

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Amar Telidji -Laghouat
Faculté des Sciences
Département de Biologie



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master
Filière : Sciences Biologiques
Option : Biochimie appliquée

THEME

*Contribution à l'investigation des plantes médicinales utilisés pendant
la période du COVID-19 à Laghouat.*

Par :

BENZIANE Souhila & BOUAZZARA Hafsa

Devant le jury composé de :

Pr. ZEROUK Salim

Dr. BOUSSOUSSA Hadjer

Dr. KRAZA Lamia

Pr. KHACHEBA Ihcen

Présidente

Examineur

Rapporteur

Co- Rapporteur

Année Universitaire 2022- 2023



Remerciement



Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements

*À notre promotrice : **docteur KRAZA Lamia***

Nous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté d'être notre promotrice

D'avoir proposé ce sujet, et nous dirigé

Et ce qui nous a suivi dans la rédaction de notre mémoire

C'est un honneur pour nous

*À notre Co promotrice : **Pr. KHACHBA Ihcen***

Pour tout ce qu'elle a fait pour nous et pour avoir toujours été là pour nous et Pour tous ses conseils et Encouragements

*Mes remerciements aux membres du jury **Pr. ZEROUK Salim** et*

***Dr. BOUSSOUSSA Hadjer** d'avoir accepté*

D'examiner ce travail

*Nous remercions : **M. CHAKMA Taha***

Pour avoir partagé son expérience et compétence avec nous lors de la réalisation de ce travail, Pour ses conseils et suggestions

*À celui qui a eu un grand effort tout au long de la réalisation de ce mémoire notre **ami Anis KHELIFA***

Merci beaucoup pour tous vos efforts avec nous

*Aux membres de la Bibliothèque des sciences, merci beaucoup pour toute votre gentillesse envers nous, en particulier notre **oncle AISSA***





Dédicace



اولا الحمد لله الذي بنعمه تتم الصالحات

Je dédie ce modeste travail particulièrement à mon don de Allah, et à la grande bénédiction pour laquelle je vis, mes chers parents, qui ont consacré leur existence à bâtir la mienne, pour leur soutien, patience et soucis de tendresse et d'affection pour tout ce qui ils ont fait pour que je puisse arriver à ce stade.

*A ma mère **Mbarka** qui m'a encouragé durant toutes mes études, et qui sans elle, ma réussite n'aura pas eu lieu.*

*A mon père **Ahmed**, qui est toujours disponible pour nous, et prêt à nous aider, je lui confirme mon attachement et mon profond respect.*

*A mes chères sœurs : **Marwa** et **Safa** et **Fatna** pour leur encouragement permanent, et leur soutien moral et sans oublier ma belle nièce **Batoul***

*A mes deux petits frères **Zin Elaabedin** et **Assoumi** qui savent toujours apporter joie et bonheur à toute la famille.*

*A mon frère **Zoubir**, qui est ravi de mon succès, et qui m'a toujours soutenu*

*A mon oncle **Slimane**, qui a toujours été mon mentor et mon soutien j'ai de la chance de t'avoir dans ma vie*

*A celui qui est au courant de mes manques et de mes défauts, qu'elle a essayé de les cacher sans être une main appuyant sur la plaie et pour sa patience et compréhension, à mon ami et ma binôme **BENZIANE Souhila** qui était avec moi et m'a aidé dans ce travail.*

*A tous mes amis: **A.Chaima**, **B.Chaima** et **R.Manel** pour leurs encouragements, je vous souhaite tout le bonheur durant votre vie.*

*A mes sincères et fidèles amis et colleges **B.Sabrina**, **B.Hafsa** je les remercie pour leurs encouragements et leur assistance continue tout au long de ce travail.*

A ceux qui m'ont soutenu, m'ont encouragé durant toute ma période d'étude, et pour leurs sacrifices consentis.



Hafsa





Dédicace



*Tout d'abord, merci à **Dieu** pour mon succès*

Je dédie ce travail

*Ma chère **Maman***

*À Mon cher **Papa***

Merci de toujours me soutenir, m'encourager, me rassurer

*À Mes chers **frères** et **Sœurs***

Fatima, Riad, Khalil, Iyad, Sara, Amani

Merci de m'avoir supporté, aidé tout le long de ce travail

*À mon amie et supportrice **Hafsa**, nous l'avons fait et avons surmonté tous les obstacles*

Merci d'être avec moi et d'être mon ami

*À mon ami **Anis**, merci beaucoup pour tout ce que tu as fait pour nous*

Pour votre anxiété et votre fatigue, et pour toute l'énergie positive et le courage que vous nous avez donnés

*Mes amies **Hafsa** et **Sabrina**, vous étiez la meilleure des deux amies et nous avons vécu de beaux moments ensemble*

À toutes les personnes que j'aime et qui m'aime

À tous les enseignants qui ont contribué à ma formation

À toute Ma famille et Mes chères Amies



SOUHILA



Résumé

La pandémie de Corona 2019 a provoqué une crise sanitaire mondiale et entraîné des pertes dans tous les secteurs. Et faute de solutions ou d'antidote pour faire face à une telle épidémie, les gens ont eu tendance à trouver une solution alternative pour s'en protéger. Dans ce cadre, l'objectif de cette étude qui consiste dans un premier cas est de mener une enquête par questionnaire au niveau de la ville de Laghouat afin de considérer les plantes les plus utilisées en médecine traditionnelle locale pour renforcer l'immunité, et prévenir ou se protéger contre ce virus. Puis de déterminer leurs propriétés et composants biologiquement actifs. Par des méthodes d'amarrage moléculaire «Docking moléculaire», évalue l'interaction entre ces molécules végétales et les protéines virales. Les résultats obtenus à partir de l'étude par questionnaire avec 28 plantes. Nous ont permis d'identifier les 10 plantes les plus demandées et utilisées par les personnes ainsi que les plus efficaces contre le virus. Après identification des composés phénoliques présents dans les plantes, des simulations ont été réalisées sur 40 composés phénoliques à l'aide de (Audotock tool) et (Discovery Studio Visualizer programs) suivi d'un calcul des paramètres ADMET. Les résultats ont montré l'efficacité de 8 composés phénoliques trouvés dans *Mentha pulegium*, *Eucalyptus globulus*, *Artemisia herba alba* et *Saussurea costus*. Où (Acide éllagique et Quercetine) dérivés de *Eucalyptus globulus*, *Artemisia herba alba* ont présenté les meilleures valeurs d'énergie de liaison et d'inhibition des protéines virales et ont montré de bonnes propriétés pharmacocinétiques.

Mots clés : COVID-19, Phytothérapie, questionnaire, composés phénoliques, Docking.

Abstract

The Corona pandemic 2019 caused a global health crisis and led to losses in all sectors. And due to the lack of solutions or antidote to confront such an epidemic, people tended to find an alternative solution to protect from it. In this context, the aim of this study, which consists first is to conduct a questionnaire study at the level of the city of Laghouat in order to consider the most used plants in local traditional medicine to enhance immunity, and to prevent or protect against this virus, then to determine their properties and biologically active components, and finally The study, using molecular Docking, evaluates the interaction between these plant components and viral proteins. The results obtained from the questionnaire study with 28 plants determined identify most10 requested and used plants by people as well as the most effective against the virus. After identifying the phenolic compounds present in the plants, simulations were conducted on 40 phenolic compounds using (Audotock tool) and (Discovery Studio Visualizer programs), followed by a calculation of the ADMET parameters. The results showed the effectiveness of 8 phenolic compounds found in *Mentha pulegium*, *Eucalyptus globulus*, *Artemisia herba Alba* and *Saussurea costus*. Where (Ellagic acid and Quercetin) derived from *Eucalyptus globulus*, *Artemisia herba Alba* presented the best values of binding energy and inhibition of viral proteins and showed good pharmacokinetic properties.

Keywords: COVID-19, Phytotherapy, questionnaire, phenolic compounds, docking.

الملخص

تسببت جائحة كورونا 2019 في أزمة صحية عالمية و أدت الى خسائر في جميع القطاعات، و نظرا لعدم وجود حلول أودواء لمواجهة مثل هذا الوباء، اتجه الناس الى ايجاد حل بديل للحماية منه. وفي هذا الإطار، تهدف هذه الدراسة التي تتمثل أولا في إجراء استبيان على مستوى مدينة الأغواط من أجل النظر في النباتات الأكثر إستخداما في الطب التقليدي المحلي.

لتعزيز المناعة والوقاية أو الحماية من هذا الفيروس، ثم تحديد خصائصها ومكوناتها الفعالة بيولوجيا، بالإضافة الى دراسة أساليب الإلتحام الجزيئي والديناميكية الجزيئية، التي تقيم التفاعل بين هذه المكونات النباتية والبروتينات الفيروسية.

سمحت لنا النتائج التي تم الحصول عليها من الدراسة الإستبائية بتحديد 10 نباتات الأكثر طلبا و إستعمالا من طرف الناس وكذلك الأكثر فعالية ضد الفيروس. بعد تحديد المركبات الفينولية الموجودة في النباتات تمت المحاكاة على 40 مركب فينوليا بإستخدام (اتودوك) و (برامج ديسكوفري)، متبوع بحساب الخصائص الدوائية الحركية أظهرت النتائج فعالية 8 مركبات فينولية متواجدة في النعناع و الكاليتوس و الشيح و القسط الهندي.

حيث قدم (حمض الإيلاجيك و كرسيتين) المشتقة من الكاليتوس و الشيح افضل قيم لطاقة الربط وتثبيط للبروتينات الفيروسية وأبدوا خصائص حركية دوائية جيدة.

الكلمات المفتاحية كورونا/العلاج بالنباتات/ استبيان/ مركبات فينولية/ دوكينغ

Liste des figures

Figure 1: Evolution de coronavirus (CoVs).	7
Figure 2: Répartition mondiale de l'épidémie de SARS-CoV-2 dans le monde.	8
Figure 3: Les régions où le nombre de cas déclarés	9
Figure 4: Structure générale de COVID-19	9
Figure 5: Structure génomique et protéines codées par le SRAS-CoV-2	10
Figure 6: la particule virale du SARS-CoV-2	12
Figure 7: Réplication de SARS-COV-2	13
Figure 8: Les principaux symptômes de COVID-19	18
Figure 9: les complications de COVID-19	20
Figure 10: Les principaux tests sérologiques utilisés pour le diagnostic du COVID-19 et les principaux avantages et inconvénients liés à ces méthodes et leurs perspectives	23
Figure 11: Procédures générales pour l'amarrage moléculaire	27
Figure 12: <i>Artemisia herba Alba</i>	33
Figure 13: <i>Eucalyptus globulus</i>	34
Figure 14: <i>Eucalyptus globulus</i>	34
Figure 15: <i>Mentha pulegium</i>	36
Figure 16: Interface de la page d'accueil du RCSB PDB	38
Figure 17: Interface d'accueil du PubChem	39
Figure 18: Interface d'accueil du preADMET, SwissADEM et ADMETlab	39
Figure 19: Interface d'accueil de l'AutoDockTools	40
Figure 20: Interface d'accueil de Discovery Studio 2020 Client	40
Figure 21: L'interface graphique de ChemDraw	41
Figure 22: La structure de la protéine 6m2n sans l'inhibiteur 3wl	43
Figure 23: La structure de la protéine 6wtt sans l'inhibiteur k36	44
Figure 24: La représentation schématique du docking de deux molécules	47
Figure 25: Répartition des pourcentages des parties utilisées de chaque plante	58
Figure 26: Répartition des pourcentages selon le mode d'utilisation	59
Figure 27: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (1) en (2D) et (3D).	70
Figure 28: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (2) en (2D) et (3D)	71
Figure 29: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (3) en (2D) et (3D.)	72
Figure 30: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (4) en (2D) et (3D).	73
Figure 31: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (5) en (2D) et (3D.)	74
Figure 32: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (6) en (2D) et (3D)	75
Figure 33: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (7) en (2D) et (3D)	76

Figure 34: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (8) en (2D) et (3D)	77
Figure 35: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (1) en (2D) et (3D)	78
Figure 36: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (2) en (2D) et (3D)	79
Figure 37: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (3) en (2D) et (3D)	80
Figure 38: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (4) en (2D) et (3D)	81
Figure 39: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (5) en (2D) et (3D)	82
Figure 40: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (6) en (2D) et (3D)	83
Figure 41: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (7) en (2D) et (3D)	84

Liste des tableaux

Tableau 1: Traitement clinique du COVID-19	23
Tableau 2: Représentation de formule, nom, structure « 2D, 3D » et CID pubchem des huit ligands étudiés.	45
Tableau 3: Molécules bioactives et leurs activités biologiques des parties utilisées des plantes médicinales.	53
Tableau 4: Les molécules sélectionnées dans les quatre plantes.	56
Tableau 5: Analyse des résultats de l'amarrage moléculaire	61
Tableau 6: Résultat d'ADMET du huit inhibiteurs.....	67
Tableau 7: Les propriétés physique et chimique.....	68

Liste des abréviations

A	B	C
ADME /TOX : Absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité. ARN : Acide ribonucléique ADN : Acide désoxyribonucléique ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ARNm : ARN messager ADT : Autodock tools AM : amarrage moléculaire AA : acide amine	PDB : Protein Data Bank BBB : blood–brain barrier HBA : accepteurs hydrogène HBD : donneurs hydrogène	COVID-19 : Maladie du coronavirus 2019 CoV s: Coronavirus CoV-2 : COVID-2 3CLpro : chémotrypsine-like proteinase CSS : Syndrome de la tempête cytokine CRT : complexe de réplication-transcription CT-scan : computed tomography
D	E	F
DAMP : Modèles moléculaires associés aux dommages DMV : vésicules à double membrane péri-nucléaire DMS : membranes convolées de petites sphères à double Membrane ouvertes DSV : Discovery Studio Visualizer	ER : réticulum endoplasmique EA : Acide éllagique	FDA : Food and Drug Administration FIP : péritonite infectieuse féline
H	I	M
HE : huiles essentielles HIA : Humain Absorption intestinale HERG : Humain ether related gene channel	IFN : Interferon IL : Interleukin Ig : Immunoglobulin	MERS-CoV : Coronavirus associé au syndrome respiratoire du Moyen-Orient
N	O	P
NSP : protéines non structurales	OMS : l'organisation mondiale de la santé ORF : cadres de lecture ouverte OIT : Organisation	Protéine N : protéine de nucléocapside Protéine M : Protéine membranaire Protéine S : Protéine de

	internationale du Travail	pointe/surface Protéine E : Protéine d'enveloppe pp1a : Polyprotéine 1b pp1b : Polyprotéine 1b PAMP : Modèles moléculaires associés aux agents pathogènes PM : poids moléculaires PDBQT : Protein Data Bank, Partial Charge(Q), Atom Type (T)
R	S	T
RBD : Receptor-Binding domain RdRp : ARN polymérase dépendante de l'ARN RT-PCR : Réaction en chaîne par polymérase via reverse Trans RDB : Domaine de liaison au récepteur RCSB : Research Calloboratory for Structural Bioinformatics	SARS-CoV-2 : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère Coronavirus 2 ssRNA (RNA singlestranded) SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë SARS –CoV : Coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère	TMPRSS2 : Sérine Protéase Transmembranaire TR : Taux de Répétition

Remerciement.....	I
Dédicace.....	II
Abstract	III
Liste des figures.....	IV
Liste des tableaux.....	VI
Liste des abréviations.....	VII
Table des matières.....	VIII

Table des matières

<i>Introduction.....</i>	<i>1</i>
<i>Introduction.....</i>	<i>15</i>
I.1. Phytothérapie	4
I.1.1. La médecine traditionnelle.....	4
I.1.2. Les plantes médicinales	4
I.1.3. Thérapie naturelle et COVID	5
I.1.4. Mode d'utilisation des plantes médicinales	5
I.1.4.1. Décoction.....	5
I.1.4.2. Infusion	6
I.1.4.3. Macération.....	6
➤ Lorsque ces méthodes sont utilisées, il en résulte l'extraction de métabolites secondaires.....	6
I.1.5. Molécules végétales à intérêt.....	6
I.1.5. 1. Les huiles essentielles.....	6
I.1.5. 2. Les composées phénoliques	7
I.2. Coronavirus.....	7
I.2.1 Les coronavirus	7
I.2.2. Origine de SARS- COV-2 et Covid-19	8
I.2.3. Biologie de SARS-CoV-2	9
I.2.3.1. Le génome.....	9
I.2.3.2. Structure de SARS-CoV-2	10

I.2.3.3. La réplication de SARS-COV-2.....	12
I.2.3.4. La réponse immunitaire et infection	13
I.2.4. La pathologie	15
I.2.4.1. La transmission	15
I.2.4.2. Incubation.....	17
I.2.5. Les symptômes	17
I.2.6. Les complications de la COVID-19	20
I.2.7. Diagnostique.....	20
I.2.8. Traitement clinique.....	23
I.2.9. Vaccine.....	25
I.2.10. Les effets de la pandémie.....	25
I.3. Amarrage moléculaire	26
I.3.1. Théorie du Docking	26
I.3.2. Docking moléculaire	27
I.3.3. Principe général de Docking	28
I.3.4. Les outils du docking moléculaire	28
II.1. Investigation ethnobotanique	31
II.1.1. Type d'étude	31
II.1.2. Lieu de réalisation de l'étude	31
II.1.3. Critère d'inclusion.....	31
II.1.4. Analyse des donnés.....	32
1. <i>Artemisia herba-alba</i>	32
.....	33
2. <i>Eucalyptus globulus</i>	33
3. <i>Mentha pulegium</i>	35
4. <i>Saussurea costus</i>	36
Figure16: Saussurea costus [50]	37
II.2. Amarrage moléculaire	38
II.2.1.Bases de données.....	38
II.2.2.Logiciels utilisés	39
II.2.3. Paramètres de l'amarrage moléculaire	42

• Préparation de récepteur	42
• Préparation du ligand	44
II.2.4.Docking moléculaires	47
II.2.5. Analyse ADMET	47
I. Les plantes médicinales investiguées	52
II. Etudes des molécules biologiques des plantes médicinales et le COVID-19.....	56
II.1. Les effets des quatre plantes sélectionnées sur le COVID-19.....	56
1.1. <i>Artemisia herba-alba</i>	56
1.2. <i>Eucalyptus globulus</i>	57
1.3. <i>Mentha pulegium</i>	57
1.4. <i>Saussurea costus</i>	57
III. Analyse de questionnaire	58
1. Répartition de l'échantillon étudié selon la partie utilisée	58
.....	58
2. Répartition de l'échantillon selon le mode d'utilisation.....	59
III.2. L'amarrage moléculaire.....	60
III.2.1. Relation structure-activité	60
III.2.2. Analyse ADMET	65
III.1. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de SARS-COV 2	69
III.1.1. Etude des interactions Ligands- récepteurs	69
III.1.1.1.L'analyse des interactions	69
III.2.2. Analyses ADMET	84
<i>Références bibliographiques</i>	88
<i>Annexes</i>	101

Introduction

La pandémie SARS-CoV-2 a ravagé le monde et représente une menace mondiale significative pour les vies et les moyens de subsistance. L'épidémie de coronavirus a été déclarée d'urgence sanitaire mondiale et représente l'un des plus grands risques pour la santé mondiale, car il a tendance à infecter un grand nombre de populations humaines [72].

Fin décembre 2019, plusieurs établissements de santé locaux ont rapporté des groupes de patients atteints de pneumonie de cause inconnue qui étaient épidémiologiquement liés à un marché de gros de fruits de mer et d'animaux humides à Wuhan, dans la province de Hubei, en Chine [129].

Ces patients ont été infectés par la nouvelle souche de coronavirus, le syndrome respiratoire aigu sévère corona-2 (SARS COV- 2). Par conséquent, les soins de soutien et la prévention des complications sont une stratégie de gestion importante pour minimiser les dommages [127].

Les statistiques de l'OMS sur la pandémie du nouveau coronavirus ont révélé un nombre total de 676 millions de cas infectés et plus de 6 millions de décès dans le monde [49].

Parmi les solutions qui ont été mises en place pour réduire l'intensité de la propagation rapide était d'éviter tout type de rencontres et les déplacements inutiles [80], Malgré l'application stricte du protocole sanitaire, les chiffres n'ont pas cessé d'augmenter, donc les hôpitaux aient augmenté leur capacité à prendre en charge un maximum de patients, réduisant ainsi le taux de mortalité, surtout en l'absence de vaccins et de médicaments efficaces pour atténuer les symptômes, notamment chez les sujets âgés [49].

Les premiers symptômes cliniques qui apparaissent après l'infection par le SARS-CoV-2 sont la pneumonie, la fièvre, la toux sèche, la dyspnée, et dans les cas aigus conduit à une insuffisance respiratoire et, finalement, la mort. Bien que la guérison dépende de l'immunité, les conditions préexistantes telles que l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires ou la maladie rénale augmentent encore la gravité de la pathogenèse du SARS-CoV-2 [53].

Différents médicaments sont disponibles sur le marché contre le SARS-CoV-2, mais aucun n'a montré des résultats précis. Aucun des médicaments n'a été approuvé par la FDA contre le SARS-CoV-2. Les plantes ont été utilisées comme médicament dans la tradition chinoise. Certains médicaments à base de plantes ont des marges de sécurité supérieures à celles des

médicaments de référence, ce qui montre qu'ils peuvent être utilisés contre une infection au SARS-CoV-2 [6].

Les plantes sous forme de médicaments à base de plantes ou de composants alimentaires agissent comme immun-modulateurs et peuvent être un puissant antiviral contre l'infection par le SARS-CoV-2 [85]. Les plantes médicinales contiennent divers métabolites secondaires, ils ont donc été la source de médicaments contre les infections virales, bactériennes et protozoaires, y compris le cancer. Les métabolites secondaires présents dans les plantes médicinales peuvent perturber les protéines et les enzymes virales en se liant à elles et en empêchant la pénétration et la réplication virale [26].

C'est sous ce cadre qu'intervient l'objectif de notre étude qui vise en premier lieu à faire une enquête sur les plantes médicinales utilisées pour prévenir et/ou lutter contre le COVID-19 dans la ville de Laghouat. Pour faire une analyse des molécules bioactives et des activités biologiques de ces plantes donc la recherche de nouveaux composés d'origine naturelle efficace pour la prévention et le traitement de la pneumonie à COVID-19, avec de meilleures propriétés biologiques et pharmacologiques. Nous avons donc étudié l'inhibition du COVID-19 par une série de molécules d'origine naturelle via le docking moléculaire. Et pour mieux comprendre les mécanismes d'action de ces ligands, une filtration par détermination des paramètres ADME /TOX, s'avérée nécessaire.

