

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen(UABT)
Faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre
Département de Biologie



MEMOIRE
Mémoire présentée par

HAMZAOUI Fatima

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER
En BIOLOGIE

Option : Biologie de La nutrition

Thème

Covid-19 et la thérapie antivirale

Soutenu le 09/06/2022, Devant le jury :

Encadrante :	Mme GUERMOUCHE Baya	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice :	Mme HADDAM Nahida	Professeur	Université de Tlemcen
Présidente :	Mme SAIDI Amel	Maître de conférence B	Université de Tlemcen

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{وَعَلَّمَكَ مَا لَمْ تَكُنْ تَعْلَمُ ۖ وَكَانَ فَضْلُ اللَّهِ عَلَيْكَ عَظِيمًا}

*Je souhaite avant tout remercier **ALLAH** tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné l'inspiration et la patience d'accomplir cette étude.*

*Mes sincères remerciements s'adressent à madame **GUERMOUCHE Baya** Professeur au département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen, Faculté SNV-STU pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant de diriger ce travail, pour ses orientations et ses encouragements.*

Qu'elle trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

*Je tiens à remercier vivement Madame **SAIDI Amel**, Maître de conférences B au département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen Faculté SNV-STU pour avoir accepté de présider le jury.*

*Je tiens également à remercier madame **HADDAM Nahida**, Professeur au département de Biologie, Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen, Faculté SNV-STU qui m'a fait l'honneur d'examiner ce travail.*

Je n'oublie pas de remercier tous les professeurs du master Biologie de nutrition.



DEDICACE

Je dédie ce modeste travail à,

Mes parents ; Mohamed, Nadia,

*Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard,
de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre
mes objectifs.*

Mes sœurs ; Asma, Samia, Rayhane,

*Qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces
années d'études.*

Ma belle-famille, Et tous mes amis,

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Merci !

Fatima



Table des matières

Liste des abréviations	1
Liste des tableaux	3
Liste des figures.....	4
Introduction :	1
1 Physiopathologie du SARS-COV-2 :.....	2
1.1 Pénétration du virus dans la cellule hôte :	2
1.2 Le cycle de réplication et la production des virons :	2
2 Cibler le SARS-COV-2 par les antiviraux (Molnupiravir, l'ivermectine, Lopinavir /Ritonavir) :.....	3
2.1 Molnupiravir :.....	3
2.1.1 Des points important :	3
2.1.2 Mécanisme d'action :	4
2.2 L'ivermectine :	5
2.2.1 Des points important :	5
2.2.2 Mécanisme d'action :	7
2.3 Lopinavir/ritonavir :.....	8
2.3.1 Des points important :	8
2.3.2 Mécanisme d'action :	9
3 Une comparaison entre (Lagevrio ®, l'ivermectine, Kaletra ®) dans le cadre de le traitement de SARS-COV-2:	11
3.1 Selon les stratégies thérapeutiques antivirales :	11
3.2 Selon l'efficacité et l'innocuité à partir des études et des essais clinique précédentes :	12
Conclusion :.....	16
Bibliographie.....	17
Résumé	24

Liste des abréviations

2B6: Cytochrome P2B6

2C8: Cytochrome P2C8

2C9: Cytochrome P2C9

2C19: Cytochrome P2C19

3CL pro: 3C-like proteinase

ACE2 : l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2nCoV-2019 : Le Covid-19

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide ribonucléique

ARNg : Acide ribonucléique génomique

CYP3A4: cytochrome P3A4

CYP3A5: cytochrome P3A5

CYP2D6: cytochrome P3A6

CYP1A2: cytochrome P3A2

C : cytidine-triphosphate

EIDD-1931 : analogue nucléosidique actif

ECR : essais contrôlés randomisés

FDA: Food and Drug Administration

HDA : agent dirigé par l'hôte

Ivomec : ivermectine

IVM : ivermectine

IC50 : la concentration inhibitrice médiane

IMP α / β 1 : Les importines

LPV/r: lopinavir/ritonavir

MERS-CoV : le syndrome respiratoire du Moyen-Orient

MK-4482/EIDD-2801 : Le molnupiravir

MTP : formes de tautomère du triphosphate de NHC

NHC : β -DN 4 –hydroxycytidine

NHC-TP : β -DN 4 –hydroxycytidine triphosphate

NPC : les pores nucléaires

OMS : Organisation mondiale de la santé

PB-PK : pharmacocinétique basé sur la physiologie

PLpro: papain-like protease

RdRp: ARN polymérase ARN dépendent

SARS-CoV : le syndrome respiratoire aigu sévère 1

SARS-CoV-2 : le syndrome respiratoire aigu sévère 2

(S) : la protéine Spike (S)

TMPRSS2 : la protéase transmembranaire à sérine 2

U : l'uridine-triphosphate

UGT1A1 : uridine diphosphate glucuronosyltransférase 1A1

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Liste des tableaux

Tableau 1: les cibles de (Lagevrio ®, l'ivermectine et Kaletra ®) dans le cycle viral.

Tableau 2 : la déférence entre (Lagevrio ®, l'ivermectine, Kaletra ®) selon les l'efficacité et l'innocuité.

Liste des figures

Figure 1 : Les différentes étapes de la production des coronavirus par une cellule infectée.

Figure 2 : Mécanisme d'action du molnupiravir.

Figure 3 : Mécanisme d'action antiviral de l'IVM contre le SRAS-CoV-2.

Figure 4 : Principe d'action de LPV/r.

Introduction :

Le Covid-19 est une maladie infectieuse initialement appelé nCoV-2019, puis le syndrome respiratoire aigu sévère 2 SARS-CoV-2, il a émergé en décembre 2019, dans la ville de Wuhan, en Chine, elle s'est rapidement propagée dans le monde entier. **(Zhu N. Z., 2020)**. En 18 mai 2022, 520 372 492 cas confirmés de COVID-19, dont 6 270 232 décès, ont été signalés à l'OMS **(OMS)**.

Le SRAS-CoV-2 appartient au gène β coronavirus, la séquence du génome est regroupe le SARS-Cov (79 % d'identité), qui apparue en 2002, et du MERS-Co (52% d'identité), qui apparue en 2012 **(Ren, 2020)**. Le SRAS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), à titre de co-récepteur d'entrée virale **(Hoffmann, 2020)** .La connaissance du cycle viral de SARS-COV2 permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication.

Actuellement, l'absence de traitement ciblant précisément le COVID-19, avec l'existe des différents types de vaccins qu'ont été développés pour la prévention du COVID-19 .D'un part , le vaccin est le meilleur moyen qui se protéger contre le COVID-19, D'autre part, l'immunisation à court terme, le besoin de doses de rappel, les réponses allergiques graves telles que l'anaphylaxie et les effets secondaires à long terme inconnus, ils sont considéré comme des inconvénients du vaccin, et ils ont fait douter la population générale ; de son innocuité et de son efficacité, ce qui a fait baisser le taux de la vaccination **(Legrand, 2022)**,et alors poussé les chercheurs à faire des efforts afin de utiliser d'autres stratégies thérapeutique, notamment la thérapie antivirale, et surtout les médicaments actuels habituellement utilisés pour d'autres indications **(Vegivinti, 2022)**.

Parmi ces médicament, on a choisi [le molnupiravir, l'ivermectine, (lopinavir / Ritonavir)], qui partagent le même objectif de lutte contre le COVID-19, Mais ils différent les uns des autres concerne : la stratégie thérapeutique antivirale, l'efficacité et l'innocuité du chacun. Notre objectif est de déterminer ces points, mais tout d'abord on déterminer comment ces médicaments empêchent le mécanisme d'action de covid-19.

