 45- Dupont-Besnard M**, « 5 questions sur le vaccin de Janssen (Johnson & Johnson) une dose. », <<https://www.numerama.com/sciences/692347-5-questions-sur-le-vaccin-de-janssen-johnson-johnson-a-une-dose.html>>, Publié le 20/04/2020, Consulté le : 27/03/2022.

- 46- Capital**, « Covid-19 : 5 choses à savoir sur le vaccin Johnson & Johnson », <[https:// www.capital.fr/entreprises-marches/covid-19-5-choses-a-savoir-sur-le-vaccin-johnson-johnson-1396652](https://www.capital.fr/entreprises-marches/covid-19-5-choses-a-savoir-sur-le-vaccin-johnson-johnson-1396652) >, Mis à jour le : 11/03/2021, Consulté le : 27/03/2022.
- 47- Janssen I**, « Janssencovid-19 vaccine », <www.janssen.com/canadafr/media >, publié le : 2/2021, Consulté le : 28/03/2022.
- 48- Bayard**, « SpoutnikV », <<https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/spoutnik-vvaccin-russe-covid-russie3/2022>. >, Consulté le : 28/03/2022.
- 49-** « À propos de sputnik v », <<https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>>, Consulté le : 28/03/2022.
- 50- Efurgenes**, « Vaccins COVID-19 mode d'emploi et précautions », <<http://www.Efurgenes.net/covid-19/226-vaccine2021.html> >, Publié en : 2021, Consulté le : 29/03/2022.
- 51- Korsia-MeffreS**, « Vaccin Gam-COVID-Vac (Sputnik V) », <<https://www.vidal.fr/actualites/26583-vaccin-gam-covid-vac-sputnik-v-plus-efficace-que-les-autres-vaccins-a-adenovirus-recombinant.html>>, publié le 04/02/2021, Consulté le : 29/03/2022.
- 52-** Direction générale de la prévention et de la promotion de la sante, « déroulement de la santé de seance de vaccination. », publié le : 01/ 2021.
- 53- Giorgetta J**, « Vaccins chinois du Covid : nom, efficacité, composition », <<https://sante.Journaledesfemmes.fr/fiches-maladies/2697769-vaccin-chinois-covid-nom-coronovac-sinopharm-sinovac-principe-efficacite-effets-secondaires-france/>>, Consulté le : 30/03/2022.
- 54- Joaquin S**, « Covid-19 : quatre questions sur le vaccin chinois Sinovac, homologué », <https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/covid-19-quatre-questions-surlevaccin-chinois-sinovac-examine-par-l-union-europeenne_2150165.html>, Mis à jour le : 06/2021, Consulté le : 01/04/2022.
- 55-** « Pandémie grippale Les antiviraux », <[http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Dossier/Pandemie-grippale/Les-antiviraux/\(offset\)/1](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Dossier/Pandemie-grippale/Les-antiviraux/(offset)/1)>, Consulté le : 02/04/2022.
- 56- Auteurs spécialisés ooreka**, « Antiviral », <<https://medicament.ooreka.fr/astuce/voir/587965/antiviral>>, Consulté le : 02/04/2022.
- 57- Brandon T**, « Médicaments utilisés durant la covid19: Révision clinique », <[https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7963008/pdf/067e69.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7963008/pdf/067e69.pdf)>, Publie le:02/04/2022.
- 58- Vidal**, « Substance active chloroquine », <<https://www.vidal.fr/medicaments/substances-chloroquine-6727.html>>, Mise à jour : 16/01/2013, Consulté le : 02/04/2022.