Ce manuscrit est divisé en trois parties disposées comme suit :

- La première partie est une synthèse bibliographique dans laquelle sont traités le virus du Covid-19, la phytothérapie.
- La deuxième partie c'est la partie expérimentale qui concerne à une investigation ethnobotanique, dont nous avons défini les différentes méthodes utilisées dans cette étude in silico, et aussi une partie qui consacrée à une description du docking moléculaire et les différents concepts théoriques sur lesquels se base.
- La troisième partie présente les résultats et leur discussion.

Enfin nous achèverons ce travail par une conclusion générale qui résume l'ensemble des résultats obtenus et les perspectives.

Synthèse Bibliographique

I.1.Phytothérapie

I.1.1. La médecine traditionnelle

La phytothérapie est l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement des maladies. Le mot « phytothérapie » vient des termes grecs therapeia = traitement + phyton = plantes et signifie « thérapie par les plantes ». C'est l'une des plus anciennes pratiques thérapeutiques utilisées par l'humain [61].

Son origine remonte à 8 500 av. J.-C. et s'appuyait sur les connaissances populaires et l'expérience scientifique (ethnopharmacologie/ethnobotanique). L'utilisation des plantes médicinales, actuellement, a une grande popularité en tant que médecine complémentaire et alternative dans les pays les plus développés et continue d'être le premier soin dans les pays les moins développés en raison de son faible coût et de son accès facile [65].

I.1.2. Les plantes médicinales

Les plantes médicinales sont devenues un sujet mondial ayant un impact sur la santé mondiale. La phytothérapie a joué un rôle important dans le maintien du système de santé de l'ensemble de la population à travers le monde [111].

La connaissance et le progrès des avantages médicaux des plantes ont augmenté dans les pays en développement et développés. Les plantes médicinales ont constitué la base de la médecine alternative et ont conduit à être la principale voie de conceptualisation de nouveaux médicaments [38].

A une époque antérieure du XIX^e siècle, plus de 80% de la médecine était formulée à partir de plantes, et surtout après la révolution scientifique, le domaine de la phytothérapie a conduit l'évolution de l'industrie pharmaceutique où les médicaments de synthèse prévalent [99].

L'utilisation croissante des plantes médicinales dans le traitement des maladies est due d'une part au fait que les plantes ou leurs dérivés sont considérés comme des médicaments sûrs et efficaces, ainsi qu'avec moins d'effets secondaires et à faible coût [87].

La connaissance de la médecine alternative basée sur l'utilisation des plantes dans le traitement représente un héritage transmis de génération en génération au fil des siècles [99].

I.1.3. Thérapie naturelle et COVID

La pandémie de COVID-19 a continué de se propager à l'échelle mondiale et il n'existait aucun médicament miracle pour traiter efficacement la maladie. Il a fallu beaucoup de temps pour développer de nouveaux médicaments malgré une coopération mondiale efficace. Grâce à l'expérience accumulée à partir de la pratique clinique, alors qu'il a été constaté que la médecine traditionnelle fournit une force durable dans la lutte contre l'épidémie [68].

Le grand public a eu recours à l'utilisation des plantes médicinales par l'utilisation de combinaisons d'herbes, en raison de son efficacité et de son impact sur les symptômes cliniques de la maladie tels que la fièvre, la toux et la fatigue. Et Il travaille pour améliorer la fonction immunitaire [67].

Cette stratégie préventive a été utile dans le traitement du COVID- En plus d'aider à soulager les symptômes de la plupart des patients à tous les stades, cette approche est particulièrement attrayante en raison de l'accent mis à la fois sur la prévention et la participation au rétablissement de divers troubles [120].

I.1.4. Mode d'utilisation des plantes médicinales

La phytothérapie, est une méthode thérapeutique qui utilise l'action des plantes médicinales. Elle utilise la partie active de ces plantes ayant des propriétés thérapeutiques. Les préparations peuvent être obtenues par macération, infusion, décoction.

I.1.4.1. Décoction

Préparation de décoction: dans laquelle les matières végétales. Par exemple (gingembre broyé, eucalyptus, menthe, feuilles de citronnelle) sont soigneusement lavées et bouillies dans de l'eau potable pendant 15 minutes dans une casserole bien couverte. Couvrez-vous ensuite d'un torchon, pendant 5 minutes minimum pour laisser infuser sans refroidir l'eau. La chaleur va libérer des huiles essentielles, précieuses pour leur concentration en principes actifs qui avec cette chaleur vont interrompre le cycle du virus. La température de l'infusion est d'environ 75 °C.

Peut être utilisé 1 à 2 fois par jour (matin et/ou soir) selon les besoins [55].

I.1.4.2. Infusion

Préparation de l'infusion: On met un mélange des plantes, par exemple (citron, thym, menthe, absinthe) fraîchement râpé dans une casserole. Faites bouillir 250 ml d'eau et versez-la directement sur le tout et laissez reposer pendant au moins dix minutes (n'oubliez pas de couvrir la casserole). Une fois le temps écoulé, on peut filtrer le mélange. L'infusion est maintenant prête; Ajouter 1 ou 2 cuillères à soupe de miel. La dose utilisée est la quantité adéquate et nécessaire. Peut être utilisé 1 à 2 fois par jour (matin et/ou soir) selon les besoins [44], [34].

I.1.4.3. Macération

Ces préparations s'obtiennent en mettant à tremper une certaine quantité des plantes sèches ou fraîches dans un liquide : eau, et en laissant en contact pendant un temps plus ou moins long. Passé ce délai, chauffer doucement. Cette méthode est particulièrement indiquée pour les plantes riches en huiles essentielles pour profiter pleinement des vitamines et minéraux qu'elles contiennent [55].

- Lorsque ces méthodes sont utilisées, il en résulte l'extraction de métabolites secondaires.
 - **En première classe** : les huiles essentielles
 - **Et au second classe** : les composés phénoliques

I.1.5. Molécules végétales à intérêt

I.1.5. 1. Les huiles essentielles

Les huiles essentielles (HE) sont les principales molécules actives des plantes aromatiques. Ce sont des mélanges de différentes substances lipophiles et volatiles, telles que des mono-terpènes, des sesquiterpènes et/ou des phényl-propanoïdes, et ont une odeur agréable [108], [102].

Les huiles essentielles ont des propriétés pharmacologiques importantes, telles que les propriétés antibactériennes, antifongiques, antivirales à large spectre, le paludisme, le diabète, les troubles mentaux, le cancer, l'hypertension, les troubles respiratoires, etc [10].

Ainsi, les HE montrent une grande efficacité et rapidité d'action, et elles représentent une source importante pour le développement de traitements COVID-19 [33].

I.1.5. 2. Les composés phénoliques

Les polyphénols sont la principale classe de composés bioactifs dans la nature, exerçant divers effets sur la santé en fonction de leur activité antioxydant directe et de leurs effets sur la modulation de la signalisation intracellulaire. Les activités antivirales des polyphénols et leur impact sur la modulation du système immunitaire pourraient servir de base solide pour développer des approches naturelles à base de polyphénols pour prévenir et traiter le COVID-19. De plus, les polyphénols sont des composants alimentaires naturels et donc sans danger même à des doses quotidiennes [33].

I.2. Coronavirus

I.2.1 Les coronavirus

Les coronavirus (CoVs) sont un groupe de virus hautement enveloppés qui se trouvent diversement chez l'homme et la faune sauvage. Avec leur taux de mutation élevé et leur ineffectivité, les CoV sont des pathogènes zoonotiques importants qui peuvent infecter les animaux et les humains [48], entraînant 5 à 10% des syndromes respiratoires aigus [23].

Ils sont connus pour infecter le système respiratoire, gastro-intestinal, hépatique et neurologique avec un large éventail de caractéristiques cliniques allant du cours asymptomatique aux maladies graves qui nécessitent une hospitalisation dans l'unité de soins intensifs [40].

Les premiers coronavirus humains (HCoV), HCoV-229E et OC43, ont été identifiés dans les années 1960. Cependant, on suppose que la première maladie liée au coronavirus enregistrée était la péritonite infectieuse féline (FIP) en 1912. [48], [43], [129].

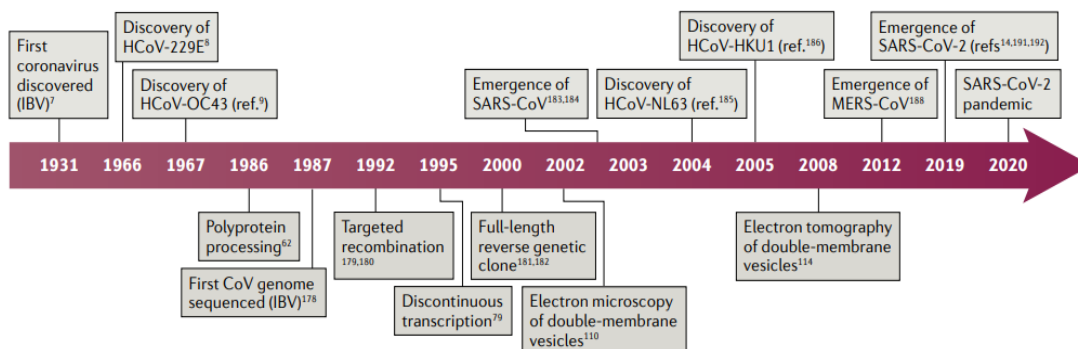


Figure 1: Evolution de coronavirus (CoVs) [48].

I.2.2. Origine de SARS- COV-2 et Covid-19

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a annoncé un nouveau nom pour l'épidémie de maladie causée par le nouveau coronavirus: maladie coronarienne 2019 (COVID-19) le 11 février 2020 [24].

Le coronavirus 2019 (COVID-19) s'est propagé très rapidement dans le monde après que le premier cas ait été découvert à Wuhan, en Chine, en décembre 2019 [110].

Une épidémie mondiale de virus Corona (COVID-19) a pris naissance à Wuhan, en Chine, et s'est propagée à 140 autres pays, dont le Japon, la Corée et l'Italie [125].

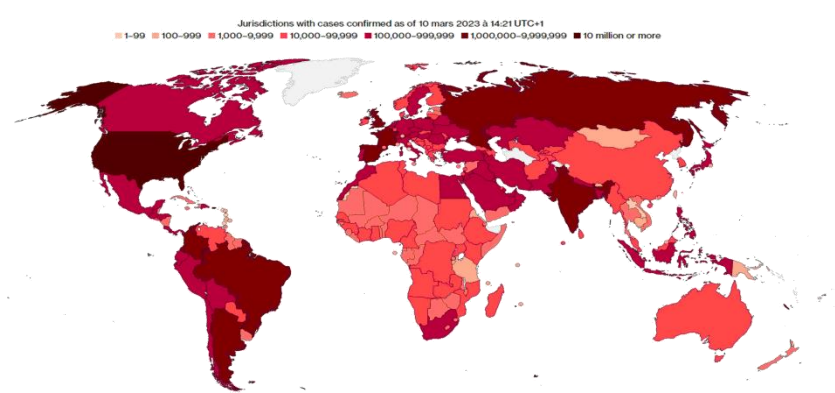


Figure 2: Répartition mondiale de l'épidémie de SARS-CoV-2 dans le monde [49].

À l'échelle mondiale, le 10 mars 2023. **676, 479,747** cas confirmés de COVID-19, dont **6, 881,635** décès [49].

Les régions où le nombre de cas déclarés est le plus élevé sont :

Where deaths have occurred	Deaths	Cases
US	1,123,836	103,804,263 ■
Brazil	699,310	37,085,675 ■
India	530,779	44,690,738 ■
Russia	388,521	22,086,064 ■
Mexico	333,188	7,483,444 ■
UK	220,721	24,658,705 ■
Peru	219,539	4,487,553 ■
Italy	188,322	25,603,510 ■
Germany	168,935	38,249,060 ■
France	166,176	39,866,718 ■
Indonesia	160,941	6,738,225 ■
Iran	144,933	7,572,311 ■
Colombia	142,339	6,359,093 ■
Argentina	130,472	10,044,957 ■
Spain	119,479	13,770,429 ■

Figure 3: Les régions où le nombre de cas déclarés [49].

I.2.3. Biologie de SARS-CoV-2

I.2.3.1. Le génome

SARS-CoV-2 génome comprend ssRNA (RNA singlestranded) qui est d'environ ~30 kb de taille. Les protéines non structurales (NSP) et structurales sont codées par le génome. Les protéines structurales comprennent les nucléocapsides (N), les glycoprotéines de pointe (S1 et S2), les protéines d'enveloppe (E) et les protéines de membrane (M), qui sont tous situés près de l'extrémité 3' de la chaîne [93].

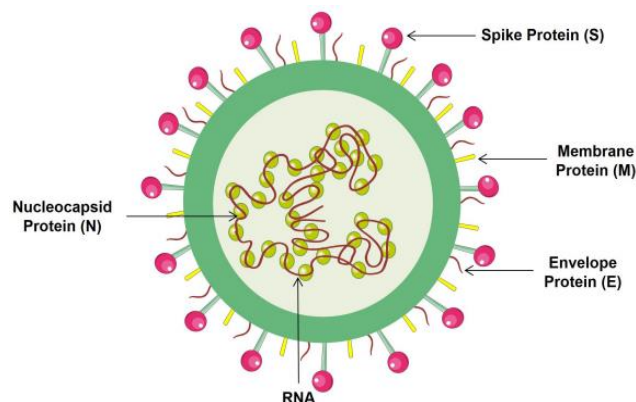


Figure 4: Structure générale de COVID-19 [93].

I.2.3.2. Structure de SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 possède un génome d'ARN à un seul fil positif. Il est d'environ 30000 bases en longueur et se compose d'une structure de cape terminale 5' et une queue poly A 3'. Ce nouveau coronavirus a 14 cadres de lecture ouverte (ORF) codant 29 protéines. Le 5' terminus du génome contient les gènes ORF1ab et ORF1a. ORF1ab est le plus grand gène et code la protéine pp1ab qui contient 15 protéines non structurales appelées nsps. (nsp1-nsp10 and nsp12-nsp16). ORF1a encode la protéine pp1a et a également 10 nsps (nsp1-nsp10). Le 3' terminus du génome contient 4 protéines structurales : la glycoprotéine de pointe (S), la protéine d'enveloppe (E), la membrane (M) et la phosphoprotéine nucléocapside (N). Il contient également 8 protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et ORF14) [83].

La protéine S du coronavirus se compose de 2 sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1, où se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD) et est responsable de la liaison des récepteurs de surface des cellules hôtes et de la sous-unité S2, qui assure la fusion ultérieure entre les membranes virales et cellulaires hôtes [112].

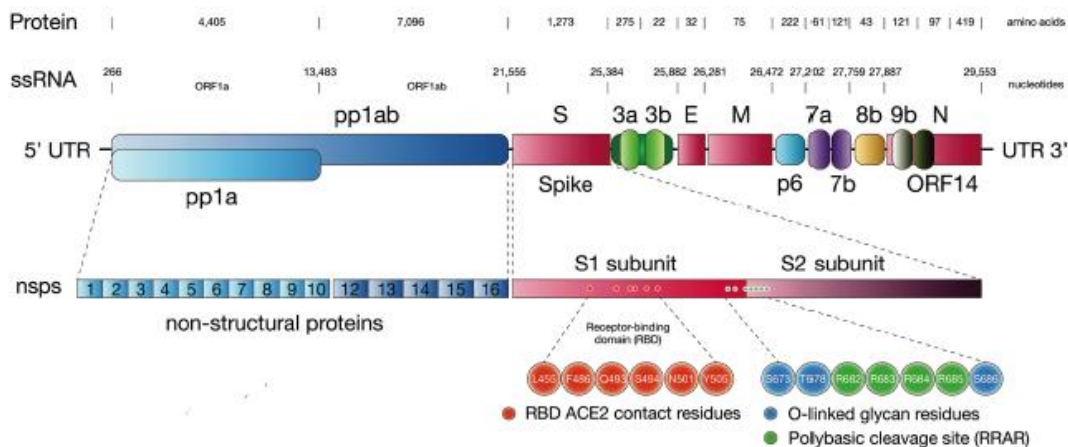


Figure 5: Structure génomique et protéines codées par le SRAS-CoV-2 [83].

I.2.3.2.1. Les protéines de structure

Il y a au moins quatre protéines structurales codées par le génome du coronavirus: une glycoprotéine spike (S), une protéine d'enveloppe (E), une protéine de membrane (M) et une protéine nucléocapsidée (N) avec des régions courtes non traduites aux deux termes, nécessaires pour produire une particule virale structurellement complète [9].

- a) La protéine S : la protéine S joue un rôle vital dans l'attachement aux récepteurs hôtes, l'entrée virale et détermine le tropisme hôte [116].
- b) La protéine E : La protéine E est impliquée dans l'assemblage des virus et la libération de virions des cellules hôtes [95].
- c) La protéine M : La protéine M est en quantités plus élevées par rapport à toutes les autres protéines de la particule virale ; avec ses trois domaines Trans membranes, elle forme des virions, favorise la courbure de la membrane et se lie à la nucléocapside.

Cette protéine favorise l'assemblage viral et le bourgeonnement des particules virales par interaction avec la protéine N et les protéines accessoires, en stabilisant le complexe protéine N-ARN, à l'intérieur du virion interne [112].

- d) La protéine N : La N-protéine est une importante protéine structurale virale, qui joue un rôle important dans la promotion de l'emballage du génome, le chaperoning de l'ARN, le transport de protéines intracellulaires, la dégradation de l'ADN, l'interférence dans la traduction de l'hôte et la restriction des réponses immunitaires de l'hôte [41].

I.2.3.2.2. Les protéines non structurales

Les premières poly protéines, pp1a et pp1ab, qui sont produites lorsque le virus pénètre dans la cellule et sont codées par ORF1a et ORF1ab, respectivement, sont divisées en 15 protéines non structurales (nsp), qui sont impliquées dans la formation du complexe de répllication associé à l'ARN-dépendante polymérase. Les protéines non structurales sont présentes dans ces poly protéines. Nsp1 à 10 dans pp1a, et nsp12 à 16 dans pp1ab. La première protéine à créer, Nsp1, est responsable du contrôle de la traduction cellulaire en faveur du virus. Le PLpro (protéase semblable à la papaïne) trouvé dans nsp3 et le 3CLpro (chémotrypsine-like proteinase) transcrit par nsp5 sont les protéines essentielles pour l'infection virale. La polyprotéine qui contient ces protéines comme domaines va autoclip, libérant les divers nsps qui composent le complexe de reproduction. Parmi ces nsp, l'ARN polymérase dépendante est le numéro 12. (RdRp). Il utilise les cofacteurs nsp7 et nsp8 [112].

Et Les protéines accessoires jouent un rôle crucial dans la répllication virale [124].

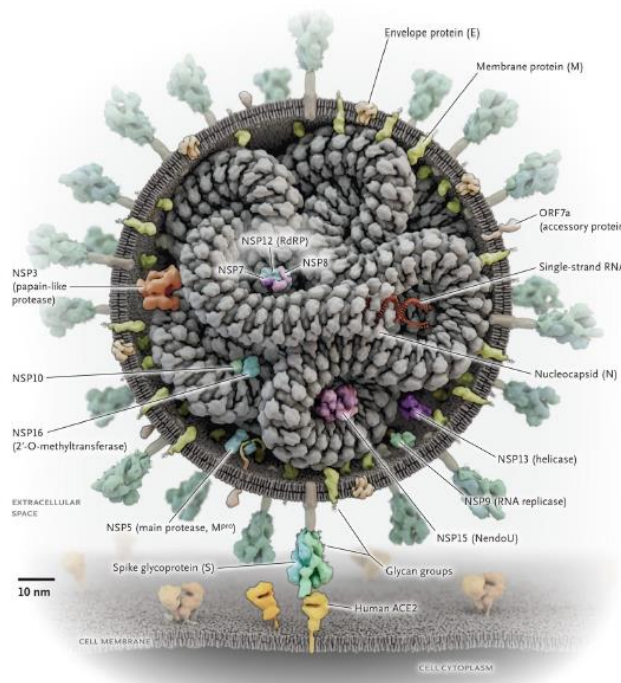


Figure 6: la particule virale du SARS-CoV-2 [40].

I.2.3.3. La réplication de SARS-COV-2

Le cycle de vie du virus SARS-CoV-2.

- (1) L'entrée cellulaire du SRAS-CoV-2 est médiée par la liaison de la protéine S au récepteur ACE2 de la cellule hôte.
- (2) TMPRSS2 est alors responsable du clivage au niveau du site limite S1/S2 (« amorçage ») et du site S2 (« activation ») qui facilite la fusion membranaire et l'endocytose dans la cellule hôte.
- (3) Lors de sa libération dans le cytoplasme, le premier ORF de l'ARNsb viral est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab.
- (4) Ces polyprotéines sont ensuite transformées en protéines non structurales (nsps) qui composent les ARN polymérases dépendantes de l'ARN (RdRps), qui servent à répliquer l'ARN viral.
- (5) L'ARN viral est ensuite traduit au niveau du complexe ER et Golgi pour la synthèse des protéines structurales S, E, N et M.

(6) L'ARNsb génomique et les protéines structurales sont ensuite emballés dans de nouvelles particules virales, la protéine M fonctionnant comme l'organisateur principal de l'assemblage du virion.

(7) Une fois le processus d'assemblage terminé, les virions sortiront de la cellule hôte infectée par exocytose [35].