1 Physiopathologie du SARS-COV-2 :

1.1 Pénétration du virus dans la cellule hôte :

Les coronavirus se caractérisent par leur couronne de protéine Spike (S). Ils utilisent nos cellules comme hôtes pour se reproduire. Le SARS-Cov-2 doit subir une étape d'activation, pour devenir infectieux. Une protéase coupe la protéine (S), afin de la rendre fonctionnelle. Après l'activation, la protéine (S) se lie à le récepteur ACE2 (Zhou, 2020) . Ce dernier est présent sur les cellules de différents organes : le nez, les yeux, les poumons, le système digestif, le cœur et un peu dans les reins et le foie (À l'origine de symptômes fréquents de COVID-19). Le rôle de la protéine Spike est d'induire la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire, vient ensuite l'étape de l'endocytose, Cette étape nécessite de couper à nouveau la protéine (S) par le TMPRSS2 (protéase transmembranaire à sérine 2) (Hoffmann, 2020).

1.2 Le cycle de réplication et la production des virions :

Lorsque le virus a pénétré dans la cellule, il libère son ARN génomique. L'ARN polymérase du virus, l'une des 16 protéines présentes dans le virus, synthétise alors l'ARN messager, et des copies de l'ARN génomique qui seront utilisées pour former de nouvelles particules virales. Les coronavirus ont une propriété spécifique : c'est le mécanisme de la correction des erreurs par l'enzyme d'exonucléase. Une fois que le virus a synthétisé son ARN messager, ce dernier exploite la machinerie cellulaire, pour la synthèse de poly-protéines virales qu'il code. Ensuite, une protéase virale coupe les poly protéines et permet la formation de particules virales fonctionnelles. Enfin, les particules virales se regroupent, et sont libérés à l'extérieur de la cellule (virions) (Bonny, 2020).

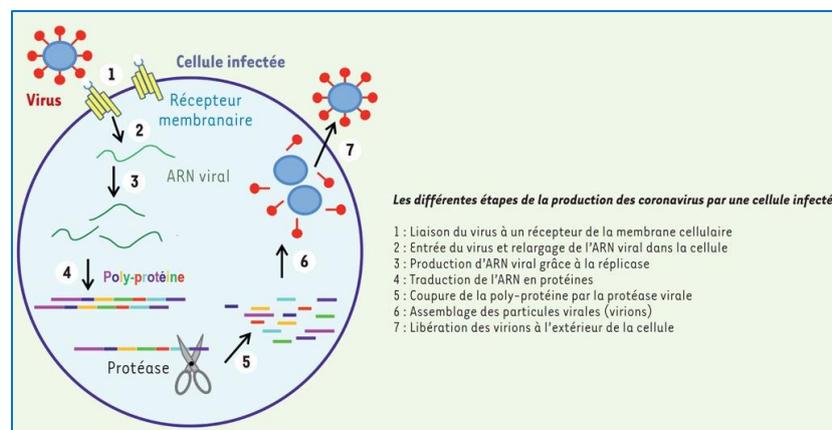


Figure 1 Les différentes étapes de la production des coronavirus par une cellule infectée (Annie Ladoux, 2020)

2 Cibler le SARS-COV-2 par les antiviraux (Molnupiravir, l'ivermectine, Lopinavir /Ritonavir) :

2.1 Molnupiravir :

2.1.1 Des points important :

- **Des définitions:** Le molnupiravir ou (Lagevrio ®) ou (MK-4482/EIDD-2801) : c'est un pro médicament, bio disponible par voie orale. Il s'agit d'une prodrogue de la β -DN 4 -hydroxycytidine (NHC, EIDD-1931). Il est métabolisé intracellulairement en sa forme triphosphate (NHC-TP), qui peut servir de substrat aux ARN polymérase (**Toots, 2020**). C'est un antiviral a une activité in vitro à large spectre contre les variantes préoccupantes du SRAS-CoV-2, telles que (omicron), (alpha), (bêta), (gamma) et (delta) (**Vangeel, 2022**).
- **Invention :** Lagevrio ® a été inventé par Drug Innovation Ventures à Emory (**DRIVE ; propriété exclusive de l'Université Emory**) et est développé par Merck, en collaboration avec Ridgeback Biotherapeutics. (**Syed, 2022**). Son (AMM) autorisation de mise sur le marché fait l'objet d'une demande auprès de la Food and Drug Administration (FDA), depuis le début du mois d'octobre 2021 (**Manus, 2021**).
- **Indication :** Lagevrio ® est utilisé pour la prévention et le traitement de la maladie à (COVID-19) ; chez des patients adultes qui ne nécessitent pas d'oxygène supplémentaire et qui sont à risque élevé de progression vers une forme sévère de COVID-19 (**ANSM**).
- **Posologie et durée du traitement :** La dose recommandée de Lagevrio est de 800mg (quatre gélules de 200mg) prises par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. Lagevrio doit être administré le plus rapidement possible après le diagnostic de COVID19 et endéans 5 jours après apparition des symptômes (**ANSM**).
- **Événements indésirables les plus fréquents :** Diarrhée, nausées, étourdissements, maux de tête (**ANSM**).
- **Contre-indication :** Hypersensibilité a la substance active. La sécurité et l'efficacité de lagevrio chez les patients (-18 ans) ou la grossesse/et l'allaitement n'ont pas été établies (**ANSM**).

2.1.2 Mécanisme d'action :

Le molnupiravir initialement destiné à soigner la grippe et l'hépatite C. Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN comportant un très gros génome par rapport à les virus de la grippe et de l'hépatite C. **(Peintre GR, 2021)**.

En générale ; Le molnupiravir inhibe l'enzyme ARN polymérase ARN dépendent(RdRp) du SRAS-CoV-2 et provoque plusieurs erreurs dans la réplication du virus à ARN ; c'est t'adire une mutation génétique **(Kabinger, 2021)**.

Plus précisément, pour la multiplication de SARS-CoV-2, le virus a besoin d'une enzyme l'ARN polymérase qui participe à la synthèse de nouvelles molécules d'ARN viral. Ce mécanisme se déroule à une vitesse très élevée, ce qui induit une perte de précision lors la transcription **(Bonny, 2020)**. Cette propriété peut être utilisée pour tromper l'enzyme en lui faisant synthétiser un code génétique erroné (le remplacement de le cytidine-triphosphate et l'uridine-triphosphate par un autre substitue), et cela se produire à l'aide d'un médicament qui capable de jouer un rôle alternatif notamment le molnupiravir, parce qu'il c'est un donneur d'électrons plus souhaitable, qui peut modifier les conditions requises pour l'infectiosité **(Kabinger, 2021)**. Dans le plasma, le molnupiravir est converti en analogue nucléosidique actif (EIDD-1931 : la forme active du Molnupiravir (désigné EIDD-2801)) par les estérases de l'hôte. Il a été démontré que l'EIDD-1931 inhibe une gamme de virus, notamment les coronavirus humains **(Yoon, et al., 2018)**. EIDD-1931 semble affecter la fonction mitochondriale des virus, mais des études in vitro ne montrent aucun effet toxique significatif sur la fonction mitochondriale. EIDD-1931 diffuse dans plusieurs tissus et se transforme en triphosphate. L'ARN polymérase ARN dépendent utilise le NHC triphosphate comme un substitue à le cytidine-triphosphate et à l'uridine-triphosphate qui conduit à la production d'un ARN muté, et ainsi stopper la multiplication du virus **(Peintre GR, 2021) (Wahl, 2021)**.

Une présentation schématique expliquant le mécanisme antiviral de molnupiravir contre le SRAS-CoV-2 est fournie à la Fig2.