- 59- Général T**, « Hydroxychloroquine, chloroquine et covid-19 : 12 questions pour tout savoir », < <https://www.santemagazine.fr/traitement/medicaments/hydroxychloroquine-chloroquine-et-covid-19-12-questions-pour-tout-savoir-433196>>, publié le 31/03/ 2020, Consulté le : 02/04/2022.
- 60- Antibio M**, « Azithromycine », < <https://www.sante.fr/azithromycine> >, Publié le : 04/03/2022, Consulté le : 03/04/2022.
- 61- Blaize A**, « Azithromycine : prix, Covid, pour quelles maladies ? », < <https://sante.Journaledesfemmes.fr/fiches-maladies/2631581-azithromycine-antibiotique-covid-efficacite-effets-secondaires-posologie-prix-indication/>>, Mis à jour le 01/22, Consulté le : 03/04/2022.
- 62- Raoult P**, « coronavirus : le traitement à la #chloroquine réduit la charge virale à 6 jours pour 75 % des patients selon le Pr Raoult », < <https://www.caducee.net/actualite-medicale/14783/coronavirus-le-traitement-a-la-chloroquine-reduit-la-charge-virale-a-6-jours-pour-75-des-patients-selon-le-pr-raoult.html>>, Consulté le : 03/04/2022.
- 63- HCSP**, « Utilisation de la dexaméthasone et d'autres corticoïdes dans le Covid 19 », <<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=935> >, Publié le 19/10/2020, Consulté le : 04/04/2022.
- 64- BBC**, « Coronavirus : Qu'est-ce que la dexaméthasone et comment fonctionne-t-elle ? », <<https://www.bbc.com/afrique/monde-53092790> >. Publié 18 /06/2020, Consulté le : 04/04/2022.
- 65- Françoise B & Darmian J**, « L'utilisation du molnupiravir dans le traitement de la COVID-19 », Mise à jour le : 01/2022.
- 66- Cagan A**, « Molnupiravir : pourquoi ce traitement contre le Covid-19 a été refusé par la Haute Autorité de Santé », <https://www.numerama.com/sciences/788129-molnupiravir-pourquoi-ce-traitement-contre-le-covid-19-a-ete-refuse-par-la-haute-autorite-de-sante.html>>, Publié le 11/12/ 2021.
- 67- Apolline H**, « Molnupiravir : l'OMS donne son feu vert à la pilule anti-Covid de Merck », < <https://www.topsante.com/medecine/maladies-infectieuses/zonoses/molnupiravir-pilule-anti-covid-640421>>, Publié le : 03/03/2020, Consulté le : 05/04/2022.
- 68- Pfizer Canada SRI**, « Praxlovidmc », Mise à jour le : 17/01/2022.
- 69- Mastrandreas S**, « Covid : 4 choses à savoir sur Paxlovid, la pilule de Pfizer », < <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/covid-5-choses-a-savoir-sur-paxlovid-la-pilule-de-pfizer-disponible-ce-vendredi-1384385>>, Mis à jour le 3/02/2022, Consulté le : 05/04/2022.

- 70- Chaignon A**, « Paxlovid : le médicament anti-Covid de Pfizer a de nombreux effets indésirables », < <https://www.humanite.fr/societe/covid-19/paxlovid-le-medicament-anti-covid-de-pfizer-de-nombreux-effets-indesirables-735598>>, Publié le : 01/2022, Consulté le : 06/04/2022.
- 71- Wang M**, « Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro », Puliéen: 2020.
- 72- Gilead Sciences Canada**, « VEKLURY (remdésivir) – Poudre pour solution pour perfusion », États-Unis, Publié le : 21/01/2022.
- 73- Vincent Rd**, « Ce que le remdesivir ? est-il efficace pour traiter la covid-19 ? », < <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1315-163-qu-est-ce-que-le-remdesivir-est-il-est-efficace-pour-traiter-le-covid-19>>, Mise à jour le : 27/09/2021, Consulté le : 06/04/2022.
- 74- Claude, Be** « Remdesivir 100mg sol à diluer fl 1 », <[https://www.santemagazine.fr /medicament/remdesivir-100mg-sol-a-diluer-fl-1-860762](https://www.santemagazine.fr/medicament/remdesivir-100mg-sol-a-diluer-fl-1-860762) >, Mise à jour le : 07/06/2021, Consulté le : 06/04/2022.
- 75- Précision médecine**, « C'est quoi la modélisation moléculaire? », <<https://www.precisionmed.ch/cest-quoi-la-modelisation-moleculaire/>>, Consulté le : 01/04/2022.
- 76- « Modélisation moléculaire »**, <<https://www.arronax-nantes.fr/chimie-etradiopharmacie/thematique/theme-1>>, Consulté le : 07/04/2022.
- 77- Debord J**, « Introduction à la modélisation moléculaire», 2004.
- 78- Calabrese B**, « Molecular Modelling », <<https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/molecular-modelling#:~:text=The%20applicationi>>, Consulté le: 07/04/2022.
- 79- Wikipedia**, « Molecular modeling», <https://en.wikipedia.org/wiki/Molecular_modeling#cite_note-4>, Consulté le: 07/04/2022.
- 80- Dammene A**, «Etude de la structure électroniques et des propriétés spectroscopiques d'une série de complexes de métaux de transition», Mémoire de master, Université Mohamed Khider de Biskra, Algérie, 26 Juin 2019.
- 81- Mezhoud K**, « Docking principes et méthodes », 01/2010.
- 82- GhadhabEl-hadj T & Soufi M**, « Application du docking moléculaire par Surflex pour la mise en évidence des nouveaux inhibiteurs de la kinase dépendante de la cycline 2 (CDK2) », Mémoire de master, Université des frères mentouri Constantine 1, 13/09 /2020