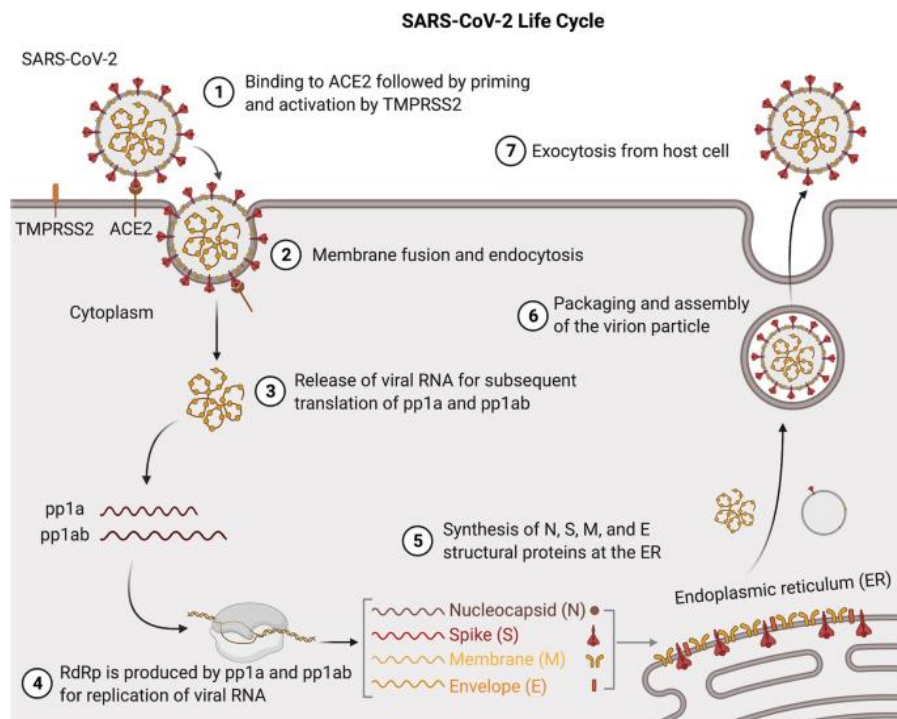


Figure 7: Réplication de SARS-COV-2 [35].

I.2.3.4. La réponse immunitaire et infection

Le virus pénètre dans l'organisme en inhalant des particules contaminants, principalement des gouttelettes et des aérosols provenant d'hôtes infectés, se logeant d'abord dans les voies respiratoires supérieures, puis atteignant les poumons [13].

Quel que soit le type de coronavirus, les cellules immunitaires telles que les mastocytes présentes dans la sous-muqueuse des voies respiratoires et de la cavité nasale sont considérées comme la principale barrière contre ce virus [27].

Le virus pénètre dans la cellule et répliqué et libéré pour infecter d'autres cellules. et Les infections virales induisent des réponses immunitaires innées et adaptatives chez l'hôte.

Ces réponses sont initiées par l'activation du système immunitaire inné qui reconnaît divers modèles moléculaires tels que les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et les modèles moléculaires associés à la mort (DAMP).

Le système immunitaire adaptatif est activé avec l'induction des lymphocytes T et la libération de divers anticorps spécifiques à l'antigène par les lymphocytes B. et stimule la libération de diverses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires qui favorisent davantage le recrutement de macrophages et de neutrophiles au site de l'infection. Ces cellules sécrètent diverses substances cytotoxiques qui sont nécessaires pour éliminer l'infection [126].

Ces réponses immunitaires adaptatives et innées bien coordonnées éliminent généralement l'infection virale, mais parfois l'infection virale entraîne l'activation d'une réponse inflammatoire intense entraînant une destruction excessive du tissu hôte.

Cette réponse immunitaire disproportionnée a été supposée être la raison de l'immunopathogenèse observée dans le COVID-19 [93].

L'infection par le SRAS-CoV-2 a induit une inflammation extrême provoquant la production d'une grande quantité de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires.

Remarquablement, il a été observé que les patients COVID-19 qui ont été admis en unité de soins intensifs (USI) avaient des niveaux plus élevés de cytokines inflammatoires telles que l'IL-2, l'IL-7, l'IL-10, la protéine induite par l'IFN- γ (IP) - 10, TNF, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), protéine inhibitrice des macrophages 1-alpha (MIP1- α), protéine chimiotactique des macrophages-1 (MCP-1) par rapport au plasma de patients non admis en USI [115].

D'autres études ont également montré que les patients COVID-19 ont des niveaux plus élevés d'IL-6 par rapport aux individus en bonne santé [62].

Ces cellules produisent des substances cytotoxiques telles que les espèces réactives de l'oxygène (ROS), la métallo-protéinase matricielle (MMP), les leucotriènes qui provoquent des

lésions tissulaires dans le parenchyme pulmonaire de l'hôte entraînant des maladies telles que les lésions pulmonaires aiguës (ALI) et le SDRA [103].

- L'IL-6 peut être utilisée comme biomarqueur pour l'évaluation de la gravité de la maladie chez les patients infectés [22].

Par conséquent, il convient de se demander si le SRAS-CoV-2 est le seul responsable de l'endommagement de plusieurs tissus ou si c'est la tempête de cytokines ou l'effet synergique des deux qui cause des dommages multi-organes chez les patients COVID-19 [93].

L'interféron de type I et de type III s'avère être le facteur crucial contribuant à l'échec de la réponse immunitaire innée, améliorant ainsi la dissémination et la persistance virales. Avec la tempête de cytokines, la lymphopénie est l'une des manifestations cliniques critiques observées chez les patients COVID-19 [103].

La lymphopénie est définie comme l'état dans lequel une réduction substantielle du nombre de lymphocytes, principalement des cellules CD4⁺ et CD8⁺T, est observée dans le sang périphérique.

Une étude rapportée en 2004 a démontré que les lymphocytes manquent d'expression d'ACE2. Ainsi, il est raisonnable de postuler l'existence d'un mécanisme alternatif par lequel le SRAS-CoV-2 compromet la population de cellules T [93].

Notamment, une étude a rapporté que le degré de lymphopénie et de tempête de cytokines était plus élevé dans les cas graves de COVID-19 que dans les cas bénins [64].

I.2.4. La pathologie

I.2.4.1. La transmission

Les principaux itinéraires de transmission ont été analysés

- de l'animal à l'homme
- D'homme à homme et en particulier
- transmission aérienne, surface-humaine

I.2.4.1.1. La Transmission Animal-Humain

L'origine zoonotique devrait être certaine sur la base d'un grand nombre de personnes infectées qui ont été exposées au marché des animaux humides à Wuhan City, en Chine, il est

suggéré que c'est l'origine probablement zoo-note du COVID-19. L'analyse de la séquence génomique du Covid-19 a montré une identité de 88% avec deux coronavirus similaires au SARS dérivés de la chauve-souris indiquant que les mammifères étaient le lien le plus probable entre le COVID-19 et les humains [104].

I.2.4.1.2. D'homme à homme et en particulier

La transmission humaine-humaine peut survenir pendant la période d'incubation asymptomatique du COVID-19, qui a été estimée à durer de 2 à 10 jours.

a. Transmission respiratoire

Le SARS-CoV-2 est censé se propager principalement par les gouttes respiratoires et le contact étroit.

- La contagion peut se produire à travers des gouttes, devant ou à proximité immédiate du patient.
- Il semble possible qu'une transmission médiée par l'aérosol existe (particules <5 nm) puisque les particules resteraient dans l'air plus longtemps que les gouttes.
- Toucher la bouche, le nez et les yeux après le contact avec des matériaux contaminés par le virus et d'autres objets infectieux peut entraîner la transmission de COVID-19.
- Il existe une possibilité de transmission aérienne lorsqu'il est exposé à des concentrations élevées de virus aérosols dans un environnement relativement fermé pendant une période prolongée.

L'utilisation continue d'équipements de protection individuelle appropriés (EIP) garantit leur disponibilité et la sécurité des prestataires de soins de santé [47].

b. Transmission mère-enfant

En février 2020, il a été signalé qu'une femme enceinte infectée par le SARS-CoV-2 avait donné naissance à un enfant qui avait été testé positif au SARS-CoV-2 36 h après la naissance. Ces résultats suggéraient la possibilité d'une transmission mère-enfant. Par ailleurs, une femme enceinte atteinte de COVID-19 sévère a donné naissance à un nouveau-né qui était négatif lors de plusieurs tests de virus d'acide nucléique ultérieurs pour le SARSCoV2 [47], [114].

I.2.4.1.3. Transmission surface-humaine

CoVs ont été impliqués dans les épidémies nosocomiales avec la contamination de l'environnement comme voie de transmission. De même, la transmission nosocomiale du SARS-CoV-2 a été rapportée. La transmission de CoVs provenant de surfaces sèches contaminées a été postulée (aérosols, plastique, inox, Cuivre et carton), qui était plus stable sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton et des virus viables ont été détectés jusqu'à 72 heures après l'application sur ces surfaces [82].

I.2.4.2. Incubation

La période d'incubation d'un virus est le temps qui s'écoule entre l'entrée du virus dans l'organisme et le développement de la maladie, c'est-à-dire l'apparition des premiers symptômes. Pour le COVID-19, l'OMS estime que cette période d'incubation varie entre 1 et 12 jours, avec un temps moyen de 3 à 5 jours. Une période relativement longue donc, qui pose un autre problème et c'est l'infection pendant la période d'incubation. Pendant cette période, le sujet peut être contagieux : il peut être porteur du virus avant l'apparition des symptômes ou lorsque des signaux faibles apparaissent. C'est pourquoi les gestes barrières doivent toujours être appliqués (tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir, saluer sans se serrer la main ni s'embrasser, etc.) même en l'absence de symptômes, afin d'éviter de contaminer son entourage [119].

I.2.5. Les symptômes

En moyenne, chez environ 40 % des adultes infectées, la COVID-19 ne déclenche aucun symptôme. Les symptômes sont modérés (de type grippe courante) dans 40 autres % des cas. Enfin, la COVID-19 n'est sévère que dans 15 à 20 % des cas, en particulier chez les personnes de plus de 75 ans et celles qui souffrent de certaines maladies chroniques qui les rendent vulnérables [51].

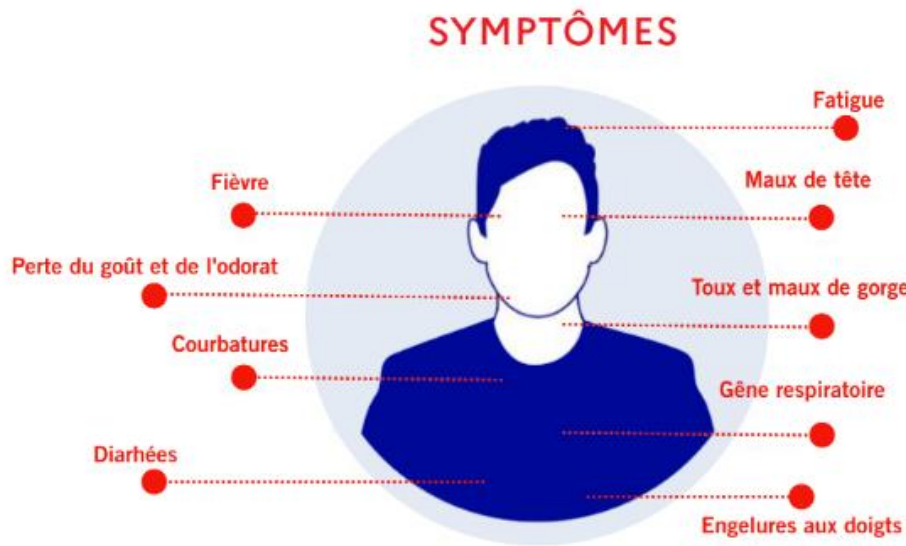


Figure 8: Les principaux symptômes de COVID-19 [51].

a) Les principaux symptômes identiques à ceux de la grippe :

Les symptômes généraux de la COVID-19 sont assez similaires à ceux d'autres infections respiratoires aiguës telles que la grippe saisonnière. Les quatre principaux symptômes sont la fatigue, la fièvre, la toux et les difficultés à respirer. D'autres symptômes sont parfois décrits:

- courbatures ou mal de dos
- mal de gorge, écoulement nasal
- éventuellement nausées, vomissements ou diarrhée.

Certains symptômes sont plus caractéristiques de la COVID-19, en particulier la perte soudaine et temporaire de l'odorat (anosmie) et du goût (agueusie). Les lésions du poumon (observés par scanner) sont particulières et légèrement différentes de celles de la grippe saisonnière. Lors de formes particulièrement sévères, les patients souffrent de difficultés à oxygéner leur sang et doivent être hospitalisés et placés sous oxygène. Dans les cas les plus graves, ils sont mis en état de coma artificiel et intubés pour amener l'oxygène au plus près du sang [52].

b) Des signes cardiovasculaires lors de covid-19 :

La COVID-19 peut avoir de graves conséquences sur le plan cardiovasculaire, par exemple des lésions myocardiques, des myocardites, des syndromes coronariens aigus, des embolies pulmonaires, des accidents vasculaires cérébraux, des arythmies, des insuffisances cardiaques et des chocs cardiogéniques [15].

c) Des formes particulières chez la personne âgée :

Les personnes âgées semblent présenter des formes particulières de COVID-19 : indépendamment des signes respiratoires classiques, on peut observer des signes digestifs, notamment une diarrhée, un état confusionnel ou des chutes et des variations de pression artérielle [76].

d) Des formes graves moins fréquentes chez les enfants :

Il semble que les enfants ont un risque de COVID-19 similaire à celui de la population générale, mais peu ou pas de symptômes et beaucoup moins de formes graves. Les signes et symptômes comprennent la toux, l'érythème pharyngé, la fièvre, la respiration rapide, la diarrhée, la rhinorrhée et la fatigue. Certains enfants (rares) présentent des formes particulières avec une inflammation des vaisseaux sanguins. Il est établi que les enfants peuvent transmettre le coronavirus au même titre que les adultes [92].

e) Plus de risque de complications pour certaines catégories de personnes :

En ce qui concerne le coronavirus SARS-CoV-2, les données actuelles montrent que les personnes âgées de plus de 75 ans et celles qui ont d'autres problèmes de santé (insuffisance rénale, obésité, problèmes respiratoires, cardiaques ou diabète, par exemple) sont exposés à un risque de forme sévère supérieur au reste de la population. Sont également concernées les personnes immunodéprimées (par exemple du fait d'un traitement contre un cancer ou une maladie inflammatoire chronique [52].

I.2.6. Les complications de la COVID-19

Un nombre de plus en plus élevé de patients rapportent la présence de symptômes variés après guérison de la COVID-19 (Figure) [94]. Selon les estimations, 80% des patients atteints de COVID-19 ont au moins un symptôme qui persiste jusqu'à 75 à 245 jours après le rétablissement. Alors que dans certains cas, les symptômes disparaissent finalement, d'autres ne s'améliorent toujours pas après 6 mois d'observation, ce qui peut signifier que le Covid prolongé peut parfois être une condition à vie.

Les symptômes les plus communément observés sont : la fatigue (58%), maux de tête chroniques (44%), troubles déficit de l'attention (27%), perte de goût et d'odorat (24%) [66].

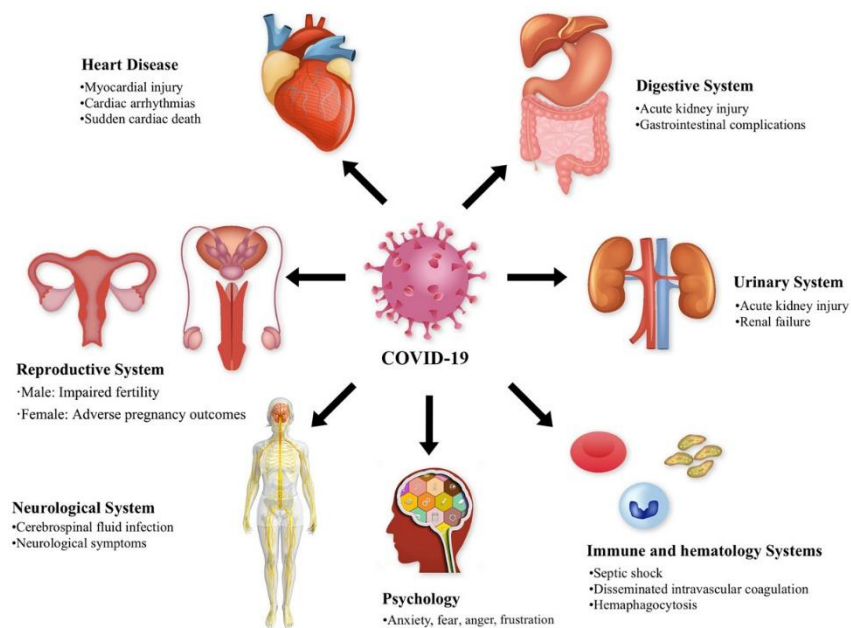


Figure 9: les complications de COVID-19 [94].

I.2.7. Diagnostique

Le diagnostic approprié caractéristique de l'infection par le COVID-19 est la première ligne de contrôle et un facteur décisif dans l'initiation du traitement. Les symptômes varient chez les patients et l'examen préliminaire peut ne pas fournir le diagnostic clair de l'infection par le COVID-19. Les médecins prennent généralement en compte l'historique des déplacements du patient ainsi que d'autres symptômes de toux, de grincement, de fièvre, etc [105].

Sur la conclusion initiale, l'examen des expectorations et d'autres tests de diagnostic aident à établir correctement l'infection précoce. Le nombre de jours à partir du premier jour possible de l'infection est pris en compte pour recommander les tests de diagnostic respectifs:

a) Le RT-PCR

La méthode standard de diagnostic consiste à faire réagir la chaîne de la polymérase de transcription inverse (rRT-PCR) à partir de l'échantillon de mousse nasopharyngée ou d'excréments, avec des résultats obtenus en 2 jours.

Afin d'identifier les patients plus tôt, deux essais quantitatifs RT-PCR à un seul pas ont été développés pour détecter deux régions différentes (ORF1b et N) du génome du SARS-CoV-2.

Il n'existe pas de nouveaux tests RT-PCR associés aux gènes ARN polymérase (RdRp)/hélicase (Hel), spike (S) et nucléocapside (N) dépendant du SARS-CoV-2 sur son développement [125].

b) CT-scan

L'infection peut également être diagnostiquée à partir d'une combinaison de symptômes, de facteurs de risque et d'un CT de la poitrine montrant des caractéristiques de la pneumonie [36].

Les examens radiologiques sont devenus essentiels pour le diagnostic précoce et l'évaluation du cours de la maladie [130].

Les scans CT de différents patients infectés par le COVID-19 variaient de modèle et près de la moitié des patients pouvaient être vérifiés de l'infection à partir d'images [84].

Lors de l'admission à l'hôpital, l'opacité du verre de sol était la découverte radiologique la plus fréquente sur la tomographie informatique thoracique (CT) de 56,4% des patients. Les résultats de la CT longitudinale d'un patient infecté par le COVID-19 atteint de pneumonie ont montré un schéma organisé d'images CT dans le scan de suivi au cours du traitement [23].

c) Test sérologie

Le système immunitaire produit des anticorps en réponse aux infections virales en tant que réponse naturelle du corps humain contre l'infection virale. Ce processus, également connu sous le nom de réponse humorale, est utilisé pour le développement de méthodes de diagnostic immunologique [89].

Ces tests sont devenus de plus en plus pertinents à mesure que la pandémie progresse. Plus précisément, les tests sérologiques permettent de comprendre comment les patients produisent des anticorps contre le SRAS-CoV-2, et les tests peuvent détecter les immunoglobulines A (**IgA**), **IgM**, **IgG** ou les anticorps totaux [21].

Cependant, bien que les anticorps **IgM** et **IgG** soient les principales cibles des tests sérologiques, les **IgA**, principalement présentes dans le tissu muqueux, peuvent également jouer un rôle critique dans la réponse immunitaire et la progression de la maladie, peuvent alors être considérées comme une cible de détection [122].

Typiquement, les échantillons utilisés pour ce type de dosage sont le plasma, le sérum ou le sang total. Ainsi, les échantillons sérologiques présentent moins de variations que les échantillons nasopharyngés ou autres échantillons respiratoires car les anticorps sont généralement dispersés de manière homogène dans le sang.

Dans la pratique de la santé publique, l'analyse sérologique peut être utile pour la détection rapide des cas. De plus, ces tests sont essentiels pour comprendre la réponse immunitaire contre le SRAS-CoV-2 [121].

En général, par rapport au test de référence pour la détection du SRAS-CoV-2 (RT-PCR), les tests sérologiques sont considérés comme moins coûteux, car ils sont moins chers et le temps de diagnostic est plus court. De plus, les étapes de réalisation des tests sont moins complexes, puisqu'elles ne nécessitent pas d'étapes liées au traitement de l'échantillon clinique (comme l'étape d'extraction). La **figure 10** présente les propriétés générales des principaux types de tests sérologiques, ainsi que les principaux avantages et inconvénients liés à l'utilisation de ces techniques et les perspectives associées à ces tests [69].

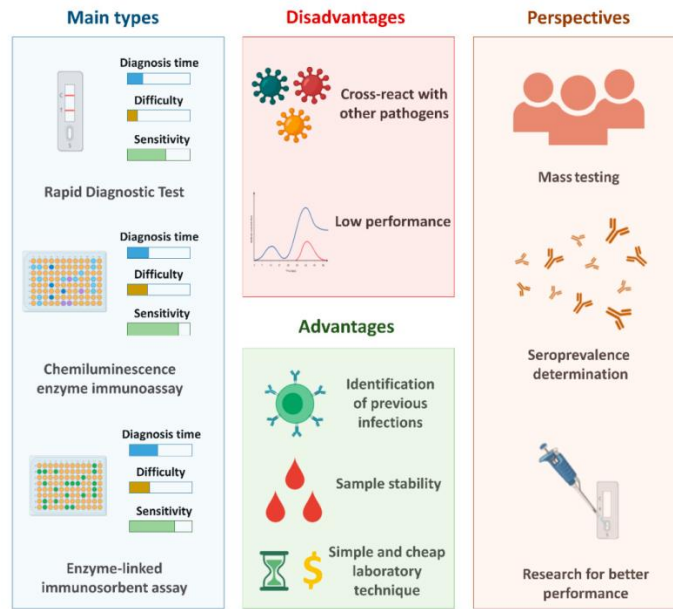


Figure 10: Les principaux tests sérologiques utilisés pour le diagnostic du COVID-19 et les principaux avantages et inconvénients liés à ces méthodes et leurs perspectives [69].

I.2.8. Traitement clinique

L'infection est un nouveau type de maladie respiratoire (SARS) de nature mortelle aiguë, les médicaments existants ont réussi à gérer partiellement les symptômes et aucune ligne de traitement et de thérapie définie n'a été définie. Le mécanisme de l'infection virale, c'est-à-dire l'entrée du virus dans les cellules et sa multiplication à l'aide de la machine cellulaire hôte ainsi que les dommages aux cellules hôtes, est la partie clé à attendre pour le développement des thérapeutiques. Comme peu de choses sont connues spécifiquement pour ce virus (SARS-CoV-2), la plupart des médicaments tentés par les médecins pour contrôler le COVID-19 sont basés sur les informations pour le type d'infections similaires qui se sont produites dans le passé et le traitement a été orienté vers la « gestion » des symptômes [24].