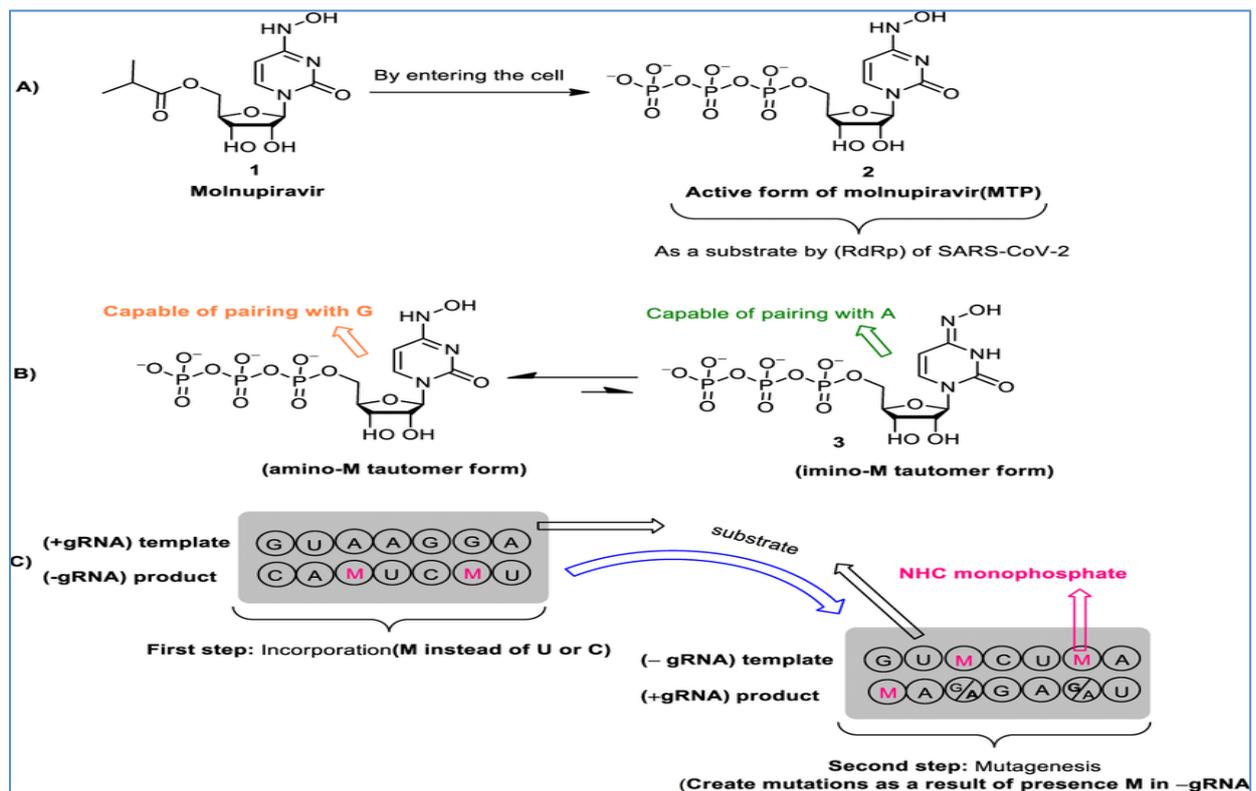


Figure 2 : Mécanisme d'action du molnupiravir. (Mahrokh Marzi, 2022)

- A.** Conversion du molnupiravir en substrat à la forme active dans la cellule.
- B.** Différentes formes de tautomère du triphosphate de NHC (MTP). La forme hydroxylamine (2) permet à MTP de s'apparier avec G et agit comme C, tandis que la forme oxime (3) lui permet de s'apparier avec A et agit comme U.
- C.** Molnupiravir induit ARN mutagenèse dans le modèle en deux étapes. Dans la première étape, RdRp utilise des +ARNg et remplace régulièrement M pour U ou C. Dans la deuxième étape, des mutations sont formées dans les produits d'ARN génomiques à brin positif en raison de la présence de M dans l'ARN génomique à brin négatif. (Mahrokh Marzi, 2022)

2.2 L'ivermectine :

2.2.1 Des points important :

- **Des définitions :** L'ivermectine appelé STROMEKTOL 3 mg, comprimé / Ivomec par Merial/IVM, est un agent antiparasitaire / anti helminthique à large spectre appartenant à la classe des avermectines, isolées à partir de la fermentation de bouillons de *Streptomyces avermitilis* avec une structure proche des macrolides antibiotiques. (ANSM).

- **Invention** : Elle est découverte en 2015 par les chercheurs, William Campbell et Satoshi Omura. (**Wesley C. Van Voorhis, 2015.**). L'ivermectine figure également sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et est couramment utilisée dans le monde (**OMS, 2021**).
- **Indication** : L'IVM est utilisé en médecine vétérinaire. À ce jour, la Food and Drug Authority (FDA) des États-Unis a approuvé l'utilisation de l'IVM contre les poux de tête, la filariose lymphatique, l'onchocercose, l'anguillulose, la rosacée et la gale (**Omura S, 2014**). Au cours des deux dernières années, des tentatives ont été faites pour réutiliser l'ancien médicament pour la prévention et le traitement du COVID-19. Il a été démontré que l'IVM est un inhibiteur du virus responsable du COVID-19 (SARS-CoV-2) in vitro (**Caly, 2020**). La FDA a émis un avertissement en avril 2020 selon lequel l'IVM destinée à être utilisée chez les animaux ne devrait pas être utilisée pour traiter le COVID-19 chez l'homme. Le 31 mars 2021, l'OMS recommande « de ne pas utiliser » (**OMS, 2021**).
- **Posologie et durée du traitement** : L'AMM de spécialité STROMEKTOL 3 mg comprimé mentionne que la posologie est fonction du poids corporel de patient et dépendant de la parasitose (i.e. dose unique standard d'IVM de 200µg/kg) mais pour avoir des propriétés antivirales in vitro, besoin des doses 100 fois plus élevées que les doses habituellement. (**Chaccour, 2021**) (**Guzzo, 2002**). Un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PB-PK) a été développé pour simuler l'exposition pulmonaire à l'IVM chez l'homme après administration orale. Les doses orales de 12, 30 et 120 mg dont l'innocuité a été démontrée dans des études cliniques n'ont pas permis d'atteindre des concentrations pulmonaires supérieures à la concentration inhibitrice médiane l'IC50 de SARS-CoV-2 (**Jermain, 2020**).
- **Événements indésirables les plus fréquents** : La constipation, une diarrhée; une douleur gastrique; une enflure des paupières; des étourdissements ou une sensation de tête légère, en particulier en se levant depuis les positions assise ou couchée; une faiblesse inaccoutumée; des maux de tête; une perte d'appétit et des tremblements (**ANSM**).
- **Contre-indication** : Hypersensibilité à la substance active ou l'un des composants de ce médicament. Pour la Grossesse : L'IVM ne doit être utilisée que si nécessaire. Pour la Allaitement : La sécurité d'emploi n'a pas été établie chez les enfants nouveau-nés. L'IVM ne sera donnée aux mères allaitantes que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel encouru par le nourrisson. Le traitement des mères qui ont

l'intention d'allaiter leur enfant ne sera donné que 1 semaine après la naissance de l'enfant (ANSM).

2.2.2 Mécanisme d'action :

Les importines (IMP α / β 1) sont un type de karyophérine, récepteurs de transport solubles qui sont des protéines de transport intracellulaire clés que les virus détournent pour renforcer l'infection en supprimant la réponse antivirale de l'hôte (le transit nucléo-cytoplasmique) (Lott, 2011).

Dans le cytoplasme, IMP α / β 1 se lie à la protéine du coronavirus. Ensuite, ils traversent les pores nucléaires (NPC) afin d'atteindre le noyau, une fois ce complexe arrive à l'intérieur du noyau, il se décompose, puis la charge virale réduit la réponse antivirale de la cellule hôte ce qui entraînant une infection accrue (Tay, 2013). L'IVM se lie à IMP α / β 1 ce qui a causé une déstabilisation et empêche l'association de MP α / β 1 avec la protéine virale, empêche ainsi la pénétration dans le noyau et donc une réponse antivirale normale et plus efficace (Yang, 2020).