- 83- Tifourak D**, « Etude par Docking Moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse », Mémoire de master, Université 1945 Guelma, Algérie, 06/2019.
- 84- Louacheni F**, « Développement d'un portail web pour le criblage virtuel sur la grille de calcul », Mémoire de master, Institut de la Francophonie pour l'Informatique, 20/11/2014.
- 85- Chevrollier N**, « Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin», Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, 9 mai 2019.
- 86- Ben Fredj A & Lachache S**, « Etude 3DQSAR, Docking moléculaire et criblage admet pour des inhibiteurs potentiels de la Cathepsine B», Thèse de master, Université Mohamed Boudiaf, Algérie, M'Sila, 2021.
- 87- Sellam**, « Interaction ligand – récepteur », Faculté de Médecine d'Oran.
- 88- Cossin S**, « Interactions médicamenteuses, données liées et applications », thèse de doctorat, Université de bordeaux, France, 2016.
- 89- El Hadj said k**, « Contribution à l'étude de l'inhibition d'enzyme par des Tripodes pyrazoliques par modélisation moléculaire », Mémoire de master, Université de tlemcen, Algérie, 15/10/2016.
- 90- Psychomédia**, « Définition: Récepteur », <<http://www.psychomedia.qc.ca/lexique/definition/recepteur>>, Publié le : 11/04/2014, Consulté le: 15/04/2022.
- 91- Grosdidier A**, « Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. », Thèse de doctorat en pharmacie, Université joseph fourier, 2007.
- 92- Judith. k**, « Drug desing in silico criblage virtuel de protéines a viseetherapeutique», Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, 2011.
- 93- Morris G. M & Goodsell D. S. & Hallidayr S**, « Automated docking using a lamarkian genetic aAlgorithm and an empirical binding free energy function», Institute The Scripps Research, California, 24 June 1998.
- 94- Ewing T & Makino S & Skillman A & Kuntz i**, « DOCK 4.0: Search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases», 2001.
- 95- Jones G & Willett P & Glen r & Leach R & Taylor R**, « Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. », 1997.
- 96- Boudjizza M & Regad A**, « Etude comparative de l'efficacité de deux programmes de docking et application à l'inhibition de la MOAB », Mémoire de master, Université des frères mentouri Constantine 1, 2018-2019.

- 97- Groupe Montréal**, « Molecular Operating Environment (MOE) Chemical Computing Quebec », <<https://www.chemcomp.com/Products.htm>>, Consulté le: 24/04/2021.
- 98- Techno science**, « Protein Data Bank - définition et explications», <<https://www.Techno-science.net/glossaire-definition/Protein-Data-Bank.html>>, Consulté le : 24/04/2021.
- 99- Chabbi A et Nabti A**, « Etude in silico de l'effet inhibiteur potentiel d'un groupe de flavonoïdes contre la chitinase fongique, Phytopathologie et phyto pharmacie », Mémoire de master, Université 8 Mai 1945 Guelma, 2017.

ملخص:

كوفيد-19 هو حالة طوارئ صحية عالمية. لا يمكن التنبؤ بتطور المرض مع عواقب اجتماعية واقتصادية وخيمة. تهدف هذه الدراسة إلى تقديم عمومية حول الأوبئة وعلى وجه التحديد كوفيد وفهم كيفية عمل الأدوية واللقاحات وتصنيعها وكفاءتها ومزاياها وعيوبها. الهدف من هذه الدراسة هو التقييم عن طريق الالتحام الجزيئي لفعالية بعض الأدوية ذات النشاط المضاد للفيروسات المستخدمة في علاج كوفيد-19. و هبالجزيئي ريتونافير، نيرماترولفير، ريمديسفير ،كلوروكين لوبينايفي رمع بروتين من متغير اوميكرون كود 7tob.

الكلمات المفتاحية : كوفيد-19 ، الالتحام الجزيئي ريتونافير، نيرماترولفير، ريمديسفير.

Abstract

COVID-19 is a global health emergency. The evolution of the disease is unpredictable with disastrous socio-economic consequences. This study would be to present generality on pandemics and specifically Covid and to understand how drugs and vaccines work, their manufacture, efficiencies, advantages and disadvantages.

The object of this study is to evaluate by molecular docking the effectiveness of some drugs with antiviral activity used for the treatment of COV-19, namely: Lopinavir, Ritonavir, Nirmatrelvir, Remdesivir, Favipiravir and chloroquin with the protein (code: 7TOB) of variant omicron.

Keywords: Covid-19, Molecular Docking, Ritonavir, Nirmatrelvir, Remdesivir.

Résumé

La COVID-19 est une urgence sanitaire mondiale. L'évolution de la maladie est imprévisible avec des conséquences socioéconomiques désastreuses. Cette étude serait de présenter une généralité sur les pandémies et spécifiquement le covid et de comprendre comment fonction-t-ils les médicaments et les vaccins, leur fabrication, efficacités, avantages et inconvénients.

L'objecte de cette étude est d'évaluer par Docking moléculaire l'efficacité de quelques médicaments à activité antiviral utilisés pour le traitement du COV-19 à savoir : Ritonavir, Lopinavir, Nirmatrelvir, Remdesivir, Favipiravir, chloroquinavec la protéine (code : 7TOB) de variant omicron.

Mots clés : Covid-19, Docking moléculaire, Ritonavir, Nirmatrelvir, Remdesivir.