En résumé le traitement du COVID-19 dans des essais cliniques ou des études in vitro dans **Tableau1** [118].

Tableau 1: Traitement clinique du COVID-19

Groupe	Drogues	Mécanisme d'action	Dosage
Inhibiteurs de l'ARN viral polymérase/synthèse d'ARN	Remdesivir (GS-5734)	Analogue nucléotidique de l'adénosine, pro-médicament, Inhibiteur RdRp	Jour 1 : 200 mg, IV Jour 2–5 (ou 10) : 100 mg/jour
	Favipiravir	Analogue de guanosinenucléotide, pro-drogue, Inhibiteur RdRp	Jour 1 : 2X1600 mg Jour 2–7 (ou 10) : 2 × 600 mg/ jour
Inhibiteurs de la synthèse des protéines virales	Lopinavir /ritonavir	Inhibiteur de protéase	Jour 1 à 10 (ou 14) : 400 mg/100 mg × 2/jour, par voie orale
Inhibiteurs de l'entrée virale	Hydroxy-chloroquine	Augmentation du pH endosomal requis pour le virus/	Jour 1–5 : 2 × 200 mg/jour, Oralement
	Chloroquine	fusion cellulaire, ainsi que d'interférer avec la glycosylation des récepteurs cellulaires du SARSCoV (ACE-2)	Jour 1–5 (ou 10) : 2 × 500 mg/ jour, oralement
Immunomodulateurs	Nitazoxanide	Interférence avec les voies régulées par l'hôte impliqué dans la réplication virale, amplifiant détection d'ARN cytoplasmique et IFN de type I chemins	/
	Ivermectin	Inhibition de l'importation nucléaire de l'hôte et du virus protéines par inhibition de l'importine 1 hétérodimère	/

I.2.9. Vaccine

La majorité des vaccins développés contre les coronavirus ciblent la glycoprotéine de pointe ou la protéine S. Le développement des vaccins est un processus long et aucun vaccin n'est disponible au moment d'une épidémie.

Les vaccins contre le SARS-CoV-2 ont été développés beaucoup plus rapidement en raison des efforts collaboratifs des scientifiques du monde entier et de l'approbation rapide des efforts de développement du vaccin contre le SRAS-COV-2 par les organisations de santé chinoises.

Il existe quatre catégories de vaccins dans les essais cliniques : virus entier, sous-unité de protéine, vecteur viral et acide nucléique (RNA et DNA). Certains d'entre eux essaient de contrebalancer l'antigène dans le corps, d'autres utilisent les propres cellules du corps pour fabriquer l'antigène viral [107].

I.2.10. Les effets de la pandémie

Avec la propagation du virus dans le monde entier, l'Organisation mondiale du tourisme (OMT) a annoncé que le secteur du voyage est actuellement l'un des plus touchés par le Covid-19, avec des impacts sur l'offre et la demande de voyages [106].

La Chine joue un rôle clé dans les chaînes d'approvisionnement mondiales en tant que producteur de biens intermédiaires. La production industrielle chinoise a chuté de 13,5 % et les profits industriels de 38,3 %. Dans le monde entier, les entreprises sont confrontées à des pertes de revenus et à des chaînes d'approvisionnement perturbées en raison de la fermeture des usines en Chine.

La demande mondiale de pétrole a été durement frappée par le COVID-19 en raison de la contraction généralisée de l'économie et de la baisse de la demande de carburants et d'essence avec les interdictions de voyage [81].

En conséquence, les prix du pétrole ont perdu un tiers de leur valeur depuis la guerre du Golfe de 1991.

L'Organisation internationale du Travail (OIT) a annoncé qu'entre 5,3 et 24,7 millions d'emplois seraient perdus en raison de la crise économique causée par le COVID-19, et cette détérioration de l'emploi signifie également une grande perte de revenus [78].

Les marchés boursiers mondiaux ont fortement chuté alors que les investisseurs continuent de s'inquiéter des incertitudes économiques de la pandémie.

Afin de calmer les marchés et d'encourager les dépenses, les banques centrales de nombreux pays ont réduit les taux d'intérêt pour rendre l'emprunt moins cher et injecté de la liquidité sur le marché financier pour garantir des liquidités aux marchés du crédit souverain et privé [1].

Selon l'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO), plus de 160 pays ont mis en œuvre des fermetures à l'échelle nationale, impliquant plus de 91% de la population étudiante mondiale.

Elle comporte des coûts économiques élevés car les parents travailleurs sont plus susceptibles de manquer de travail, ce qui entraîne une perte de salaires et un impact négatif sur la production à court terme. À long terme, cette situation entraînera une détérioration du capital humain qui aura un grand impact sur le développement économique des pays [16].

I.3. Amarrage moléculaire

I.3.1. Théorie du Docking

Les interactions entre les protéines et leurs substrats sont la première étape de la plupart des réactions biologiques. Par conséquent, comprendre son fonctionnement et définir les résidus impliqués est essentiel pour pouvoir expliquer les mécanismes qui influencent l'affinité entre deux molécules. Les principes actifs sont de petites molécules appelées ligands qui ciblent des récepteurs biologiques macromoléculaires d'intérêt thérapeutique, généralement des acides nucléiques ou Protéine désignée par le terme récepteur. De même, la découverte de nouveaux médicaments qui activent ou inhibent la bio activité des protéines ne peut se faire qu'en prédisant leurs affinités respectives. A cet effet, des techniques de modélisation moléculaire ont été développées et sont regroupées sous le nom de « Docking moléculaire » [101].

I.3.2. Docking moléculaire

L'amarrage moléculaire « Docking » est devenu une partie importante du processus de découverte de médicaments. Depuis son développement dans les années 1980, la puissance croissante du matériel informatique et un meilleur accès aux structures de petites molécules et de protéines ont conduit au développement de méthodes et d'applications améliorées en médecine, dans l'industrie et dans le milieu universitaire [97].

La détermination de la pose de liaison correcte d'une petite molécule est une condition préalable à la détermination de son affinité de liaison et offre la possibilité d'utiliser la pose pour l'optimisation des pistes. Une bonne évaluation de l'affinité de liaison est essentielle pour les tâches en aval telles que le criblage virtuel et la détermination de l'importance d'un composé pour

Une analyse plus expérimentale. L'amarrage moléculaire doit calculer rapidement les poses et les affinités de liaison pour aider à interroger des millions de ligands de découverte de médicaments [101], [91].

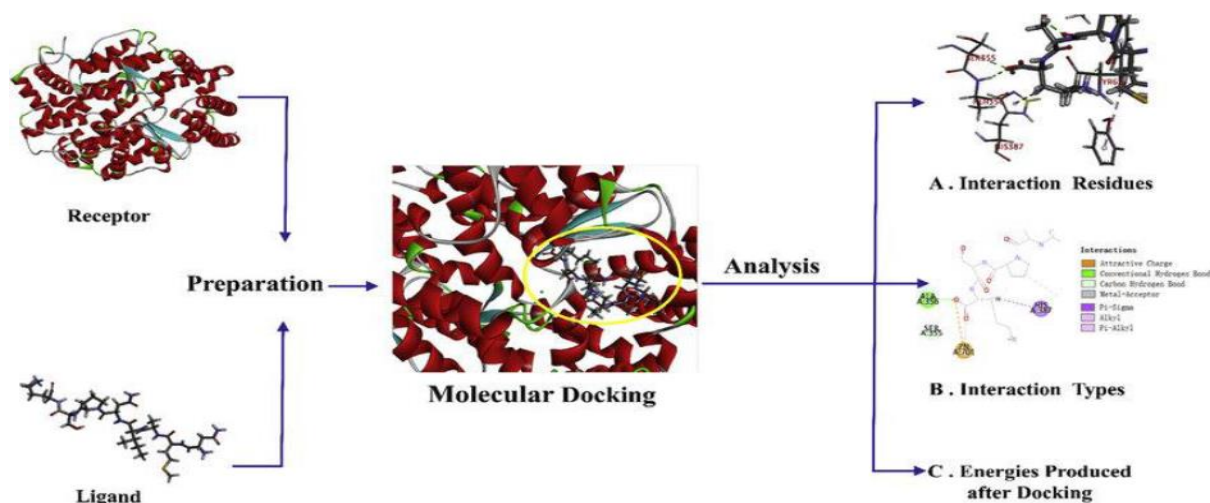


Figure 11: Procédures générales pour l'amarrage moléculaire [109].

I.3.3. Principe général de Docking

L'objectif principal de cette technique est d'étudier et de prédire les interactions possibles entre les ligands (substrats, activateurs ou inhibiteurs) et les acides aminés qui composent la structure des récepteurs (protéines). L'amarrage moléculaire se produit en deux étapes distinctes.

a) La première étape « docking » : consiste à placer le ligand sur un site sélectionné (site actif) de la protéine et à parcourir les conformations, positions et orientations possibles (poses), uniquement celles qui indiquent le mode d'interaction le plus favorable.

b) La deuxième étape « scoring » : est l'étape de classement. Cette méthode permet d'évaluer les interactions énergétiques potentielles (affinité) entre ligands et protéines. Veuillez évaluer la pose que vous avez reçue pendant la phase d'amarrage. Ce score nous permet de garder la meilleure pose parmi toutes les poses proposées [73].

I.3.4. Les outils du docking moléculaire

Les logiciels de docking sont des outils très utiles en biologie, en pharmacie et en médecine. La plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligands) qui interagissent avec des cibles biologiques thérapeutiques (protéines).

L'objectif de cette technique est de trouver le meilleur mode de fixation du complexe "Ligand-Récepteur", ainsi de prédire la conformation dite "bioactive" du ligand au sein de son récepteur [45].

a) Récepteur

Est macromolécule le plus souvent des protéines. Pour obtenir le récepteur, nous utilisons la structure 3D librement accessible de la protéine dans la base de données PDB « Protéine Data Bank ». Par un serveur internet (<https://www.rcsb.org/pdb/>). Le fichier PDB contient diverses informations sur la macromolécule, telles que le nom du récepteur, l'équipe qui a résolu la structure et la méthode expérimentale qui lue par les logiciels de docking. Il contient également des informations sur la structure primaire, les hétéroatomes, la structure secondaire et les coordonnées atomiques X, Y et Z qui déterminent la position exacte de chaque atome dans une conformation particulière [45], [63].

b) ligand

Un ligand est un atome, un ion ou une molécule qui a une fonction chimique lui permettant de se lier à un ou plusieurs atomes ou ions centraux.

Largement utilisé l'étude de protéines, ce terme fait référence aux molécules qui interagissent avec les protéines de manière non covalente et spécifique et jouent un rôle dans leur fonction.

En docking moléculaire, la sélection des ligands est une étape très importante. Ce choix doit être lié à la spécificité du site actif du récepteur [45], [63].

Il existe deux manières d'obtenir la structure chimique du ligand :

- Le premier: consiste à utiliser des collections de molécules appelées chimio thèques ou espaces chimique les plus utilisées, nous citons la PubChem.
- Le deuxième: consiste à utiliser des ligands du pdb ou de la littérature qu'on peut dessiner, optimiser et enregistrer dans différents formats (pdb, mol, mol2...) grâce à des logiciels de construction moléculaires.

Matériels et Méthodes

II.1. Investigation ethnobotanique

II.1.1. Type d'étude

Dans le cadre d'une étude transversale descriptive et analytique sur les plantes et leur utilisation pour la protection contre le COVID-19, une investigation ethnobotanique a été réalisée chez plusieurs herboristes en ville au niveau de la wilayat de Laghouat. Elle a été faite dans le but d'établir et de collecter toutes les informations concernant les utilisations thérapeutiques les plantes que les personnes ont achetées.

Formulaire de questionnaire d'enquête (**Annexe I**), intitulé « Questionnaire d'investigation sur les plantes et leur utilisation pour la prévention du COVID-19 dans la région de Laghouat ».

II.1.2. Lieu de réalisation de l'étude

Cette étude a été menée au niveau des herboristes au niveau de la ville de Laghouat pendant une courte période afin de recueillir des informations sur les plantes les plus consommées par la population, ainsi que les modalités de leur utilisation.

Nous avons visité le niveau de 28 herbes situées dans divers quartiers de la ville, les plus célèbres d'entre elles et ceux qui nous ont le plus aidés sont :

- Moulin Royal
- Herbes et épices Boutique 70 Mamoura
- Herbe El koudos
- Herbe El douaa
- Herbes Bab Al-Dizayer

Des herboristes nous ont fait part de leurs réponses et ils ont une grande mine de connaissances sur ce sujet.

II.1.3. Critère d'inclusion

Cette étude a été réalisée sur des herboristes, Matériel végétal (Nom vernaculaire ou local), Utilisation de la plante, Partie utilisée, Forme d'emploi, Mode de préparation, Dose

utilisée, Mode d'administration, Durée d'utilisation (durée de prévention), Résultats de l'utilisation.

II.1.4. Analyse des données

Les données tirées de l'ethno-enquête sur les plantes ont été rassemblées, traitées et classées, puis utilisées dans la simulation d'amarrage moléculaire.

Pour mieux analyser les résultats de notre enquête sur les plantes médicinales citées par les herboristes, nous avons pris quatre plantes :

1. *Artemisia herba-alba*

1.1 Origine et distribution

Artemisia herba-alba (Chih الشيح) est largement connu sous le nom de l'Armoise blanche, qui est utilisé largement en médecine conventionnelle et à base de plantes pour le traitement du diabète, des infections parasitaires, de l'hypertension et du rhume. *A. Herba-alba* appartient principalement au genre *Artemisia* qui peut généralement pousser dans la région semi-aride de la Méditerranée (Média-Orient), l'Afrique du Nord, l'Espagne et la région nord-ouest de l'Himalaya. Le genre *Artemisia* compte environ 400 espèces qui sont principalement diploïdes et tétraploïdes. La plante *Artemisia herba-alba* est un arbuste vivace vert qui pousse de 20 à 50 cm de long avec de petites feuilles poilues. La floraison commence de septembre à décembre, mais le développement complet commence à la fin de l'été avec des poils de laine.

Depuis les temps anciens, l'extrait de la plante d'*Artemisia herbe-alba* a été utilisée comme médecine traditionnelle dans de nombreuses cultures parce qu'elle a de nombreuses activités pharmacologiques et biologiques, en particulier des activités antidiabétiques, antimicrobiennes, anti tumorales, antipaludiques, antioxydants, insecticides et neurologiques [77].

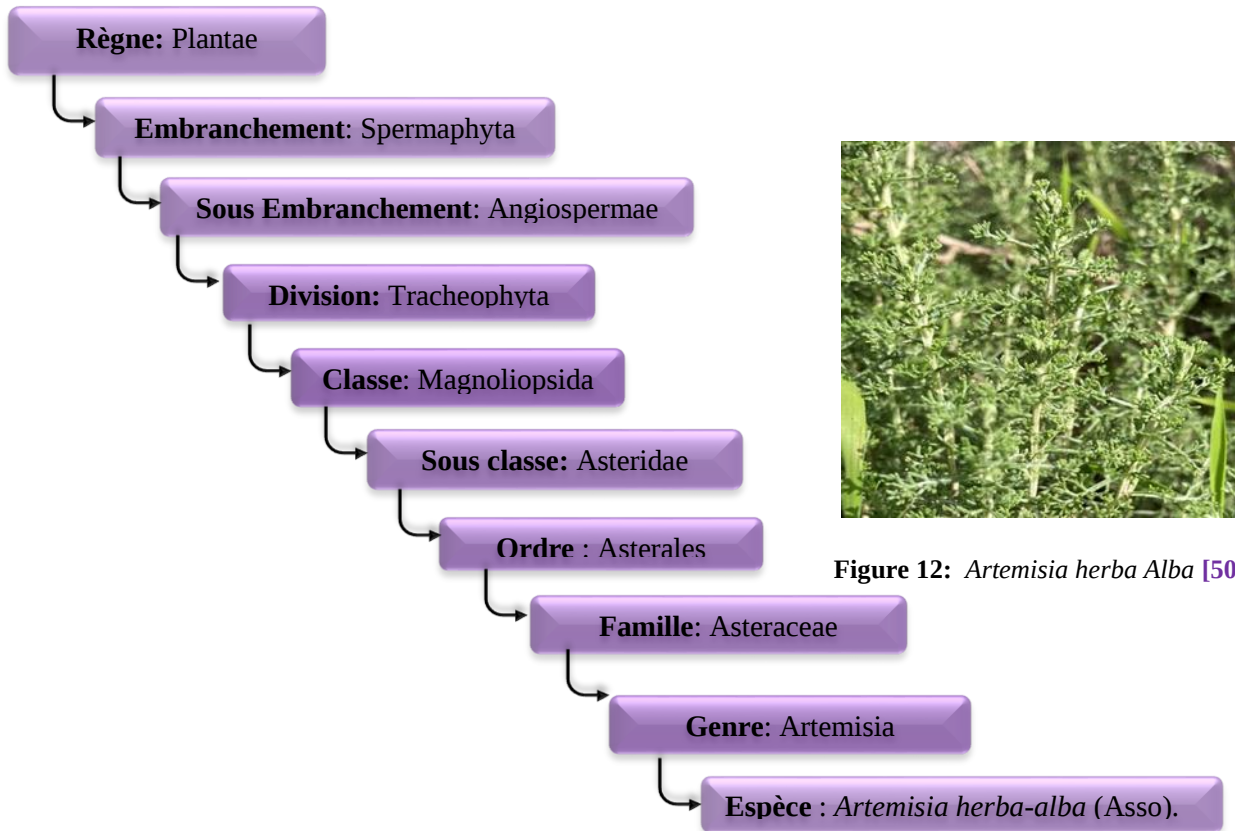
1.2 Description botanique

Une tige: D'une hauteur de 20 à 40 cm, les feuilles sont fortement aromatiques et couvertes de fins poils glanduleux. Plante de résister à la sécheresse,

Fleurs: elles sont groupées en grappes à capitules très petites (3/1.5mm) et ovoïdes, le réceptacle floral est nu avec 2 à 5 fleurs jaunâtre par capitule toutes hermaphrodites

Partie souterraine ou racine: Elle se présente sous forme d'une racine principale, ligneuse et épaisse, bien distincte des racines secondaires et qui s'enfonce dans le sol tel un pivot la racine pénètre profondément jusqu'à 40 à 50 centimètres et ne des ramifie qu'à cette profondeur [31].

1.3. Classification botanique [14]



2. *Eucalyptus globulus*

2.1. Origine et distribution

Eucalyptus globulus (Kalatos الكالتوس) est le plus cultivé *eucalyptus* tempéré Il pousse souvent dans le monde entier, avec des plantations étendues dans des pays tels que l'Australie, le Chili, la Chine, l'Équateur, les Éthiopiens, le Portugal, l'Espagne et l'Uruguay.

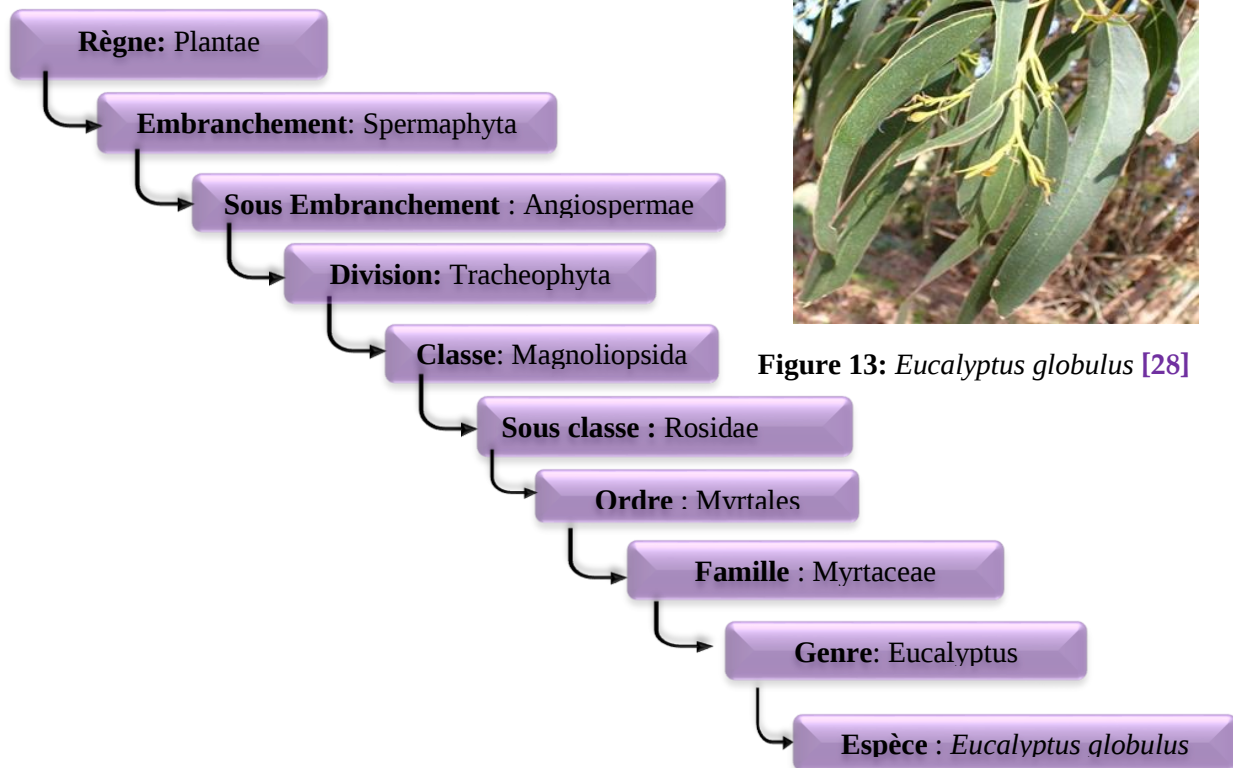
E.globulus comme source de composés bioactifs a été démontré. En fait, les feuilles d'*E. globulus* sont traditionnellement utilisées pour traiter les menaces respiratoires. Tels que les huiles essentielles et les composés phénoliques, ont été montrés être des agents antimicrobiens importants ainsi que d'exposer des propriétés antioxydants et anti-inflammatoires [98].