L'IVM peut être classée comme un agent thérapeutique encourageant ou (HDA agent dirigé par l'hôte) contre Covid-19, car dans les cellules de mammifères, l'IVM cible une protéine hôte importante pour le transport intracellulaire, quel que soit le composant viral. L'utilisation d'IVM comme HAD, même à faible concentration au stade précoce de l'infection, peut activer le système immunitaire de l'organisme pour une réponse antivirale avant que l'infection ne prenne le contrôle. (Yang, 2020).

L'IVM soulageant donc l'inflammation et les symptômes qui en découlent sans impact sur la réplication du SARS-CoV-2. (Yang, 2020).

Une présentation schématique expliquant le mécanisme antiviral d'IVM contre le SRAS-CoV-2 est fournie à la Fig3.

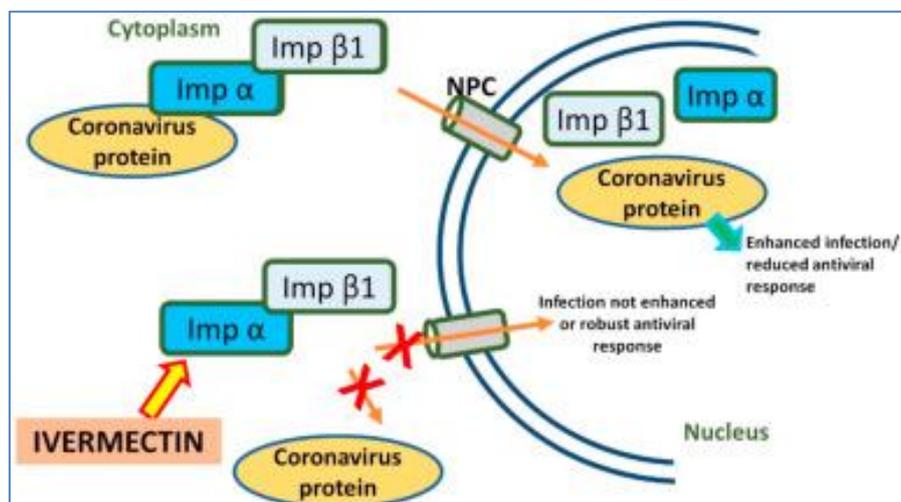


Figure 3 Mécanisme d'action antiviral de l'IVM contre le SRAS-CoV-2. (Deng J. Z., 2021)

2.3 Lopinavir/ritonavir :

2.3.1 Des points important :

- **Des définitions** : Lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou Kaletra® sont de puissants inhibiteurs de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), c'est un antirétroviral (anti-VIH). Le lopinavir est métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et produit de faibles concentrations systémiques lorsqu'il est utilisé seul. Le ritonavir est un inhibiteur du métabolisme du lopinavir et augmente donc sa demi-vie, ce qui justifie leur combinaison dans le traitement de l'infection par le VIH. (Mangum, 2001).
- **Invention** : Le lopinavir a été développé par laboratoire Abbott pour lutter contre le VIH. Abbott a poursuivi une stratégie de co-administration de lopinavir avec des doses sous-thérapeutiques de ritonavir. Le lopinavir est commercialisé uniquement en association avec le ritonavir. Le lopinavir/ritonavir a été approuvé par la FDA américaine le 15 septembre 2000 et en Europe en avril 2001. Son brevet expirera aux États-Unis le 26 juin 2016 (Sham HL, 1998) (Foster, 2006). Des données d'activité pharmacodynamique suggèrent une activité contre le SARS-CoV-2. Un essai clinique conduit en Chine avec ce médicament n'a pu montrer que des tendances sans données conclusives sur son efficacité dans la maladie COVID-19. Les preuves actuelles concernant l'utilisation clinique du LPV/r pour le covid-19 sont contradictoires et de faible qualité (ANSM, 2020).
- **Indication** : Le Kaletra® est indiqué pour le traitement de l'adulte et de l'enfant dès la naissance infecté par le VIH1 en association à d'autres antirétroviraux. (Mangum, 2001). En cas de COVID-19, dans l'état clinique nécessite une hospitalisation aucune recommandation actuelle ne préconise son utilisation, seule ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, en dehors d'un encadrement dans un essai clinique. Chez les patients non hospitalisés / En prophylaxie, l'absence de données d'efficacité et/ou d'innocuité concernant l'utilisation de l'association lopinavir/ritonavir dans ces situations cliniques ne permet pas de recommander son usage chez ces patients, en dehors d'un encadrement dans un essai clinique. (A. Nikolaou, 2020). Malgré les incertitudes sur son efficacité, le lopinavir-ritonavir (LPV/r) a été utilisé pour le traitement des sévères COVID-19 (Stoldick, 2020).
- **Posologie et durée du traitement** : Dans le VIH, la posologie recommandée de Kaletra® chez l'adulte est de 2 comprimés filmés de 200/50 mg ou 5 ml de sirop 2× par jour. Dans la prise en charge du

COVID-19, la posologie standard proposée est de 400/100 mg 2x/jour pendant 5 jours (doublement de dose suggéré par certaines équipes, sans évidence) (ANSM, 2020).

- **Événements indésirables les plus fréquents** : Nausées, vomissements, diarrhée, diminution de la fonction rénale, et dyslipidémie (**l'Ontario HIV Pharmacy Professional Specialty Group, 2009**).
- **Contre-indication** : En cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, aucune recommandation d'adaptation de posologie n'est connue. Le Kaletra peut être prescrit durant la grossesse à tous les stades de la grossesse et chez les nouveaux nés. Le lopinavir/ritonavir est un inhibiteur des cytochromes CYP3A4/5 et CYP2D6 et un inducteur du CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et de l'UGT1A1, il convient donc d'être vigilant concernant les éventuelles interactions avec le reste du traitement (ANSM, 2020).

2.3.2 Mécanisme d'action :

PLV/r ont une propriété inhibitrice de la protéase virale de VIH qui participent à la maturation en coupant les poly-protéines virales synthétisées à des sites bien précis (**Jaeger, 2012**). Le VIH n'est pas l'un des coronavirus, et le mécanisme de la répllication de son matériel génétique différent à celle de covid-19 (**Annie Ladoux, 2020**). Mais il produit une poly-protéine qui doit être coupée 9 fois par une protéase pour la formation des nouvelles particules virales infectieuses (**Lapatto, 1989**) (**Annie Ladoux, 2020**). Les protéases virales sont spécifiques d'un virus donné et contiennent sur les protéines virales, ainsi que sur quelques protéines de la cellule hôte, pour favoriser la répllication virale (**Jaeger, 2012**), c'est à dire que la protéase du VIH et la protéase du SRAS-Co 2 n'appartiennent pas à la même famille, puisqu'il s'agit d'une protéase aspartique, comme les pepsines, les cathepsines, et les rénines, qui sont présentes naturellement dans les cellules eucaryotes (**Annie Ladoux, 2020**) (**Lapatto, 1989**).

Il y a 02 protéases de SARS-CoV-2 (**Annie Ladoux, 2020**) (**Hilgenfeld, 2014**):

La 1^{er} Protéase majeure 3CL pro (3C-like protéinase), a une séquence protéique (**Zhang, 2020**) identique à 96 % à celle des protéases 3CLpro des autres coronavirus tel que SARS-COV, elle coupe la poly-protéine virale 11 fois au niveau de motifs Leu-Glen-(Sera/Alla/Glyn), (**Anand, 2003**).