2.2. Description botanique

Eucalyptus globulus est une plante à feuilles persistantes qui peut atteindre la hauteur maximale d'environ 70 m, C'est une plante aromatique qui a un tronc droit avec un système de racines pivotantes dépassant la profondeur de 3 m.

Les fleurs ont de nombreuses étamines duveteuses qui peuvent être de couleur blanche, crème, jaune, rose ou rouge. Les eucalyptus portent des feuilles coriaces, glabres les jeunes rameaux possèdent des feuilles larges, courtes, longues de 12 à 30 cm, étroites, pointues, épaisses, vert foncé, courtement pétiolées, Les fruits ressemblent à des capsules ligneuses en forme de cône appelées "noix de gomme" et la période de fructification est l'automne et l'hiver [28].

2.3. Classification botanique [25]



3. *Mentha pulegium*

3.1. Origine et distribution

Mentha pulegium L., (فليو الفليو) est une plante à fleurs herbacées appartenant à la famille Lamiaceae originaire d'Europe et d'Afrique du Nord. Les parties aériennes de *M. pulegium* ont été utilisées comme herbes depuis les temps anciens pour traiter les maladies, y compris les troubles digestifs, comme une collation, et comme une infusion pour préparer une boisson de type café. La composition photochimique de *M. pulegium* a été examinée dans certaines études, avec moins d'attention accordée à la comparaison de la composition chimique, y compris la teneur en minéraux, de son huile essentielle et de l'ensemble de la plante en utilisant une méthode d'extraction différente. En outre, l'activité inflammatoire *in vivo* des métabolites secondaires précieux n'a pas reçu beaucoup d'attention.

Les flavonoïdes et les phénols de *Mentha pulegium* peuvent être responsables de l'activité anti-inflammatoire. Les résultats indiquent que les extraits méthanoliques de *M. pulegium* et l'huile essentielle peuvent être utiles en tant qu'agents biologiquement actifs dans les formulations alimentaires et pharmaceutiques, en raison de leur riche teneur en minéraux essentiels [74].

Les substances antioxydants naturelles, y compris les composés phénoliques dérivés des plantes, peuvent agir en tant qu'antioxydants en éliminant les radicaux lipidiques et en empêchant l'oxydation des aliments. *M. pulegium*, un membre de la famille des Labiatae, est une source naturelle précieuse de composés bioactifs et phénoliques largement utilisés à diverses fins et contre plusieurs maladies [5].

3.2. Description botanique

Plante labiée vivace herbacée aromatique à forte odeur.

Tige quadrangulaire, rameuses, pubescentes, rougeâtres, atteignant environ 15 cm.

Feuilles opposées, ovales dentées, petites, courtement pétiolées, longues de 15 à 25 mm crénelées sur les bords.

Fleurs, pédonculées, rosées ou violacées, blanches ou bleues et vert.

Est bien adaptée aux conditions climatiques des régions zones tropicales et subtropicales. Elle peut être cultivée sur une large gamme de sols et se trouve dans les jardins des propriétés familiales [18].

3.3. Classification botanique [75]

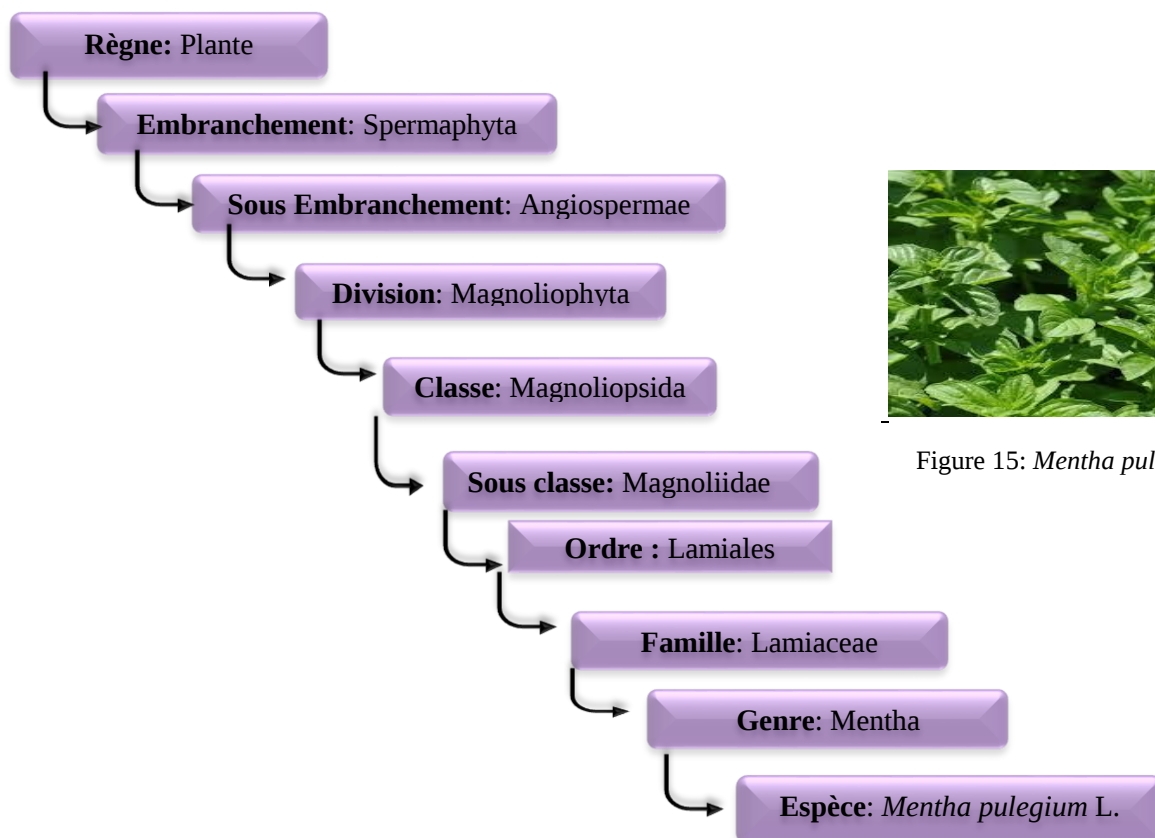


Figure 15: *Mentha pulegium* [50]

4. *Saussurea costus*

4.1. Origine et distribution

Saussurea costus (Cost lhendi القسط الهندي) communément connu comme est une telle herbe autochtone naturellement trouvée dans une plage d'altitude de 2000-3500 m au-dessus du niveau moyen de la mer dans les régions subalpines du nord-ouest de l'Himalaya et ses régions voisines. *Saussurea Costus* est née en Inde et s'est depuis répandue dans de nombreux pays du monde entier. Il a une apparence semblable au gingembre, atteint une hauteur de 1 m et demi et a été utilisé à des fins médicinales depuis l'Antiquité [88].

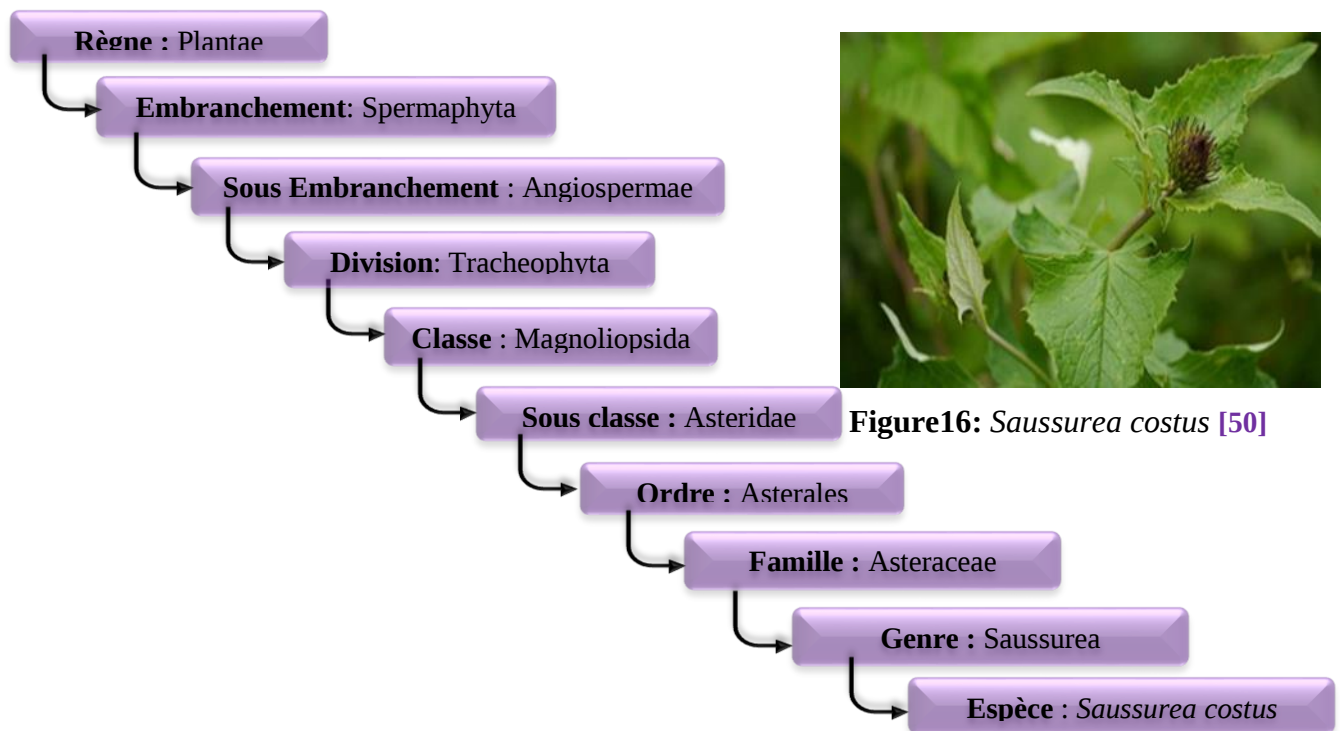
Les espèces de *Saussurea* ont des métabolites secondaires tels que les sesquiterpénoides, les lignans, les flavonoïdes et les stéroïdes. [88].

Les racines de la plante médicinale ont été évaluées pour leurs phyto-constituants, et il a également été d'une grande préoccupation d'explorer pour les composés bioactifs de différentes parties et espèces de plantes. *S. Costus* a des effets immun modulateurs sur la libération de cytokines et a des substances complémentaires-inhibiteurs utiles dans le traitement de certaines maladies liées à l'activation marquée du système complémentaire, comme la détresse respiratoire [90].

4.2. Description botanique

Saussurea costus est une grande plante herbacée vivace de 1 à 2 m de hauteur. Les feuilles mesurent environ 1 m de long, sont lobées et pétiolées. Les fleurs sont disposées en grappes. Les capitules mesurent environ 3 à 5 cm de diamètre, pédonculé, dur, rond, varie du bleuâtre foncé au d'aspect noirâtre. Sa période de floraison s'étend entre juillet et août. Son fruit est d'environ 3 mm long, courbé, en forme de coupe et comprimé. La racine est 60 cm de longueur ayant un fort, caractéristique odeur aromatique. Les racines séchées sont légèrement amères au goût. Les racines sont récoltées en septembre et octobre [96].

4.3. Classification botanique [123]



II.2. Amarrage moléculaire

II.2.1. Bases de données

- banque de donnée protéique (PDB)

Protein Data Bank PDB est la principale source de données structurales de macromolécules biologiques qui permet de consulter et de télécharger gratuitement les structures 3D des protéines biologiques [17]. Via son site web: <https://www.rcsb.org/pdb/>

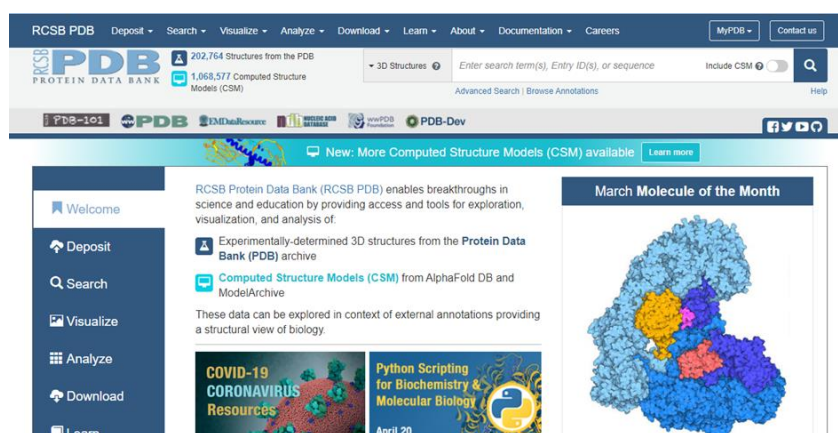


Figure 16: Interface de la page d'accueil du RCSB PDB

- PubChem

PubChem est une base de données chimique publique. PubChem sert de ressource d'information clé sur les produits chimiques pour les communautés de recherche biomédicale dans de nombreux domaines tels que l'informatique chimique, la biologie chimique, la chimie médicinale et la découverte de médicaments [56]. via son site web : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Pour la recherche et le téléchargement des similaires de l'inhibiteur de SARS-COVID2, on a utilisé cette base de données. Diverse conformations tridimensionnelles des modèles proposés par la PubChem sont téléchargeables sous l'extension "sdf". Ces fichiers ont été par la suite convertis au format "pdb" à l'aide du programme «Discovery Studio 2020 Client ».

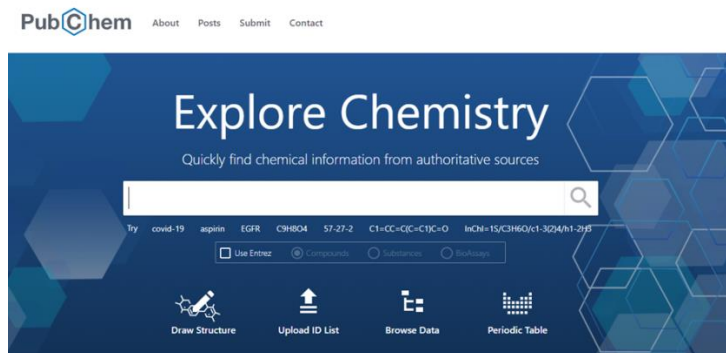


Figure 17: Interface d'accueil du PubChem

- **Analyse ADMET**

Nous avons utilisé preADMET, SwissADEM et ADMETlab. Ce sont des serveurs web gratuit qui calcule les paramètres physicochimiques et prédit les paramètres pharmacocinétiques et de toxicité des molécules sélectionnées par Docking moléculaire [37]. via son site web : <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/preadmet-pc-version-2-0/>, <http://www.swissadme.ch/>, <https://admetmesh.scbdd.com/>



Figure 18: Interface d'accueil du preADMET , SwissADEM et ADMETlab

II.2.2. Logiciels utilisés

- **AutoDockTools (ADT)**

ADT est l'interface graphique du logiciel AutoDock est un programme de docking fréquemment utilisé et l'un des plus cités dans la communauté scientifique. Autodock et AutoDock Vina sont parmi les outils open source gratuits les plus largement utilisés pour les simulations d'amarrage moléculaire. et sont une collection de programmes de ligne de commande qui peuvent être utilisés pour prédire les conformations de liaison d'un petit ligand flexible à une

cible macromoléculaire dont la structure est connue. Cette technique combine la méthode rapide basée sur la grille utilisée pour l'évaluation de l'énergie avec la recherche de conformation et le recuit simulé [19].

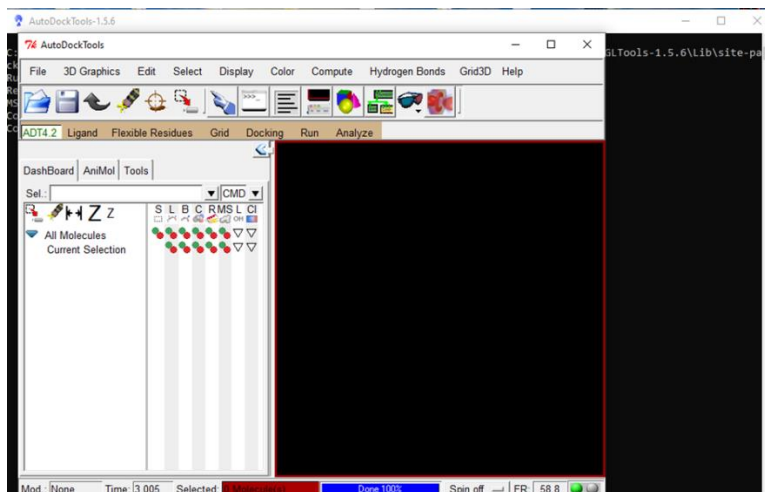


Figure 19: Interface d'accueil de l'AutoDockTools

- **Discovery Studio 2020 Client**

Discovery Studio est un programme de modélisation des protéines qui contient des outils pour visualiser, analyser, modifier et simuler les structures des protéines [113].

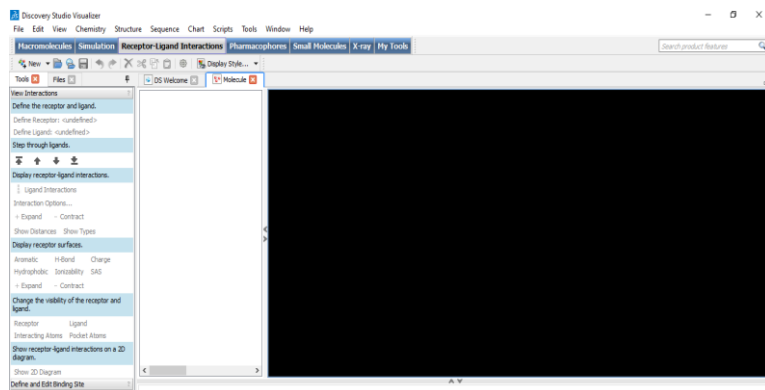


Figure 20: Interface d'accueil de Discovery Studio 2020 Client

- **ChemDraw**

Logiciel ChemDraw, l'un des composants de la suite logicielle intégrée ChemOffice, est conçu pour la représentation bidimensionnelle des structures moléculaires et appartient à ce qu'on appelle un éditeur chimique bidimensionnel. Ce programme vous permet de refléter des structures moléculaires de toute complexité dans un plan, d'écrire des équations de réaction, de nommer des substances, molécules, puis les convertir en modèles Chem3D tridimensionnels [39].

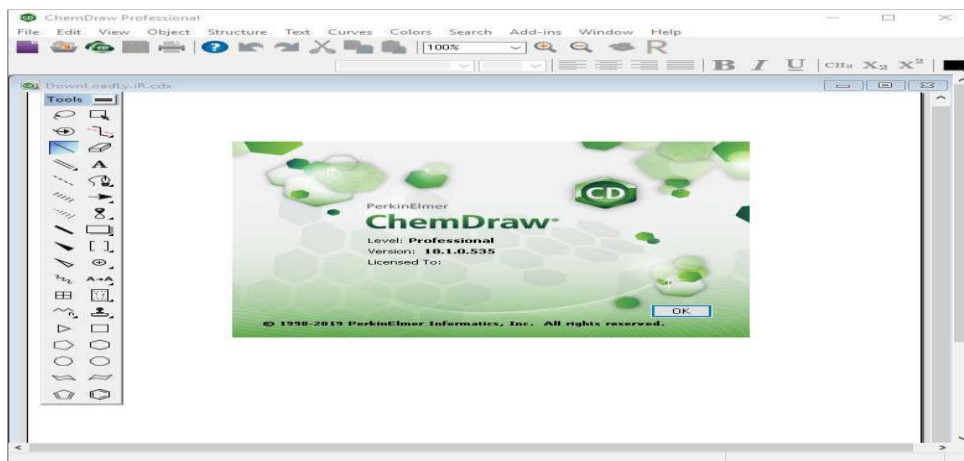


Figure 21: L'interface graphique de ChemDraw

Nous avons réalisé une étude in silico par Docking moléculaire afin de connaître l'effet de deux types de métabolites secondaires présents dans les plantes, les huiles essentiels et les composés phénoliques sur l'inhibition de deux protéines SARS-COV2. Nous identifions également les mécanismes d'inhibition et les interactions associées. L'amarrage moléculaire a été réalisé à l'aide du logiciel Autodock.

- Les résultats de docking d'huiles essentielles avec les enzymes protéiques de SARS COVID-2 n'ont donné aucune efficacité d'inhibition.
- Quant aux résultats des composés phénoliques, ils ont montré qu'ils avaient un effet sur le SARS COVID-2.

Par conséquent, l'étude a été faite sur des composés phénoliques.

II.2.3. Paramètres de l'amarrage moléculaire

- **Préparation de récepteur**

Tout d'abord, la structure cristallographique des protéines utilisées dans ce travail, sont téléchargé à partir de la banque de données sur les protéines (RCSB PDB) sous le format pdb sous le code :

➤ « **6M2N** », <https://www.rcsb.org/structure/6M2N>

SARS-CoV-2 3CL protease (3CL pro), code par nsp5 responsable de la réplication du virus dans la cellule hôte. Il est donc important de l'inhiber pour s'assurer que le virus ne se multiplie pas. Possède un ligand naturel **3WL**: 5, 6,7-trihydroxy-2-phenyl-4H-chromen-4-one, de score (-7.0kcal/mol). Grâce à leurs scores, on peut comparer les résultats de l'énergie des molécules, et à partir de là, on peut voir si ces molécules sont inhibitrices ou non.

La structure de **6M2N** est de poids moléculaire de 34,51 kDa, avec un nombre total de résidus de **306 acides aminés**. Présentant une résolution de 2.20Å. Qui est constituée de quatre chaînes identiques (A/B/C/D). Comme il y a quatre séries identiques, nous n'avons travaillé que sur une.

La chaîne A possède un site actif avec deux catalyseurs (His 41 et Cys 145), ce qui permet de catalyser les acides aminés terminaux du site et ainsi de former des liaisons avec l'inhibiteurs **[128]**.

➤ « **6WTT** », <https://www.rcsb.org/structure/6WTT>

SARS-COV-2 main protease, multifonctionnelle impliquée dans la transcription et la réplication des ARN viraux. Ayant un ligand naturel de score naturel **K36**: (1S, 2S)-2-({N-[(benzyloxy) carbonyl]-L leucyl} amino)-1-hydroxy-3-[(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl] propane-1-sulfonic acid.de score (-7,6 kcal/mol), Grâce à leurs scores, on peut comparer les résultats de l'énergie des molécules, et à partir de là, on peut voir si ces molécules sont inhibitrices ou non.