La 2^{ème} Protéase du SARS-CoV-2, **PL pro** (papain-like protease), a des propriétés différentes au 1^{er} à une activité déubiquitinase (*L'ubiquitination des protéines est l'une des modifications post-traductionnelles les plus puissantes*

des protéines, car elle régule une pléthore de processus cellulaires de manière distincte. Les déubiquitinasés inversent les signaux d'ubiquitine avec une sophistication tout aussi élevée) (Mevisse, 2017), et elle altère la réponse immunitaire innée de l'hôte infecté (Juckel, 2020).

La connaissance de la séquence en acides aminés de la protéase virale du SARS-CoV-2 et de sa structure tridimensionnelle permet d'identifier le site catalytique de l'enzyme puis de l'inhiber par le LPV/r (Annie Ladoux, 2020) (Hilgenfeld, 2014).

Il y a plusieurs études précédentes qui ont montré que le lopinavir peut inhiber partiellement la protéase 3CL in vitro. (Wu CY, 2004).

En résumé, LPV/r c'est un antirétroviral qui peut inhiber (3CL pro) du SARS-CoV-2. Cela explique pourquoi son utilisation entraîne une légère diminution de la mortalité selon plusieurs études. (Arias, 2020).

Une présentation schématique expliquant le principe d'action de LPV/r est fournie à la Fig4.

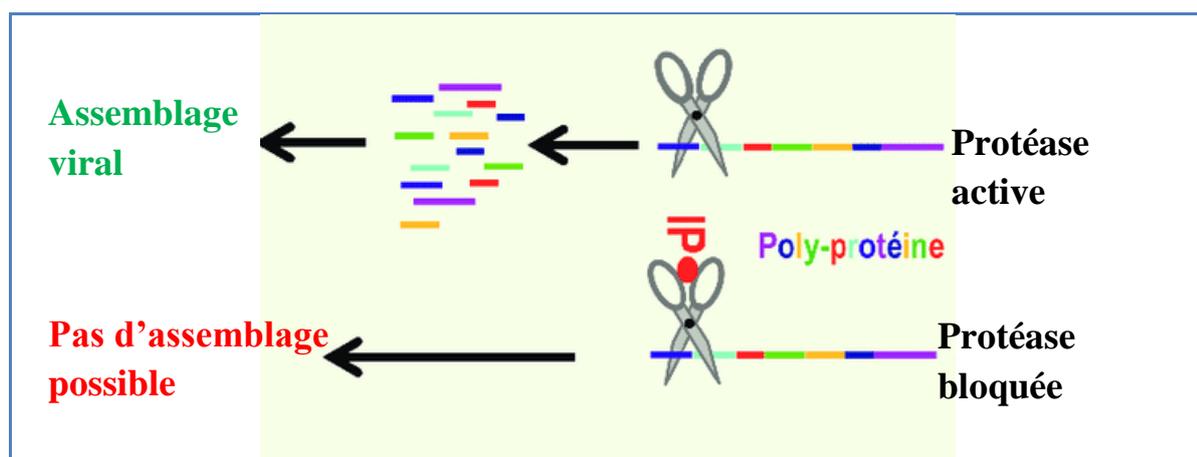
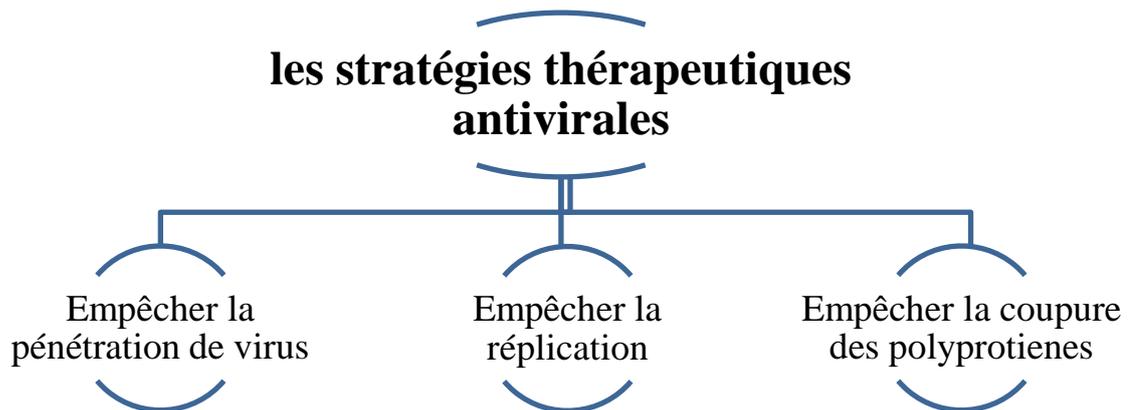


Figure 4 Principe d'action de LPV/r (Ladoux, 2020)

3 Une comparaison entre (Lagevrio ®, l'ivermectine, Kaletra ®) dans le cadre de le traitement de SARS-COV-2:

3.1 Selon les stratégies thérapeutiques antivirales :

Sur la base des données précédentes, on a fait une comparaison entre ces médicaments selon la stratégie thérapeutique.



Les stratégies suggérées pour éliminer le covid-19 dépend de bloquer l'un ou /les principales étapes de la formation des nouvelles particules virales infectées, Ces stratégies, malgré leurs avantages, ont aussi des inconvénients. Chaque antivirale qui on a mentionné ci-dessus est défèrent à l'autre selon sa stratégie thérapeutique.

- **Empêcher la réplication :** Lagevrio ® elle est trompant le virus, et il causant des erreurs basées sur la propriété de SARS-COV-2, qui se caractérise par une perte de précision dans la transcription, il joue un rôle alterntatif du cytidine-triphosphate (C) et l'uridine-triphosphate (U).
- **Empêcher la pénétration de virus :** L'ivermectine empêche l'entrée du virus dans le noyau sans toucher la réplication ou la transcription, il cible les importines (IMP α / β 1) et il empêche sa fixation à la protéine virale, ce qui n'est pas toujours le cas. Parfois, cette stratégie s'avère impossible à mettre en œuvre car le récepteur en question est nécessaire à d'autres fonctions cellulaires vitales.
- **Empêcher la coupure des polyprotéines :** Kaletra ® elle est complètement différent d'eux, elle est inhiber la protéase du virus pour l'empêcher de couper la poly-protéine virale synthétisée par la cellule infectée. Les particules virales ne pourront ainsi pas s'assembler dans la cellule, ce qui stoppera l'infection. Cette stratégie ne permette pas d'éliminer complètement le virus de l'organisme hôte.

Le tableau suivant résumé la déférence entre (Lagevrio ®, l'ivermectine, Kaletra ®) selon les stratégies thérapeutiques antivirales.

Tableau 1: les cibles de (Lagevrio ®, l'ivermectine et Kaletra ®) dans le cycle virale

Molécule antiviral	Utilisation initiale	Cible dans le cycle viral
Lagevrio ®	initialement destiné à soigner la grippe et l'hépatite C.	Des erreurs dans la réplication du virus à ARN : le remplacement de le cytidine-triphosphate et l'uridine-triphosphate par NHC-triphosphate.
l'ivermectine	un agent antiparasitaire est utilisé en médecine vétérinaire.	Les importines (IMP α / β 1) : lie à la protéine du coronavirus pour traversent les pores nucléaires (NPC) afin d'atteindre le noyau.
Kaletra ®	Antirétroviral, Inhibiteur de la protéase du VIH-1.	Protéase virale : maturation du complexe de réplication/transcription viral.

3.2 Selon l'efficacité et l'innocuité à partir des études et des essais clinique précédentes :

Plusieurs études précédentes ont été recueillies et résumées afin de comparer théoriquement ces médicaments en termes d'innocuité et d'efficacité.