La structure de **6WTT** est de poids moléculaire de 105.02 kDa, avec un nombre total de résidus de **302 acides aminés**. Présentant une résolution de 2.15Å. Constituée de trois chaînes (A/B/C). Comme il y a trois séries identiques, nous n'avons travaillé que sur une.

La chaîne A à quatre sites actifs, mais les composés sont fixés en premier site composant à deux Catalyseur (His 41 et Cys 145), responsable aux interactions avec l'inhibiteur [59].

- Dans l'amarrage moléculaire, la protéine doit être préparée en suivant des principales étapes:

Premièrement, en éliminant toutes les molécules d'eau, les hétéroatomes, les éventuels ligands et solvant co-cristallisé.

Deuxièmement, des hydrogènes polaires et des charges partielles ont été ajoutés à la structure à l'aide des outils Autodock (ADT).

Troisièmement, protéine ainsi préparée a été enregistrée sous le format pdb files.

Enfin, Mise au point des grilles pour le calcul de docking score. Les grilles de potentiels sont calculées par le programme AutoGrid selon les instructions du fichier de données qu'on lui fournit. Ce dernier est un fichier texte dont l'extension est (Grid Parameters File), il doit contenir les paramètres suivants :

- Les noms des fichiers du ligand et de la macromolécule, aux formats pdbqt.
- La position et les dimensions de la boîte ainsi que l'espacement entre les points de la grille [71].

Les résultats de l'amarrage moléculaire ont été chargés dans le studio Discovery. Les meilleures poses ont été choisies en fonction de leur rapport des poses les plus répétées (RR) en pourcentage (%) en plus des hydrogènes polaires et des interactions hydrophobes.

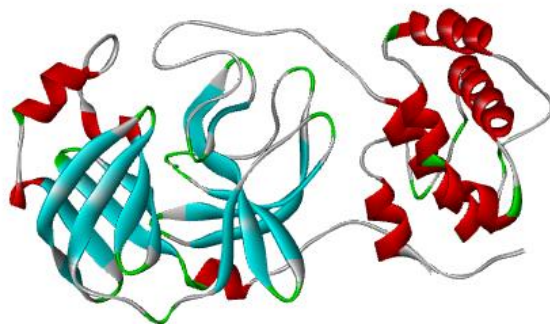


Figure 22: La structure de la protéine 6m2n sans l'inhibiteur 3wl

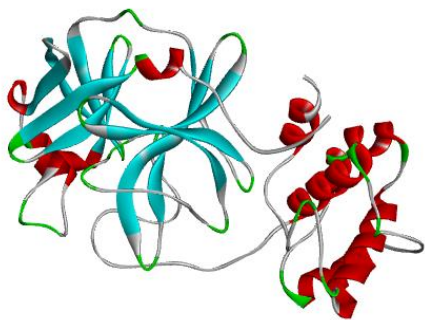


Figure 23: La structure de la protéine 6wtt sans l'inhibiteur k36

- **Préparation du ligand**

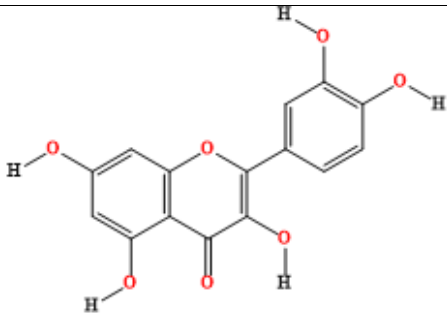
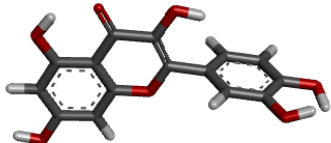
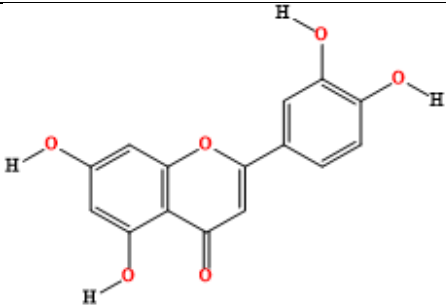
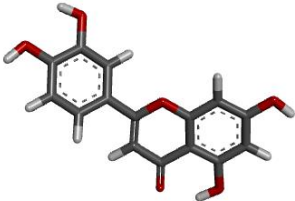
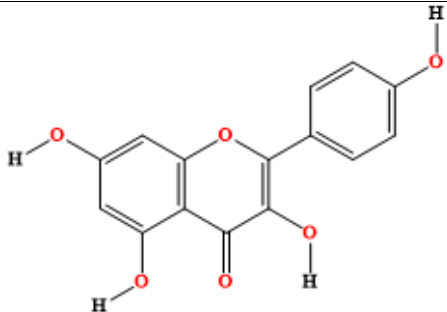
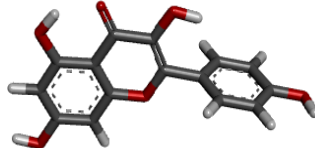
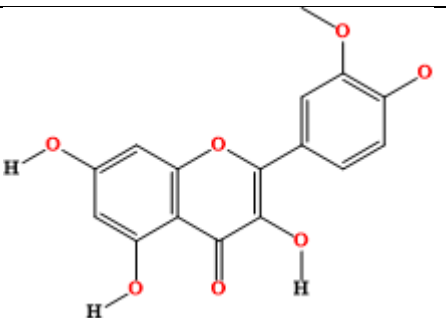
Plus de 40 molécules issues de quatre plantes différentes ont été testés.

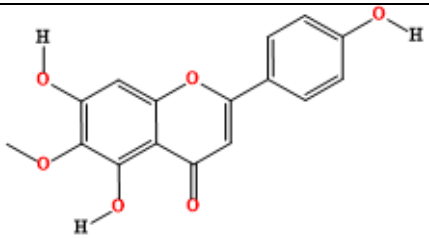
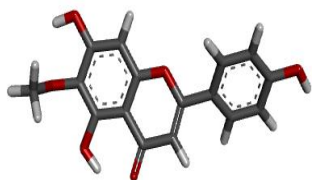
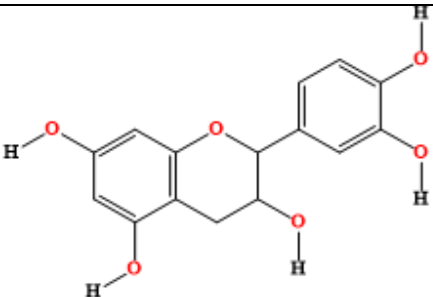
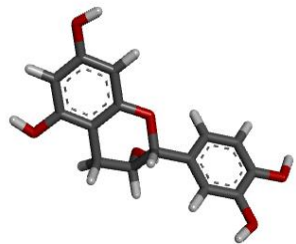
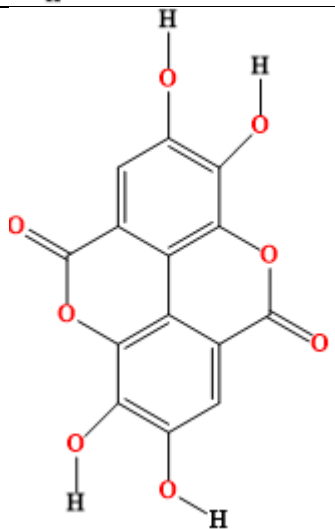
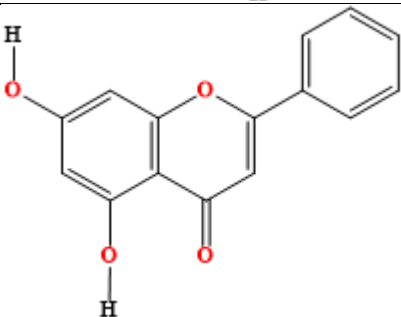
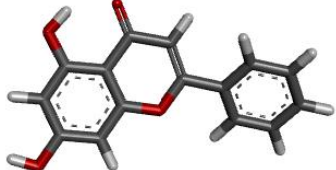
Il a donné 8 molécules avec efficacité et inhibition :

- **(Chrysine):** 5,7-dihydroxy-2-phenylchromen-4-one.
- **(Acide éllagique):** 6,7,13,14-tetrahydroxy-2,9-dioxatetracyclo[6.6.2.04,16.011,15]hexadeca 1(15),4,6,8(16),11,13-hexaene-3,10-dione.
- **(Epicatechine):** (2S,3S)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromene-3,5,7-triol.
- **(Hispiduline):** 5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-6-methoxychromen- one.
- **(Isorhamnitine):** 3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chromen-4-one.
- **(Kaempferol):** 3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one.
- **(Luteoline):** 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychromen-4-one.
- **(Quercetine):** 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen one.

La structure 3D des molécules a été récupérée via PubChem, au format « SDF » et enregistrée sous le format pdb à partir logiciel Discovery Studio 2020 Client. Le fichier de la structure des molécules et de la protéine doit être enregistré au format pdbqt, par le programme ATD.

Tableau 2: Représentation de formule, nom, structure « 2D, 3D » et CID pubchem des huit ligands étudiés.

Ligands	Structure 2D	Structure 3D	CID
Quercétine $C_{15}H_{10}O_7$ PM : 302.24g/mol			5280343
Lutéoline $C_{15}H_{10}O_6$ PM : 286.24g/mol			5280445
Kaempférol $C_{15}H_{10}O_6$ PM : 286.26g/mol			5280863
Isorhamnetin $C_{16}H_{12}O_7$ PM : 316.26g/mol			5281654

Hispiduline $C_{16}H_{12}O_6$ PM : 300.26g/mol			5281628
Epicatéchine $C_{15}H_{14}O_6$ PM : 290.27g/mol			72276
Acide ellagique $C_{14}H_6O_8$ PM : 302.19g/mol			5281855
Chrysine $C_{15}H_{10}O_4$ PM : 254.24g/mol			5281607

II.2.4. Docking moléculaires

L'amarrage moléculaire est une approche efficace pour cribler des thérapies appropriées contre une cible médicamenteuse spécifique d'agents pathogènes mortels. Cet outil puissant permet de modéliser l'interaction entre de petits ligands (inhibiteurs) et des macromolécules (enzyme, protéine) pour former un complexe stable. Ouvrant ainsi la voie à la découverte de médicaments, réduisant les coûts et le temps, dans l'étude actuelle [5]. L'amarrage moléculaire a été réalisé pour prédire le mode de liaison de 8 composés de différentes sources avec deux protéines de COVID-19 en utilisant AutoDock Tools. Les résultats de docking effectués par logiciel AutoDockTools sont générés dans des fichiers texte. Ce fichier fournit les coordonnées atomiques des meilleurs positions du ligand dans la protéine étudiée, leur énergie d'interaction. La visualisation d'interaction récepteur- ligand se fait par logiciel Discovery Studio 2020 Client.

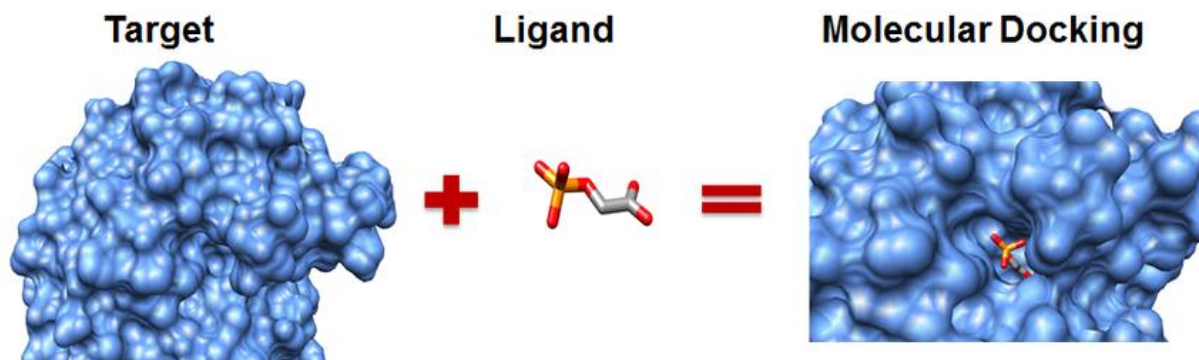


Figure 24: La représentation schématique du docking de deux molécules [7].

II.2.5. Analyse ADMET

Il était indispensable de compléter notre travail par la prédiction de certains paramètres liés aux propriétés d'ADMET. PreADMET/ swissADMET/ ADMETlab sont utilisées pour mesurer les paramètres pharmacocinétiques des composés nouvellement conçus, qui permet aussi de vérifier leur aptitude à être utilisables comme médicament.

Le profil ADMET a été sélectionné en fonction des paramètres décrits ci-après :

- **Absorption :** L'absorption fait référence au processus par lequel un médicament pénètre dans la circulation sanguine après avoir été administré. Cela peut se produire par diverses

voies telles que la voie orale, intraveineuse, topique ou par inhalation [2]. Nous avons utilisé comme paramètre :

- Absorption intestinale humaine AIH (%).
- solubilité du tampon.
- **Distribution** : La distribution fait référence à la façon dont le médicament est distribué dans tout le corps après avoir été absorbé [29]. En effet, un médicament doit passer par :
 - La barrière hémato-encéphalique (Cerveau / Sang).
 - Peau Perméabilité.
- **Métabolisme** : Le métabolisme fait référence aux changements chimiques qu'un médicament subit dans le corps par l'intervention des enzymes afin de faciliter son élimination [30]. On s'intéresse aux :
 - Cytochromes P450 3A4 (Inhibition/Substrat).
- **Excrétion** : L'excrétion fait référence à l'élimination d'un médicament de l'organisme. Cela peut se produire par diverses voies telles que l'urine, les matières fécales ou la sueur [37].
 - Urine
- **Toxicité** : La toxicité fait référence aux effets nocifs qu'un médicament peut avoir sur l'organisme. Ceux-ci peuvent aller d'effets secondaires mineurs à des effets indésirables plus graves [29], [37]. Dans cette étude nous avons testé les paramètres :
 - Test d'Ames.
 - Inhibition de la HERG.
 - Cancérogénicité (souris).
 - Cancérogénicité (Rat).

Résultats et Discussion

Dans la cadre de cette étude, nous nous sommes intéressés dans à réaliser un questionnaire sur l'utilisation des plantes pour la prévention contre le COVID-19 dans la Wilaya de Laghouat et sur la base des résultats obtenus nous avons pris 4 les plantes utilisées que nous les avons analysés pour leur utilisation dans la prévention contre le COVID-19.

Les herboristes nous ont informés que la majorité des clients ont connaissance des effets négatifs ou des contre-indications des plantes médicinales et utilisent donc les plantes médicinales pour le traitement ou la prévention du COVID-19 car, selon eux, ce sont des produits naturels et donc ils sont efficaces pour ce type de la maladie. La majorité des clients ont un niveau d'éducation secondaire ou majeur en partie académique et donc leur utilisation des plantes médicinales est consciente.

Nous avons résumés toutes les informations sur les plantes étudiées dans le **tableau 3**.

I. Les plantes médicinales investigué

Nous avons fait une étude analytique bibliographique des parties utilisées des plantes médicinales citées par nos enquêtés nous a permis de trouver qu'elles sont très riches en composés bioactives et disposent d'un grand nombre d'activités biologiques qui peuvent être impliquées d'une manière directe ou indirecte (pour le système respiratoire ou pour les symptômes engendrés du COVID-19) pour la prévention et même le traitement contre les Coronavirus ou même contre le COVID-19 chez certaines plantes. Certaines de ces activités sont citées dans le **tableau 03** ci-dessous.

Tableau 3: Molécules bioactives et leurs activités biologiques des parties utilisées des plantes médicinales.

Nom français/ Nom vernaculaire	Nom scientifique	Famille	La partie utilisée	Mode de préparation	Molécules bioactives	Activités biologiques	Figure
Thym Zaatar	<i>Thymus Vulgaris</i>	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie	Infusion	HE : carvacrol, pcymène, c-terpinène CP : gentisique, chlorogénique, p-coumarique et les acides rosmariniques. Flavonoïdes : hyperoside, isoquercitrine, rutine, lutéoline, quercitrine, quercétine [58].	Activité anti-inflammatoire, antivirale possibilité anti-Cov-19, antibactérienne (bronchite), anticancéreuse, antioxydant [58].	 [50]
Giroflier Kronfel	<i>Syzygium aromaticum</i>	Myrtaceae	Bouton floral (clou de girofle)	Infusion	HE : eugénol acétate d'eugénol, α,β -caryophyllène. Tanins : tanins gallique, ellagique. Flavonoïdes : quercétine, myricétine, kaempférol, rhamnétine, eugénitine [32].	Activité antibactérienne, anticancéreuse, anti-inflammatoire, antivirale, antioxydant [32].	 [50]

Armoise blanche Chih	<i>Artemisia herba-alba</i> Asso	Artemisia	Les feuilles	Infusion Macération	HE : camphre, α/β -thuyones, 1,8-cinéole et dérivés de chrysanthényle. CP : acide chlorogénique, l'acide caféoylquinique et les dérivés de l'acide caféique, chrysine, hispiduline, luteoline, quercetine [11].	Activité antibactérienne, antioxydante, anti-inflammatoire, Bronchodilatateur, antivirale possibilité anti-COVID-19 [11].	 [50]
Menthe verte Naanaa	<i>Mentha spicata</i>	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie	Infusion Macération Decoction	HE: carvone, limonène, 1,8-cinéole CP: acide rosamarinique, acide gallique, acide caféique Flavonoïdes : Lutéoline, quercétine, apigénine [100].	Activité antibactérienne, antioxydant, anti-inflammatoire [100].	 [50]
Gingembre Zanjabil	<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberacées	Rhizome	Infusion	HE : β -bisabolène, α -curcumène, Zingibérène , β -farnésène, α - sesquiphellandrène CP: gingérols, shogaols, paradols, quercétine, zingerone, gingerénone-A Et 6-déshydrogingerdione [70].	Activité antioxydant, anti-inflammatoire, antibactérienne, bronchodilatatrice, anticancéreuse, antivirale [70].	 [50]
Cannelier de Ceylan Karfa	<i>Cinnamomum Verum</i>	Lauraceae	Ecorce de tige raclée	Infusion	HE: eugénol, cinnamaldéhyde, Camphre. CP : tanins. [117].	Activité antibactérienne, antiinflammatoire, anticancéreuse, antioxydant, antivirale [117].	 [50]

Eucalyptus Kalatos	<i>Eucalyptus globulus</i>	Myrtaceae	Feuille	Decoction	HE : Eucalyptol, α -pinène, p-cymène β -myrcène, Terpinen-4-ol, γ -terpinène CP : Chrysine, Acide ellagique, Epicatechine, Isorhamnitine, Kaempferol, Luteoline, Quercetine [20].	Activité antibactérienne, anticancéreuse, antioxydant, anti-inflammatoire [20].	 [50]
Citron Limon	<i>Citrus limon</i>	Rutaceae	Ecorces, pulpe et les graines	Expression du jus -Cru	HE: limonene, p-mentha-3,8-diene, myrcene, geranial, sabinene, citropten, herniarin, neral, γ terpinene, α -pinene [57].	Activité anticancéreuse, antioxydant, antibactérienne, anti-inflammatoire, Antiallergique, antivirale [57].	 [50]
Menthe pouliot Fliou	<i>Mentha pulegium</i>	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie	Infusion Décoction	HE: A-pinene, Eucalyptol, neo-menthol, limonene, menthone, piperitenone ,pulegone, CP: Luteoline [5].	Activité Antioxydant, antibactérienne [5].	 [50]
Armoise champêtre Dgouft	<i>Artemisia Campestris</i>	Artemisia	Les parties aériennes	Infusion Décoction	HE : l'épi- α -cadinol, δ -cadinène, de l' α -cadinol, germacrène D-4-ol, thymol, de l' α -terpinéol, bornéol, p-cymène [12].	anti-inflammatoire, antivirale [12].	 [50]
Costus indien Cost lhendi	<i>Saussure costus</i>	Asteraceae	Racine	Décoction	Lactones sesquiterpéniques : costunolide et lactone déhydrocostus. les anthraquinones, tanins et inuline. CP : Luteoline [54].	Antimicrobienne Antiviral [54].	 [50]

II. Etudes des molécules biologiques des plantes médicinales et le COVID-19

Pour mieux analyser les résultats de notre enquête sur les plantes médicinales citées par les herboristes, nous avons choisis quatre plantes afin de rechercher des composés phénoliques et de découvrir leurs relations ou leurs effets sur le COVID-19 en utilisant le Docking moléculaire.

Les résultats d'amarrage ont montré que 8 des 40 composés présents dans quatre plantes différentes (Chrysine, Hispiduline, Luteoline, Quercetine, Acide ellagique, Epicatechine, Isorhamnitine, Luteoline) ayant un effet sur deux protéines de Covid-19, qui sont présentés dans le **tableau04** ci-dessous.

Tableau 4: Les molécules sélectionnées dans les quatre plantes.

Plantes	Molécules
<i>Artemisia herba alba</i>	Chrysine, Hispiduline, Luteoline, Quercetine
<i>Eucalyptus globulus</i>	Chrysine, Acide ellagique, Epicatechine, Isorhamnitine, Kaempferol, Luteoline, Quercetine
<i>Mentha pulegium</i>	Luteoline
<i>Saussurea costus</i>	Luteoline

II.1. Les effets des quatre plantes sélectionnées sur le COVID-19

1.1.Artemisia herba-alba

Le véritable défi pour ces types de plantes médicinales est de rechercher des plantes « efficaces », dont les divers phytochimiques peuvent agir comme des thérapeutiques possibles contre le COVID-19 et qui ont simultanément des utilisations ethniques et une activité pharmacologique contre les symptômes et les comorbidités du COVIDA-19 ou éventuellement le Covid-19 lui-même [46].

1.2. *Eucalyptus globulus*

La présente étude a révélé qu'un total de 20 espèces médicinales liées à 19 genres et 14 familles botaniques ont été généralement utilisées par les herbologues dans la prévention et le traitement du COVID 19. La famille Lamiaceae était présente dans un grand nombre de plantes médicinales (3 espèces, 15%). Des études ont montré que *Eucalyptus globulus* était classé premier [20].

1.3. *Mentha pulegium*

La pandémie de covid-19 a apporté un dynamisme significatif notamment sur le marché des plantes médicinales et a eu des effets sur le nombre des plantes pouvant être utilisées et dans le développement de produits. Les gens qui adoptent des méthodes de traitement traditionnelles ont augmenté dans la recherche de nouveaux produits, et il a été compris qu'ils sont particulièrement enthousiastes sur les plantes qui peuvent être plus efficaces contre le COVID-19 [3].

Donc la *Mentha pulegium* est l'une de ces plantes qui ont un large éventail de molécules bioactives. Qui est un agent antiviral efficace avec le potentiel d'inhiber la protéine spike SARS-CoV-2 [42].

1.4. *Saussurea costus*

Les signes et les symptômes du COVID-19 vont des symptômes légers à une maladie fulminante avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SARS) et une insuffisance multi-organe, qui peut culminer dans la mort sans vaccins disponibles ou des traitements antiviraux spécifiques. Ici, nous allons jeter de la lumière sur l'une de ces plantes qui peuvent aider dans le traitement de COVID-19 ou peut-être même la guérir. *Saussurea costus* (*S. costus*) est une plante populaire d'importance médicale, dont les racines sont largement utilisées à des fins de guérison tout au long de l'histoire humaine avec une grande sécurité et efficacité, c'est en raison de la présence de nombreuses molécules phytochimiques bioactives qui ont des propriétés antiseptiques, antibactériennes, antifongiques, antivirales, anti-inflammatoires, antioxydants, anti peroxydation des lipides, immunostimulantes, immun modulatrices, analgésiques, bronchodilores, hépatoprotectrices et anti hépatotoxiques [90].

III. Analyse de questionnaire

1. Répartition de l'échantillon étudié selon la partie utilisé

Chaque partie de la plante a des propriétés thérapeutiques différentes. Dans notre enquête, et d'après l'histogramme ci-dessous qui représente la répartition des pourcentages des parties utilisées de chaque plante pour les dix plantes investiguées. Nous constatons que les parties de plantes les plus utilisées sont les parties aériennes (principalement les feuilles, les sommités fleuries et la tige) avec un pourcentage de 31.8%.

Les résultats ont montré qu'il existe une différence dans l'utilisation des parties aériennes de chaque plante : les feuilles (27.20 %), les sommités fleuries (18.10 %), la tige (13.60 %), l'écorce (9.09 %) qui a un pourcentage égal au pourcentage de l'utilisation de la plante entière (9.09 %) et le reste des parties sont égales : bouton floral (4.50 %), les fruits (4.50 %) et finalement les graines (4.50 %). Et aussi on trouve que la tige souterraine a été utilisée c'est les rhizomes avec un pourcentage de (4.50 %). La partie souterraine de certaines plantes a été aussi utilisée principalement on trouve les racines (4.50 %).

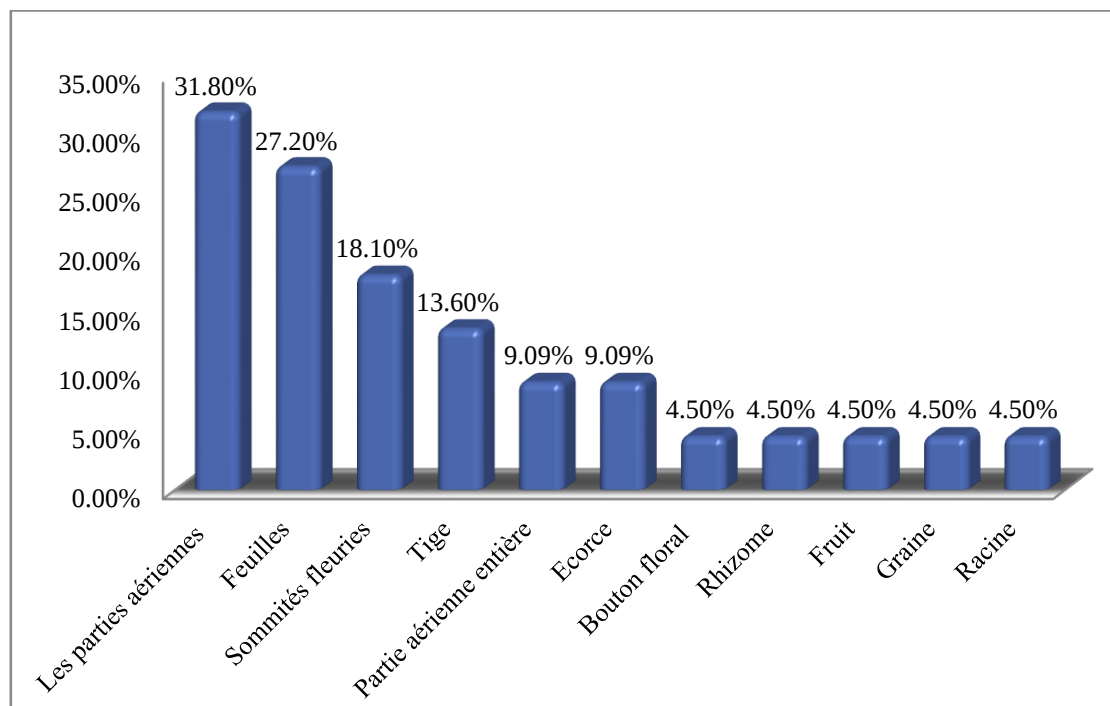


Figure 25: Répartition des pourcentages des parties utilisées de chaque plante

Notre enquête a montré que les parties de la plante les plus utilisées dans les préparations médicinales sont la partie aérienne, les feuilles, les sommités fleuries et la tige. La fréquence d'utilisation élevée des parties aériennes des plantes mentionnées peut être expliquée par la facilité et l'accessibilité de leur récolte, ainsi que par le fait qu'elles sont le siège de la photosynthèse et parfois du stockage des métabolites secondaires responsables des propriétés biologiques de la plante [26], [44].

2. Répartition de l'échantillon selon le mode d'utilisation

En phytothérapie, il y a plusieurs modes de préparation des plantes, selon le type d'usage. Dans notre zone d'étude, qui est la région de Laghouat, et comme nous l'ont appris les herboristes que les habitants préparent des plantes médicinales pour le traitement ou la prévention contre le COVID-19 principalement par infusion (47.05%), suivie par la décoction et la macération (29.4% , 11.7%) respectivement , ces pourcentages élevés sont logiques puisque sont les modes de préparation conventionnelles les plus utilisés pour la préparation de la tisane qui était la forme la plus utilisée par nos enquêtées. Finalement le citron a été utilisé comme un jus (5.8%) ou cru (5.8%) (**Figure26**).

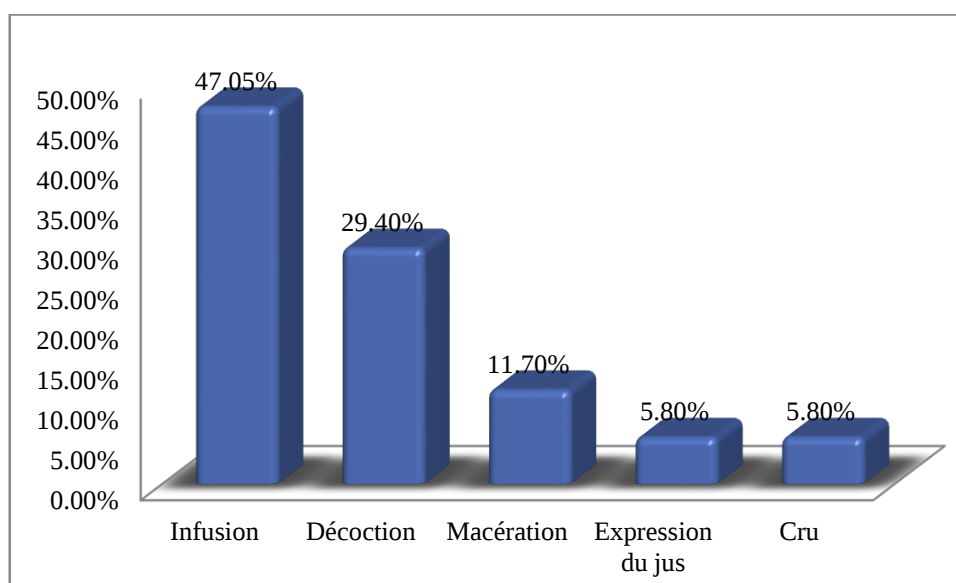


Figure 26: Répartition des pourcentages selon le mode d'utilisation

L'infusion, et la décoction étaient les modes de préparation les plus utilisés et sont les modes de préparation les plus cités par notre enquête, du fait de leur préparation qui est la plus facile à réaliser. Ces préparations sont utilisées pour la préparation de la tisane pour une prise par voie orale, ce qui explique que la tisane était la forme d'emploi la plus rapportée par les enquêtes. Dans une grande partie, l'utilisation des plantes médicinales pour ces préparations était avec une association d'une ou de plusieurs plantes et ceci, dans l'objectif d'associer le maximum des bienfaits de ces plantes dans une seule préparation [68], [111].

III.2. L'amarrage moléculaire

III.2.1. Relation structure-activité

Dans cette partie, nous avons présenté les résultats de l'amarrage moléculaire (AM) obtenus par le logiciel Discovery Studio Visualiser sur l'inhibition de **SARS-CoV-2 3CL protéase (3CL pro)**, **SARS-COV-2 main protéase**, par huit composés phénoliques dont le but est le traitement de la COVID.

Les résultats du l'AM représentés par les valeurs d'énergie de liaison pour les Huit ligands, ces valeurs ont été observées dans la gamme de -7,0. Jusqu'à -8,3 Kcal/mol, les valeurs de taux de répétition TR (%) et les différents types d'interactions y compris hydrophobes et hydrogènes établies entre l'inhibiteur et les différents acides aminés du site actif de la SARS-COV2.

Ces résultats démontrent que la acide éllagique et Quercétine sont les meilleurs inhibiteurs contre la COV2 avec une valeur d'énergie était égale à -7,6 et 8,3 Kcal/mol et un taux de répétition égal à 100%, son inhibition réalisée par l'intervention de plusieurs types d'interactions.

Tableau 5: Analyse des résultats de l'amarrage moléculaire

Molécules	6M2N					
	Score (kcal/m)	Ki (μ M)	RR%	Résidus Nucléophiles	Liaisons Hydrogène(Å)	Interactions hydrophobes
3WL	-7.1	6.16	100%	Cys145, His41, Gly143 Cys44, Leu141, Met4 Glu166	Leu141 (3.09) Glu166 (2.12)	Conventional Pi-Pi Stacked Pi-Alkyl Unfavorable links
Lutéoline	-7.2	5.2	100%	Asp187, His41, Cys145 Met49, Gly143, Thr26 Asn142	Asp187 (2.32) Asn142 (3.05) Gly143 (1.76) Thr26 (2.07)	Conventional Pi-Pi Stacked Pi-Alkyl Carbon Hydrogen
Chrysine	-7.0	7.29	90%	Met49, His41 Cys44	Met49 (2.62)	Conventional Pi-Pi Stacked Pi-Alkyl
Quercétine	-7.1	6.16	80%	Glu166, Cys44, Cys145 Met49, Arg188, His41 Gln189	His41 (3.06) Glu166 (2.00) Met49 (2.68)	Conventional Pi-Alkyl Carbon Hydrogen Pi-Sulfur Unfavorable links
Hispiduline	-7.0	7.29	80%	Gly143, His41 Glu166, Asp48, Met49, Leu141 Asn142, Cys44, His163 Cys145	Glu166 (2.21) Gly143 (2.13) Asp48 (2.38)	Conventional Pi-Alkyl, Alkyl Carbon Hydrogen Pi-Pi Stacked Pi-Sulfur

Kaempférol	-7.1	6.16	100%	Gln189, Met49 His41, Cys44	His41 (3.04)	Conventional Pi-Alkyl Carbon Hydrogen Pi-Sulfur Unfavorable links
Isorhamnetin	-7.1	6.16	100%	His41, Glu166,Leu141 Cys44, Gln189, Met49 Cys145, His163	His41 (2.27)	Conventional Pi-Alkyl, Alkyl Carbon Hydrogen Pi-Sulfur Unfavorable links
épicatéchine	-7.0	7.29	100%	Met49, Cys145, Asn142	Asn142 (2.33)	Conventional Pi-Alkyl pi-donneur Hydrogen
Acide ellagique	-7.6	2.64	100%	Cys145, His41, Asp187 Met49, Asn142, Met165	Asp187 (2.21)	Conventional Pi-Alkyl Carbon Hydrogen Pi-Pi Stacked Unfavorable links

6WTT						
Molécules	Score kcal/ m	Ki μM	RR%	Résidus Nucléophiles	Liaisons Hydrogène(Å)	Interactions hydrophobes
K36	-7.6	2.64	100%	Met49, Cys145 His41, Gly143 Met156, Gln189 Glu166, Pro168	Cys145 (2.74;3.66) Gly143 (1.94), His41 (2.71) Gln189(1.86), Glu166 (2.14)	Conventional Pi-sigma Pi-Alkyl Water Hydrogen Unfavorable links
lutéoline	-8.0	1.34	100%	Leu141, Met165, Glu166, Cys145	Leu141 (2.83)	Conventional Pi-Alkyl pi-donneur Hydrogen Water Hydrogen Carbon Hydrogen Pi-Sulfur
Chrysine	-7.7	2.23	100%	His41, Met165, Glu166, Asn142	Asn142 (2.89)	Conventional Pi-Alkyl pi-donneur Hydrogen Carbon Hydrogen Pi-Pi T-shaped
Quercétine	-8.3	8.11 * 10 ⁻¹	100%	Glu166, Met165, Cys145, Leu141	Leu141 (2.75)	Conventional Pi-Alkyl pi-donneur Hydrogen Water Hydrogen Carbon Hydrogen Pi-Sulfur Liaisons défavorables

Kaempférol	-8.1	1.13	100%	Cys145, His163, Met165, Glu166	His163 (2.10)	Conventional Pi-Alkyl pi-donneur Hydrogen Water Hydrogen Pi-Sulfur
Isorhamnetin	-7.7	2.23	80%	Cys145, Gly143, Asn142, Glu166, Met165, His41 Arg188	Arg188 (2.31) Gly143 (2.28;2.39)	Conventional Pi-Alkyl pi-donneur Hydrogen Water Hydrogen Carbon Hydrogen Alkyl Unfavorable links
épicatéchine	-7.7	2.23	100%	His41, Gln189, Cys145, Met165 Glu166, Leu141 Phe140	Glu166 (2.88;2.52) Leu141 (2.13) Phe140 (1.82)	Conventional Pi-Alkyl pi-donneur Hydrogen Carbon Hydrogen Pi-Sulfur
Acide ellagique	-7.6	2.64	100%	Cys145, His164, Met165, Glu166	Cys145 (3.67) His164 (2.42)	Conventional Pi-Alkyl Pi-Sigma pi- donneur Hydrogen Water Hydrogen

RR : taux de répétition %

III.2.2. Analyse ADMET

Après administration du médicament, son devenir dans l'organisme est habituellement décrit par une succession des étapes pharmacocinétiques d'Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination et Toxicité. Chacune de ces étapes implique que le principe actif traverse des interfaces cellulaires ou rejoindre le compartiment sanguin à partir de son site d'administration [37]. Dans cette étude, nous avons choisi comme paramètres d'analyse ADMET pour les huit inhibiteurs actifs qui ont été prédits on utilisant le serveur en ligne Pré-ADMET/ swissADMET/ ADMETlab.

Afin de connaître ses propriétés médicamenteuses, tous les résultats sont résumés dans les tableaux suivant :

Tableau 6: Résultat d’ADMET du huit inhibiteurs.

ADMET								
	Lutéoline	Chrysine	Quercetine	Hispiduline	Kaempférol	Isorhamnetine	Epicatechine	Acide élлагique
Absorption								
Tampon de solubilité mg_L	220.694	61.7955	64.4795	895.381	22.0776	25.4316	2253.95	8382.42
HIA % >50%	79.427233	92.643975	63.485215	88.184052	79.439289	78.347665	66.707957	61.395127
Pgp_inhibition	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Distribution								
Peau perméabilité (log kp)	-4.28017	-3.34644	-4.43341	-4.12996	-4.32558	-4.40682	-4.29301	-4.86783
La barrière hémato-Encéphalique >0.3	0.367582	0.93256	0.172765	0.107343	0.286076	0.0580929	0.394913	0.321339
Métabolisme								
CYP_3A4_inhibition	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur
CYP_3A4_substrate	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Weakly	Non
Excrétion								
Urine	+	+	+	+	+	+	+	+
Toxicité								
Inhibition de la HERG	Moyenne risque	Moyenne risque	Moyenne risque	Moyenne risque	Moyenne risque	Moyenne risque	Moyenne risque	Moyenne risque
Ames_test	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Mutagène	Non

								Mutagène
Cancérogénicité (Souris)	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative
Cancérogénicité (Rat)	Négative	Négative	Négative	Négative	Négative	négative	Négative	Négative

Tableau 7: Les propriétés physique et chimique

propriétés	Propriétés physiques chimique							
	Lutéoline	Chrysine	Quercétine	Hispiduline	Kaempférol	Isorhamnetin	Epicatchin	Acide éllagique
Formula	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	C ₁₄ H ₆ O ₈
PM <500	286.24 g/mol	254.24 g/mol	302.24 g/mol	300.26 g/mol	286.24 g/mol	316.26 g/mol	290.27 g/mol	302.19 g/mol
Log P <4.15	1.97	2.94	1.68	2.48	2.17	1.99	1.37	0.94
TPSA	111.12	70.67	131.35	100.13	111.12	120.36	110.37	141.33
HBA <10	6	4	7	6	6	7	6	8
HBD <5	4	2	5	3	4	4	5	4
Log S	-3.71	-4.19	-3.16	-3.99	-3.31	-3.36	-2.22	-2.94

Discussion

III.1. Etude des interactions intervenant dans l'inhibition de SARS-COV 2

III.1.1. Etude des interactions Ligands- récepteurs

L'analyse des résultats de l'amarrage moléculaire de huit inhibiteurs (composés phénoliques) du quatre plante qui a des effets antiviraux. Montrent que tous les composés ont une activité inhibitrice contre le COVID-2 dont l'énergie de liaison compris entre (-7.0 et -8.3 Kcal/mol), sachant que les acides aminés de site actif responsable aux interactions avec l'inhibiteur sont :

- **6M2N**: His41, Cys44, Met49, Leu141, Asn142, Gly143, Cys145, Met165, Glu166, Asp187.
- **6WTT**: His41, Phe140, Asn142, Gly143, His163, His164, Met165, GLU166, Gln189, Thr190, Gln192.

Nos composés sont des composés phénoliques, ce sont donc des composés hydrophiles. Les composés phénoliques contiennent des atomes d'oxygène en abondance, ce qui conduit à la formation de **liaisons hydrogène** en abondance, et ils consistent en une substance phénolique cyclique qui contient des **liaisons P**, ce qui conduit à la formation de **liaisons Pi-H**, **Pi-Pi** Comme toutes les liaisons contribuent à la stabilité du composé, l'énergie résultante est l'énergie de stabilité du composé pour toutes les liaisons ensemble [37].

- De cette interprétation. Nous avons analysé nos résultats de l'interaction.

III.1.1.1.L'analyse des interactions

- **6M2N**

- **Ligand1** : Acide éllagique

L'acide ellagique (EA), un composant des ellagitannins, est un composé hétéro-tétra-cyclique organique résultant de deux formes d'acide gallique conjuguées de manière oxydative via une liaison carbone-carbone. Appartenant des composés phénoliques de la plante Eucalyptus globulus. Représentée par une valeur énergétique de (-7.6 kcal/mol), classée le meilleure parmi les autres inhibiteurs.

Sa structure comprend à la fois une fraction hydrophile composée de quatre groupes hydroxyle et de deux groupes lactones et d'une fraction de deux cycles phényle hydrocarbonés [69]. Les groupes hydroxyles et les systèmes lactones peuvent agir comme électron accepteurs et ils peuvent interagir pour former des liaisons hydrogène. Et aussi, EA est doté de la capacité d'accepter des électrons de différents substrats. Ce qui à son tour peut modifier et influencer les propriétés physiques des films protéiques [69]. Selon les résultats de docking, l'AE a été ancrée dans la cavité intérieure du site actif de 3CL pro de manière complètement. Son inhibition est stabilisée grâce aux interactions établies avec six AA de site actif. En plus de la formation de nombreuses interactions. Liaisons hydrogène avec Asp187 (2.21 Å) avec atome O du groupe carboxyle, Également enregistré deux liaisons hydrophobes de type Pi-alkyl et Pi-Pi T-Shaped avec [(Cys145, Met165), (His41)], un Liaison Carbone Hydrogène (Met49), avec le groupes lactones et un liaison défavorable.

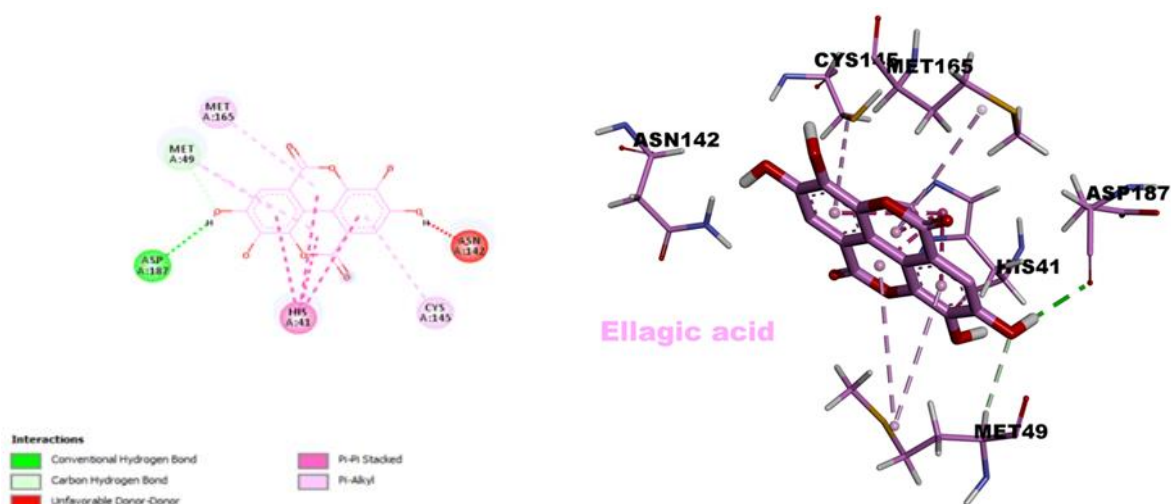


Figure 27: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (1) en (2D) et (3D)

- **Ligand2:** Lutéoline

Luteolin est un flavonoïde naturel. Tétra-hydroxy-flavone dans laquelle les quatre groupes hydroxy sont situés aux positions 3', 4', 5 et 7. Extrait des plantes Eucalyptus globulus, Artemisia herba alba, Mentha pulegium, Saussurea costus. Son énergie de (-7.2 kcal/mol). Il joue un rôle important en tant que piègeur de radicaux libres, agent et modulateur du système immunitaire. Possède aussi carbonyle, et double liaison conjuguée C'est aussi hydrophile, protège les cellules des dommages induits par les espèces réactives de l'oxygène [29]. Il diffère du premier composé et appartient aux flavonoïdes et le premier appartient aux Tanins. La liaison de ce composé avec six AA de site actif de l'enzyme a affiché des interactions efficaces et la formation de quatre interaction de la liaison hydrogène avec [Asp187 (2,32 Å); Asn142 (3,05 Å); Gly143 (1,76 Å); Thr26 (2,07 Å)] avec l'hétéroatome O du groupe carboxyle qui contribue à la stabilité et à la fixation du composé plus, deux liaisons hydrophobes du Pi-alkyle ; Pi Pi stacked [(Cys145), (His41)], avec fonction hydroxyle et liaison carbone hydrogène (Met49).