- **Molnupiravir :**

Le molnupiravir est converti en (EIDD-1931). Dans des tests d'efficacité de molnupiravir in vitro et dans des modèles animaux, ont montré que (EIDD-1931) inhiber les coronavirus notamment SARS-COV 2. (Sheahan, 2020). Au cours de l'année 2021, plusieurs études ont été menées afin de prouver l'efficacité et l'innocuité du molnupiravir chez les personnes ayant présenté des symptômes précoces du COVID-19, parmi ces études on a mentionnée deux : (Khoo, 2021) et (Painter, 2020), ces deux derniers ont indiqué que le molnupiravir est recommandé pour le traitement de la maladie Covid-19 de phase I en raison de ses résultats satisfaisants.

À la fin de l'année 2021, une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée, sur l'évaluation de l'efficacité, la tolérance et la posologie du molnupiravir contre le COVID-19 (un essai de phase IIa), par un traitement de 5 jour (Comparateur : Placebo). Cette étude a inclus 202 personnes non vaccinées (de sexes différents) atteints d'une forme légère à modérée de

COVID-19, et ayant des symptômes pendant 7 jours. Cette étude est montrée que les sujets traités avec une dose de 800 mg 2× par jour de molnupiravir ayant une élimination plus rapide du SARS-CoV-2 que le groupe placebo (**Fischer, 2021**).

Un essai de phase III, une étude a randomisé 1433 personnes non vaccinées/ non hospitalisés (de sexes différents) atteintes d'une forme légère à modérée de COVID-19 et ayant des symptômes pendant ≤5 jours et au moins un facteur de risque de COVID-19 sévère (Comparateur : Placebo.), Cette étude est montrée que un traitement précoce par molnupiravir a réduit le risque d'hospitalisation ou de décès chez les adultes à risque non vaccinés atteints de Covid-19 (**Jayk Bernal, 2022**).

- **L ivermectine :**

En juin 2020, une étude a démontré que l'ivermectine inhibait efficacement la réplication du SARS-CoV-2 in vitro (**Caly, 2020**). Cette étude a été le point de départ de plusieurs essais cliniques portant sur l'ivermectine comme traitement contre la COVID-19.

Des études sont rapportées que l'ivermectine réduirait le taux de mortalité tel que l'étude de (**Niaee, 2021**) : c'est un essai clinique randomisé contrôlé, pour évaluer différentes doses d'ivermectine chez des patients adultes atteints de COVID-19 léger et évaluer l'effet de l'ivermectine sur la mortalité et les conséquences cliniques (comparateur : placebo) dans 5 hôpitaux. Un total de 180 patients hospitalisés, cet essai a montré que l'ivermectine diminuait le risque de mortalité d'environ 15 %.

En juillet 2021, un travail allemand publiée par certains chercheurs comprenait une méta-analyse des essais contrôlés randomisés (ECR) (incluant 14 études avec 24 personnes au minimum et 398 personnes au maximum /par 1 étude) pour l'évaluation de l'efficacité et l'innocuité de l'ivermectine afin de la prévention et le traitement de COVID-19. Ces études ont été incluses sur 1 678 patients majoritairement hospitalisés ont été traités par une dose de 12 à 36 mg pendant 1 à 7 jours (Comparateur : Placebo.), cette méta-analyse est montrée que un manque de preuves de haute qualité, ce qui signifie que il y a une incertitude concerne l'efficacité et l'innocuité de l'ivermectine pour le traitement du COVID-19 (**Popp, 2021**).

En septembre 2021, un travail canadien publiée par certains chercheurs comprenait une revue systématique et une méta-analyse de 17 essais cliniques (de 24 personnes à 398 personnes par étude) évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'ivermectine pour le traitement du COVID-19, ces études ont été incluses des essais sur 2 724 patients majoritairement hospitalisés ont été traités par une dose

de 3 à 24 mg pendant 1 à 14 jours (Comparateur : Placebo). Ce travail est montré que l'ivermectine n'a pas été efficace pour gérer la COVID-19, car la qualité des preuves est très faible à moyenne. Mais son profil d'innocuité permet son utilisation dans le cadre d'essais pour clarifier davantage son rôle dans le traitement du COVID-19 (**Deng J. Z., 2021**).

- **Lopinavir/ritonavir :**

Le lopinavir-ritonavir a été proposé comme traitement du COVID-19 sur la base d'une activité in vitro, d'études précliniques et d'études observationnelles. (**Lecuit, 2020**).

En chine, en mars 2020, un essai randomisé, contrôlé et ouvert a été mené par des chercheuses chinoises pour évalue l'efficacité et l'innocuité du Lopinavir-Ritonavir chez des adultes hospitalisés avec un Covid-19 sévère. Un total de 199 patients a été répartis au hasard pour recevoir soit du lopinavir-ritonavir (400 mg et 100 mg, respectivement) 2 fois /1 jour pendant 14 jours, en plus des soins standard, soit des soins standard seuls. Cette essai a montré que il n'existe aucun bénéfice n'a été observé avec le traitement lopinavir-ritonavir (avec des événements indésirables gastro-intestinaux) au-delà des soins standards chez les patients adultes hospitalisés atteints de Covid-19 sévère, De futurs essais chez des patients atteints d'une maladie grave pourraient aider à confirmer ou à exclure la possibilité d'un bénéfice thérapeutique (**Cao, 2020**).

En mai 2021, une méta-analyse a été publié par des chercheuses pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du lopinavir/ritonavir par rapport à d'autres options de traitement pour la COVID-19., cette méta-analyse a été incluses 14 études entre des groupes de traitement lopinavir/ritonavir et non antiviral et elle a montré que Le lopinavir/ritonavir n'a pas plus d'effets thérapeutiques que les autres agents thérapeutiques chez les patients atteints de COVID-19 (**Amani, 2021**).

En janvier 2022, une étude publié par des chercheurs, c'est une revue systématique et une méta-analyse dans le but de l'évaluation de l'efficacité et l'innocuité du traitement par lopinavir-ritonavir (LPV/r) dans le traitement des patients hospitalisés atteints de COVID-19. Cette étude repose sur des données des études randomisées et observationnelles, il ont été incluses dans les méta-analyses 24 études, un total de 10 718 patients COVID-19 hospitalisés sont traite par (LPV/r) (Comparateur : groupes témoins).cette étude a montré que il y a une manque d'efficacité avec une augmentation de l'incidence des événements indésirables, Il est recommandé de n'utiliser pas le LPV/r chez les patients hospitalisés COVID-19 (**Deng J. Z., 2022**).

Le tableau suivant résumé la déférence entre (Lagevrio ®, l'ivermectine, Kaletra ®) selon les l'efficacité et l'innocuité à partir des études précédentes.

Tableau 2 la déférence entre (Lagevrio ® , l'ivermectine , Kaletra ®) selon les l'efficacité et l'innocuité.

Molécule antiviral	Les études mentionnées ci-dessus	L'efficacité selon ces études	L'innocuité selon ces études
Lagevrio ®	Les deux études de (Painter, 2020)et (Khoo, 2021)	Efficace	Sûr
	L'étude de (Fischer, 2021)	Recommandé	Sûr
	L'étude de (Jayk Bernal, 2022)	Efficace	Sûr
l'ivermectine	l'étude de (Niaee, 2021)	Diminue les risques de mortalité	Modéré
	L'étude de (Popp, 2021)	Incertitude	Incertitude
	L'étude de (Deng J. Z., 2021)	N'a pas été efficace	Modéré
Kaletra ®	L'étude (Cao, 2020)	Aucun bénéfice n'a été observé	Aucun bénéfice n'a été observé
	L'étude de (Amani, 2021)	N'a pas plus d'effets thérapeutiques que la thérapie non antivirale	N'a pas plus d'effets thérapeutiques que la thérapie non antivirale
	L'étude de (Deng J. Z., 2022)	Manque d'efficacité	Une augmentation de l'incidence des événements indésirables

Conclusion :

Les antiviraux (Molnupiravir/Ivermectine/Lopinavir/Ritonavir) dépendent de différentes stratégies thérapeutiques pour éliminer le cycle viral du SARS-COV-2, et cela avec une innocuité et une efficacité variables. Le molnupiravir cible la réplication virale. Tandis que l'ivermectine cible les importines et empêche la pénétration du virus dans le noyau, sans affecter la réplication. En ce qui concerne le (lopinavir/ritonavir), son stratégie de ciblage du virus est complètement différente d'eux, car il n'affecte ni la réplication ni les récepteurs, mais inhibe plutôt la protéase majeure de SARS-COV-2, ce qui conduit finalement à la prévention de la production des virions. En termes de mécanisme d'action, il apparaît que la stratégie du médicament molnupiravir pour éliminer le Covid-19 est mieux que les stratégies des médicaments ivermectine et lopinavir/ritonavir car il n'affecte pas les fonctions cellulaires, et élimine le virus plus rapidement, contrairement à l'ivermectine, qui affecte la fonction des protéines dans le transit nucléo-cytoplasmique et au lopinavir/ritonavir, qui n'assure pas l'élimination complète du virus. Selon les études et les essais cliniques précédents, le molnupiravir semble supérieur à l'ivermectine et au lopinavir/ritonavir en termes d'innocuité et d'efficacité. Cette comparaison reste du côté théorique seulement, ce qui signifie qu'il a besoin d'un soutien par le côté pratique. En attendant plus d'efforts à l'avenir pour le prouver ou le nier.

Bibliographie

A

- A. Nikolaou, L. B. (2020). [HUG] hôpitaux universitaire Genève. Récupéré sur (Lopinavir/ritonavir (Kaletra®):Evaluation pharmacologique) : <https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/kaletra-et-covid-19.pdf>
- Amani, B. K. (2021). Lopinavir/ritonavir for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. . *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 24, 246-257.
- Anand, K. Z. (2003). Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. . *Science*, , 300(5626), 1763-1767.
- Annie Ladoux, S. A. (2020). Cibler la protéase majeure du SARS-CoV-2 pour fabriquer un médicament efficace contre ce coronavirus. *Med Sci (Paris)* 36 : , 555–558.
- ANSM. (2020). Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Récupéré sur Base de données publiques sur les médicaments, : <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/03/ANSM-Protocole-d-utilisation-therapeutique-lopinavir-ritonavir-30-03-20.pdf>
- ANSM. (s.d.). Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Consulté le decembre 2, 2021, sur Base de données : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-12/avis_anism_aap_molnupiravir.pdf
- ANSM. (s.d.). Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé . Consulté le 12 03, 2020, sur Base de données : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Arias, P. C. (2020). Efficacité d'un traitement par lopinavir/ritonavir chez des patients hospitalisés pour pneumopathie précoce à SARS-CoV-2: une étude rétrospective. . *Médecine et Maladies Infectieuses*, 50(6), S92.

B

Bonny, V. M. (2020). *physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. La Revue de médecine interne.*, 41(6), 375-389.

C

Caly, L. D. (2020). *The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral research.*, 178, 104787.

Cao, B. W. (2020). *A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. New England Journal of Medicine.*

Chaccour, C. C.-D.-M.-C.-A. (2021). *The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. . EClinicalMedicine*, , 32, 100720.

D

Deng, J. Z. (2021). *Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. . QJM: An International Journal of Medicine*, , 114(10), 721-732.

Deng, J. Z. (2022). *Efficacy of lopinavir–ritonavir combination therapy for the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a meta-analysis. Future virology*, 17(3), 169-189.

F

Fischer, W. A. (2021). *A Phase 2a clinical trial of Molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. Science translational medicine* , 14(628), eabl7430.

Foster, C. (2006). *La recherche à Argonne aide Abbott Labs à développer un médicament anti-VIH".*

G

Guzzo, C. A. (2002). *Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. . he Journal of Clinical Pharmacology.*, 42(10), 1122-1133.

H

Hilgenfeld, R. (2014). *From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design.* . *The FEBS journal*,, 281(18), 4085-4096. .

Hoffmann, M. K.-W. (2020). *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.* *cellule*, 181(2):271-280.e8.

J

Jaeger, S. C. (2012). *Global landscape of HIV–human protein complexes.* *Nature*,, 481(7381), 365-370.

Jayk Bernal, A. G. (2022). *Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients.* *New England Journal of Medicine*, 386(6), 509-520.

Jerman, B. H. (2020). *Development of a minimal physiologically-based pharmacokinetic model to simulate lung exposure in humans following oral administration of ivermectin for COVID-19 drug repurposing.* *Journal of pharmaceutical sciences*, 109(12), 3574-3578.

Juckel, D. D. (2020). *Les coronavirus, ennemis incertains.* *médecine/sciences*, , 36(6-7), 633-641.

K

Kabinger, F. S. (2021). *Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis.* *Nature structural & molecular biology*, , 28(9), 740-746.

Khoo, S. H. (2021). *Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study.* *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, , 76(12), 3286-3295.

L

l'Ontario HIV Pharmacy Professional Specialty Group. (2009). *Monographie de Kaletra ® (lopinavir/ritonavir).* Saint-Laurent (Québec): Canada:About laboratoire.

Ladoux, A. A. (2020). *Cibler la protéase majeure du SARS-CoV-2 pour fabriquer un médicament efficace contre ce coronavirus. médecine/sciences*, 36(6-7), 555-558.

Lapatto, R. B. (1989). *X-ray analysis of HIV-1 proteinase at 2.7 Å resolution confirms structural homology among retroviral enzymes. Nature*, 342(6247), 299-302.

Lecuit, M. (2020). *Chloroquine and COVID-19, where do we stand? Médecine et maladies infectieuses*, 50(3), 229-230.

Legrand, C. &. (2022). *Le développement des vaccins anti-Covid-19 est-il allé trop vite?. Focus*.

Lott, K. &. (2011). *The importin β binding domain as a master regulator of nucleocytoplasmic transport. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1813(9), 1578-1592.

M

Mahrokh Marzi, E. Z. (2022, May, 2022). *Figures - available from: Review on molnupiravir as a promising oral drug for the treatment of COVID-19. Medicinal Chemistry Research*, 31(2)

Mangum, E. e. (2001). *Lopinavir-ritonavir : un nouvel inhibiteur de protéase. Pharmacothérapie : The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 21 (11), 1352-1363.

Manus, J. M. (2021). *Molnupiravir, une affaire franco-européenne. Revue francophone des laboratoires: RFL*, 2021(537), 15-15.

Mevissen, T. E. (2017). *Mechanisms of deubiquitinase specificity and regulation. Annual review of biochemistry*, 86, 159-192.

N

Niaee, M. S. (2021). *Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 14(6), 266.

O

OMS. (2021, mars 31). *organisation mondiale de la santé. Récupéré sur L’OMS déconseille d’utiliser l’ivermectine pour traiter la COVID-19 en dehors des essais cliniques: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>*

OMS. (s.d.). *organisation mondiale de la santé. Consulté le mai 18, 2022, sur tableau de bord de l'organisation mondiale de la santé sur la situation de la maladie a coronavirus (covid-19): <https://covid19.who.int/>*

Omura S, C. A. (2014). *Ivermectin: panacea for resource-poor communities? Trends Parasitol, 30(9):445-55.*

P

Painter, W. P. (2020). *Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of a novel broad-spectrum oral antiviral compound, molnupiravir, with activity against SARS-CoV-2. medrxiv.*

Peintre GR, N. M. (2021). *Développer un agent antiviral à action directe et disponible par voie orale en cas de pandémie : l'évolution du molnupiravir en tant que traitement potentiel du COVID-19. Curr Opin Virol , 50 : 17 - 22 .*

Popp, M. S. (2021). *Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews, (7).*

R

Ren, L. L. (2020). *Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. Chinese medical journal,, 133(09), 1015-1024.*

S

Sham HL, K. D. (1998). *ABT-378, un inhibiteur très puissant de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine. Antimicrobien. Agents Chemother. , 42 : 3218-24.*

Sheahan, T. P. (2020). *An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple*

coronaviruses in mice. . Science translational medicine , 12(541), eabb5883.

Stoldick, M. L. (2020). Relation concentration-tolérance du lopinavir/ritonavir dans le traitement des COVID-19 sévères. . Médecine et Maladies Infectieuses, , 50(6), S91-S92. .

Syed, Y. Y. (2022). Molnupiravir:First Approval. Drugs, 1-6.

T

Tay, M. Y. (2013). Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1–4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. . Antiviral research, , 99(3), 301-306.

Thakur, S. S. (2021). Exploring the magic bullets to identify Achilles' heel in SARS-CoV-2: Delving deeper into the sea of possible therapeutic options in Covid-19 disease: An update. Food and Chemical Toxicology,, 147, 111887.

Toots, M. Y. (2020). Quantitative efficacy paradigms of the influenza clinical drug candidate EIDD-2801 in the ferret model. Translational Research,, 218, 16-28.

V

Vangeel, L. C. (2022). Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. Antiviral Research,, 105252.

Vegivinti, C. T. (2022). Efficacy of antiviral therapies for COVID-19: a systematic review of randomized controlled trials. BMC Infectious Diseases, 22(1), 1-45.

W

Wahl, A. G. (2021). SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. Nature,, 591(7850), 451-457.

Wesley C. Van Voorhis, R. H. (2015.). Profile of William C. Campbell, Satoshi Ōmura, and Youyou Tu, . Nobel Laureates in Physiology or Medicine. , 112(52)15773-15776.

Wu CY, J. J. (2004). *Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. Proc Natl Acad Sci U S , 101(27) : 10012-7.*

Y

Yang, S. N. (2020). *The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin $\alpha/\beta 1$ heterodimer. . Antiviral research, , 177, 104760.*

Yoon, J., Toots, M., Lee, S., Lee, M., Ludeke, B., Luczo, J., et al. (2018). *Inhibiteur analogique ribonucléoside à large spectre efficace par voie orale de la grippe et des virus respiratoires syncytiaux. Antimicrobien. Agents Chemother., , 62 , e00766.*

Z

Zhang, L. L. (2020). *Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. . Science,, 368(6489), 409-412.*

Zhou, P. Y. (2020). *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. nature., 579(7798), 270-273.*

Zhu, N. Z. ((2020).). *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England journal of medicine.*

Résumé

En l'absence de traitement de l'épidémie de Covid-19, la thérapie antivirale peut être considérée comme l'une des meilleures moyennes disponibles pour l'éliminer, surtout pour les personnes qui ont des doutes sur l'efficacité et l'innocuité de la vaccination, et qui préfèrent le traitement par agent oral. La connaissance du cycle viral de SARS-COV-2 permet de déterminer les stratégies thérapeutiques antivirales. Sur la base de ces dernières, des médicaments appropriés peuvent être sélectionnés pour lutter contre cette pandémie, en particulier ceux qui ont déjà été utilisés pour d'autres indications. Certains de ces stratégies ciblent la réplication virale, c'est la même mode d'action du médicament molnupiravir. Tandis que d'autres ciblent les récepteurs qui se lient à la protéine virale et l'aident pour pénétrer dans le noyau, c'est le cas de l'ivermectine. De plus il existe une stratégie complètement différente des deux précédentes, elle inhibe la fonction de la protéase majeure de SARS-COV-2 afin de l'empêche la coupure des polyprotéines, ainsi empêche la formation des virions, comme le médicament (lopinavir / Ritonavir) qui a le même rôle. Les données actuelles montrent que le molnupiravir est plus sûr et plus efficace que l'ivermectine et le (lopinavir / Ritonavir) pour lutter contre le Covid-19. Cette comparaison reste uniquement théorique, ce qui signifie qu'elle a besoin d'un soutien du côté pratique. Espérant que des experts mèneront des essais cliniques à l'avenir pour prouver ou réfuter cette théorie.

Les mots clés : Covid-19, thérapie antivirale, SARS-COV-2, Molnupiravir, Ivermectine, (lopinavir / Ritonavir)

Abstract

In the absence of treatment for the Covid-19 epidemic, antiviral therapy can be considered one of the best means available to eliminate it, especially for people who have doubts about the effectiveness and safety vaccination, and who prefer treatment with an oral agent. Knowledge of the viral cycle of SARS-COV-2 makes it possible to determine antiviral therapeutic strategies. Based on these, appropriate drugs can be selected to combat this pandemic, especially those that have already been used for other indications. Some of these strategies target viral replication; this is the same mode of action of the drug molnupiravir. While others target receptors that bind to the viral protein and help it enter the nucleus, such is the case with ivermectin. In addition there is a strategy completely different from the two previous ones; it inhibits the function of the major protease of SARS-COV-2 in order to prevent it from cutting polyproteins, thus preventing the formation of virions, such as the drug (lopinavir / Ritonavir) which has the same role. Current data shows that molnupiravir is safer and more effective than ivermectin and (lopinavir/ritonavir) in fighting Covid-19. This comparison remains only theoretical, which means that it needs support from the practical side. Hoping that experts will conduct clinical trials in the future to prove or refute this theory.

The key words: Covid-19, antiviral therapy, SARS-COV-2, Molnupiravir, Ivermectin, (lopinavir / Ritonavir).

ملخص

في غياب علاج خاص بوباء الكوفيد-19 ، يمكن اعتبار العلاج المضاد للفيروسات كأحد افضل الوسائل المتاحة للقضاء عليه، وخاصة بنسبة للأشخاص التي تراوهم شكوك حول سلامة وفعالية التلقيح، ويفضلون اكثر العلاج عن طريق العامل الفموي. إن معرفة الدورة الفيروسيّة ل(سارس- كوفيد 2) تسمح بتحديد الاستراتيجيات العلاجية المضادة له، بناءً على هذه الاخيرة ، يمكن اختيار الادوية المناسبة لمكافحة هذه الجائحة ، وخاصة تلك المستعملة سابقا لمؤشرات اخرى . البعض من هذه الاستراتيجيات تستهدف دورة التكاثر الفيروسي ، وهذه هي نفس آلية عمل دواء المولنوبيرافير . بينما البعض الاخر يستهدف المستقبلات التي ترتبط مع البروتين الفيروسي ، وتساعد في التغلغل داخل النواة ، وهذا هو الحال في دواء الإيفيرمكتين. إضافة الى هذا فإنه يوجد استراتيجيات علاجية مختلفة تماما عن سابقتها ، إذ انها تثبط وظيفّة البروتين الرئيسي (سارس-كوفيد 2) ، و ذلك من اجل منع قطع متعددات البروتين ، وبالتالي منع تشكل جزيئات فيروسية جديدة وهذا هو نفس دور دواء (اللوبينافير/ ريتونافير). المعطيات الحالية تشير الى ان دواء المولنوبيرافير اكثر امان وفعالية من دواء الايفرميكتين ودواء (اللوبينافير/ ريتونافير) في علاج مرض الكوفيد-19. هذه المقارنة تبقى نظرية فقط مما يعني انها تحتاج الى الدعم من الجانب التطبيقي. نأمل من الخبراء إجراء تجارب سريرية مستقبلا لدعم او دحض هذه النظرية.

الكلمات المفتاحية: الكوفيد-19، سارس- كوفيد2، العلاج المضاد للفيروسات، مولنوبيرافير، إيفيرمكتين، لوبينافير/ ريتونافير.