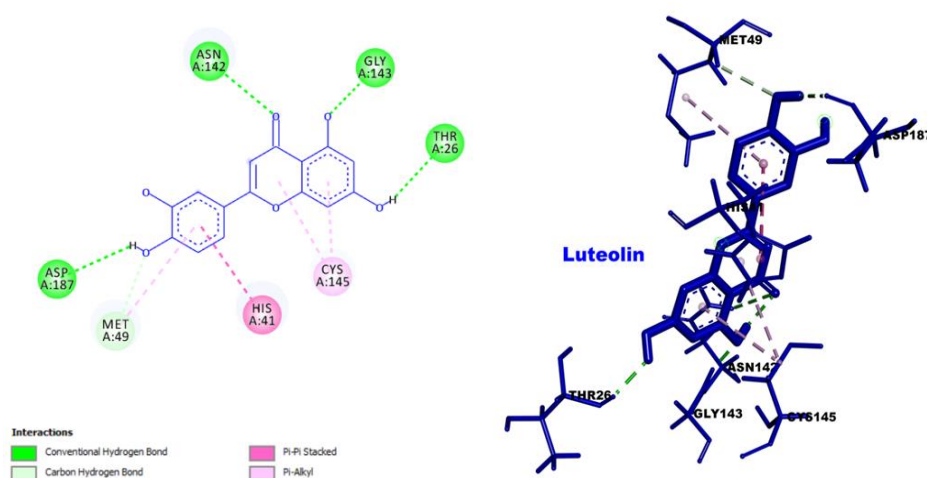


Figure 28: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (2) en (2D) et (3D)

- **Ligand3** Kaempférol

Le kaempférol est un de flavonols appartiennent à un sous-groupe de flavonoïdes, extraite de plante suivante Eucalyptus globulus, son énergie (-7.0 kcal/mol) .sont caractérisés par la présence d'un groupement hydroxyle (-OH) et d'une fonction carbonyle (C=O), qui permettent la formation de liaisons avec une enzyme. Possède interaction de la liaison hydrogène avec His41 (3.04 Å), interaction de liaison hydrophobe avec (Met49), interaction Pi-sulfur (Cys44), Liaison Carbone Hydrogène (Gln189), et une liaison défavorable. Avec trois AA de site actif.

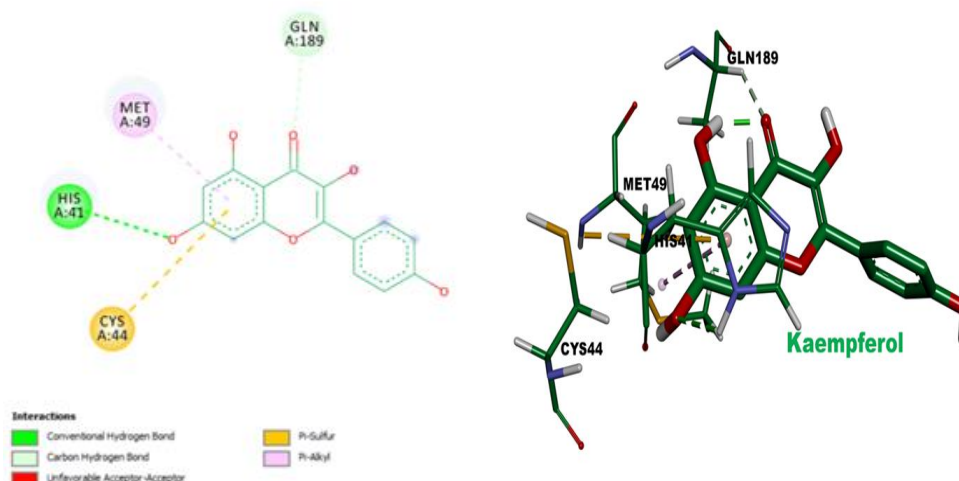


Figure 29: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (3) en (2D) et (3D)

- **Ligand4** Quercétine

La quercétine est l'un des Flavonols importants qui appartient à la classe des flavonoïdes. Extraite des plantes suivantes, Artemisia herba alba, Mentha pulegium. Sont caractérisés par la présence d'un groupement hydroxyle (-OH) en position C3 et d'une fonction carbonyle (C=O) en position C4, En effet, les flavonols présentent des caractéristiques fonctionnelles et des relations structure-activité différentes en raison de la présence de groupes phénoliques -OH au niveau du cycle B. pour l'enzyme son énergie (-7,0 kcal/mol).

Cela est dû au nombre de groupes hydroxyle sur le cycle B qui a directement influencé le schéma de liaison. Ainsi, la quercétine forme les liaisons suivantes grâce à des interactions avec les cinq AA de site actif. Trois interaction de liaison hydrogène avec [His41 (3,06 Å); Glu166 (2,00 Å); Met49 (2,68 Å)], également interaction de liaison hydrophobe de type pi alkyle, deux

interaction Pi-soufre (Cys44), (Cys145), deux liaison carbone hydrogène (Gln189), Arg(188) et liaison défavorable.

En chimie, le kaempférol et la quercétine partagent la même substitution au niveau des cycles A et C mais ont des nombres différents de groupe hydroxyle au niveau du cycle B [29].

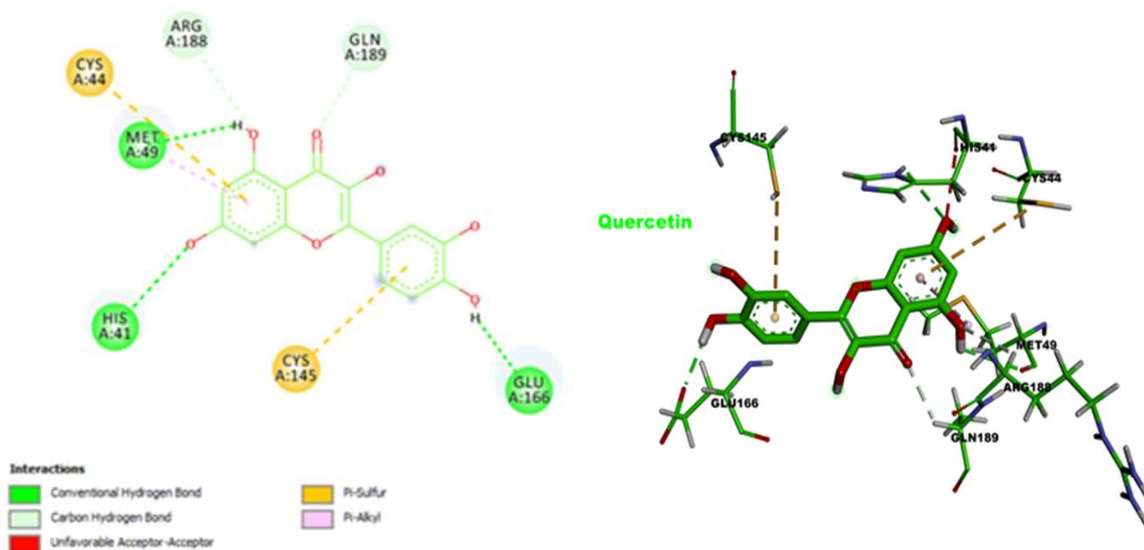


Figure 30: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (4) en (2D) et (3D)

- **Ligand5 : Hispidulin**

Un composé organique hétérocyclique. Hispiduline est l'un des Flavones importants qui appartient à la classe des flavonoïdes de la plante *Artemisia herba alba*. Son énergie (-7.0 kcal/mol) avec une fonction inclusion hydroxy, carbonyle qui lui permet de former des liaisons avec l'enzyme. Possède trois interactions avec huit AA de site actif. liaison hydrogène avec [Glu166 (2.21 Å); Gly143 (2.13 Å); Asp48 (2.38 Å)].deux interaction de liaison hydrophobe Pi alkyl et Pi Pi stacked (His41), (His163), Alkyl (Met49), une interaction Pi-sulfur ((Cys44), (Cys145)), 02 Liaison Carbone Hydrogène (Asn 142), Leu(141).

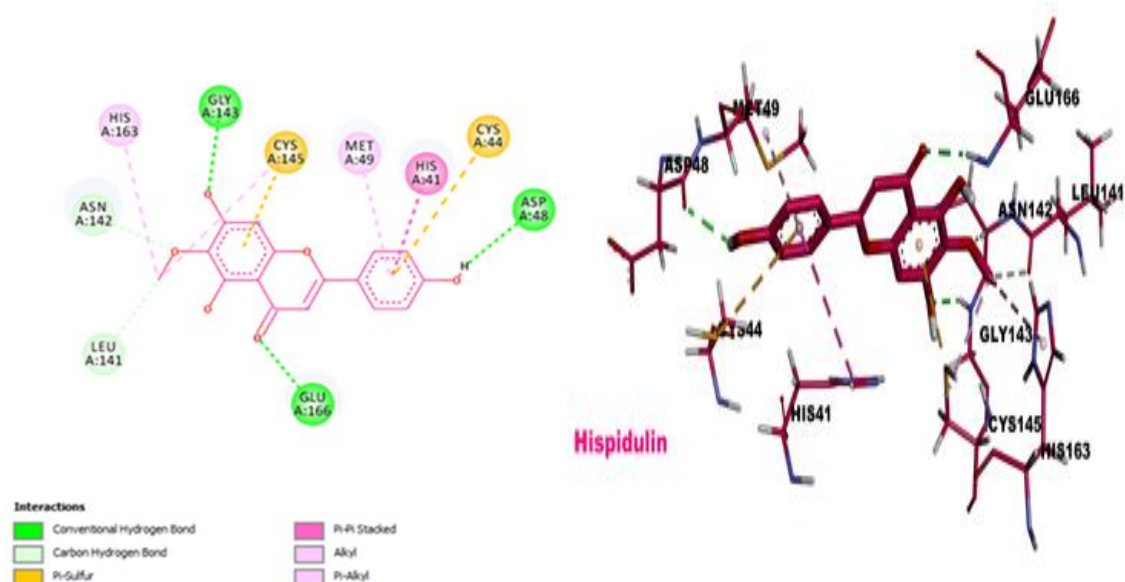


Figure 31: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (5) en (2D) et (3D)

- **Ligand6:** Isorhamnetine

L'isorhamnétine est une monométhoxyflavone qui est la quercétine dans laquelle le groupe hydroxy en position 3' est remplacé par un groupe méthoxy. Extrait d'Eucalyptus globulus. Alors que de (-7.0 kcal/mol) Il a un rôle d'inhibiteur, aussi il est hydrophile. Il se caractérise par la présence d'un groupe hydroxyle (-OH) en position C3 et d'une fonction carbonyle (C=O) en position C4, tous deux sur le cycle c. permettant la formation de liaisons avec l'enzyme : Possède six interaction avec les AA de site actif. Liaison hydrogène avec HIS41 (2.27 Å), interaction de liaison hydrophobe de type pi alkyl, Alkyl (Met49), 03 Liaison Carbone Hydrogène Leu141, His163, Gln189, Pi-sulfur Cys145, Cys44, et défavorable donneur Glu166.

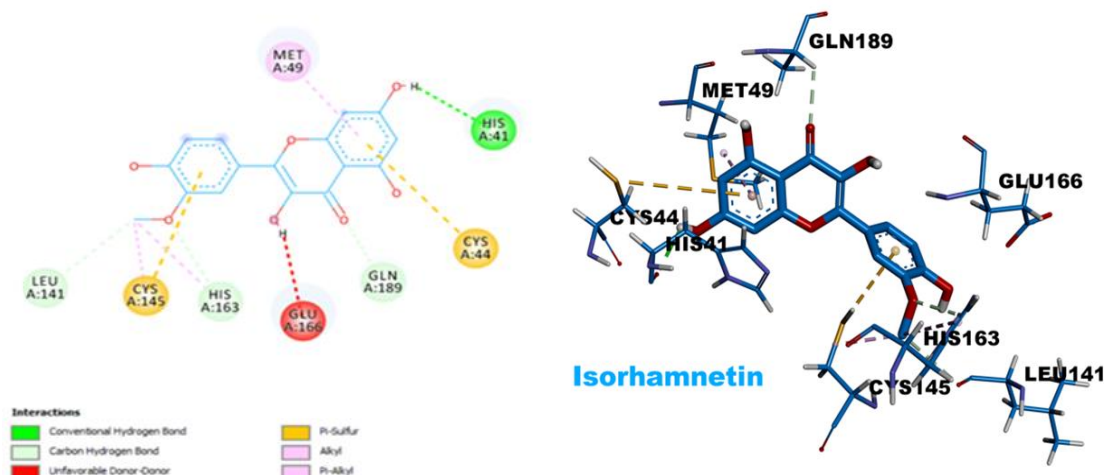


Figure 32: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (6) en (2D) et (3D)

- **Ligand 7:** Chrysine

Un composé organique hétérocyclique appartenant Flavones des plantes Artemisia herba alba, Mentha pulegium. Son énergie de l'inhibition d'enzyme est (-7.0 kcal/mol).

La chrysine a une structure de squelette constituée d'anneaux A et C fusionnés et d'un anneau phényle B, qui est attaché à la deuxième position de l'anneau C et partage la structure de base des flavones, avec un groupe hydroxyle supplémentaire à les cinquième et septième positions de l'anneau A. Le potentiel de la chrysine à agir comme un piègeur de radicaux libres a été attribué à la présence de ces groupes hydroxyle pouvant interagir avec trois AA de l'enzyme et l'inhiber. Les résultats de la liaison de deux chaises avec l'enzyme montrent les interactions suivantes : interaction de la liaison hydrogène avec Met49 (2.62Å), deux interaction de liaison hydrophobe Pi alkyl et Pi Pi stacked avec (Cys44), (His41).

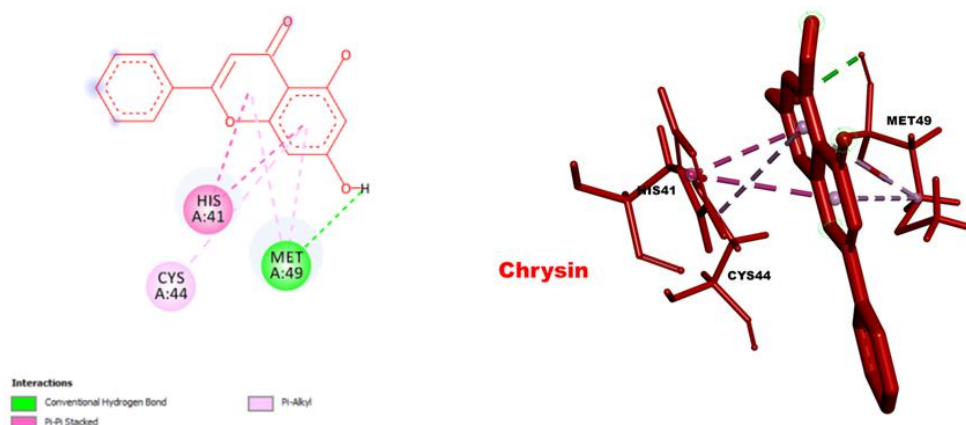


Figure 33: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (7) en (2D) et (3D)

- **Ligand8:** Epicatéchine

Un Flavanols hétérocyclique appartenant au nom Flavonoïdes de la plante Eucalyptus globulus. En tant que sous-groupe de flavonoïdes, les flavanols sont généralement caractérisés par l'absence d'une double liaison entre C-2 et C-3 et l'absence d'un groupe carbonyle sur le cycle C (C-4), tout en présentant un hydroxyle groupe(s) sur C-3 ou C-4

La épicatechine inhibe le 3CL pro, présente également une bonne liaison à cette cible son énergie (-7.0 kcal/mol) Ce lien se traduit par les interactions avec trois AA de site actif suivantes : Possède 01 interaction de la liaison hydrogène avec Asn142 (2.33 Å), 01 interaction de liaison hydrophobe (Cys145), Alkyl (Met49).

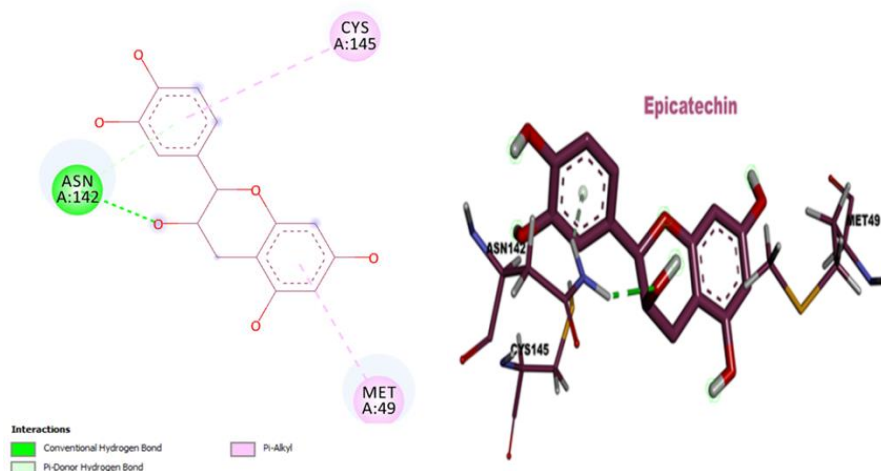


Figure 34: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (8) en (2D) et (3D)

- Tous les composés sont complètement situés à l'intérieur de la cavité intérieure du site actif (**AnnexeII**).
- **6WTT**
- **Ligand1** : Quercétine

La quercétine est l'un des Flavonols importants, extraite des plantes suivantes, Artemisia herba alba, Mentha pulegium, de fonction carbonyle (C=O) à la position C4 et un groupe hydroxyle (-OH) à C3 définissent sa structure, respectivement. Cette molécule a la valeur énergétique la plus élevée parmi les autres inhibiteurs (-8.3 kcal / mol), ce qui représente la plus haute affinité à cette protéine.

La présence des fonctions hydroxyle -OH au niveau du cycle A, amélioré les caractéristiques fonctionnelles et les relations structure-activité différentes qui a directement influencé le schéma des liaisons qui vont participer pour obtenir la meilleure orientation à l'intérieur de la cavité du site actif et qui à son tour a participé par plusieurs acides aminés hydrophobes et par conséquence la formation des interactions avec deux AA de site actif suivants: un liaisons d'hydrogène avec Leu141 (2.75 Å) avec l'atome O du groupe carboxyle du cycle A. De plus, la quercétine a établi un contact Pi-soufre avec Cys145 et une interaction hydrophobe (Pi-Alkyl) s'est formée avec Met165 et des autres liaisons comme liaisons eau hydrogène et liaison défavorable formé avec les groupes carboxyls, il a également formé une liaison d'hydrogène Pi-donneur avec Glu166 et finalement une liaison Liaison Carbone Hydrogène avec (Met165) [29]

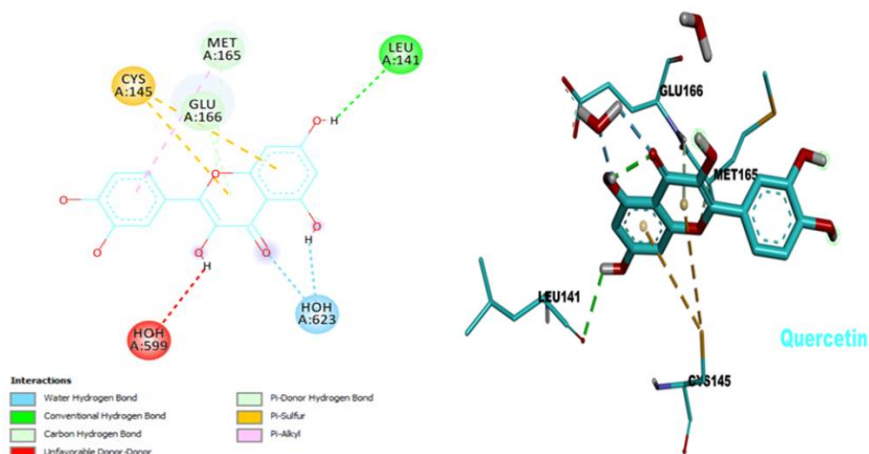


Figure 35: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (1) en (2D) et (3D)

- **Ligand2 : Kaempférol**

Kaempférol est une tétra-hydroxy-flavone dans laquelle les quatre groupes hydroxy sont situés aux positions 3, 5, 7 et 4, extraits d'Eucalyptus globulus. Son affinité à cette protéine représentée par une valeur énergétique de (-8.1 Kcal/mol). La fixation et la formation des liaisons est en raison de la présence des groupes hydroxy (-OH) et les doubles liaisons dans la structure le Kaempférol ces liaisons formé grâce à des nombreuses interactions avec trois AA de site actif telles que: une interaction de liaison H avec His163 (2.10Å) avec des groupes carboxyles, une interaction hydrophobes (Pi-Alkyl) avec Met165 ont été observées lorsque le ligand 5 a été connecté au site actif de Mpro. Plus loin, une liaison eau-hydrogène, une Pi-donneur interaction hydrogène (Glu166), un pi-sulfure interaction (Cys145).

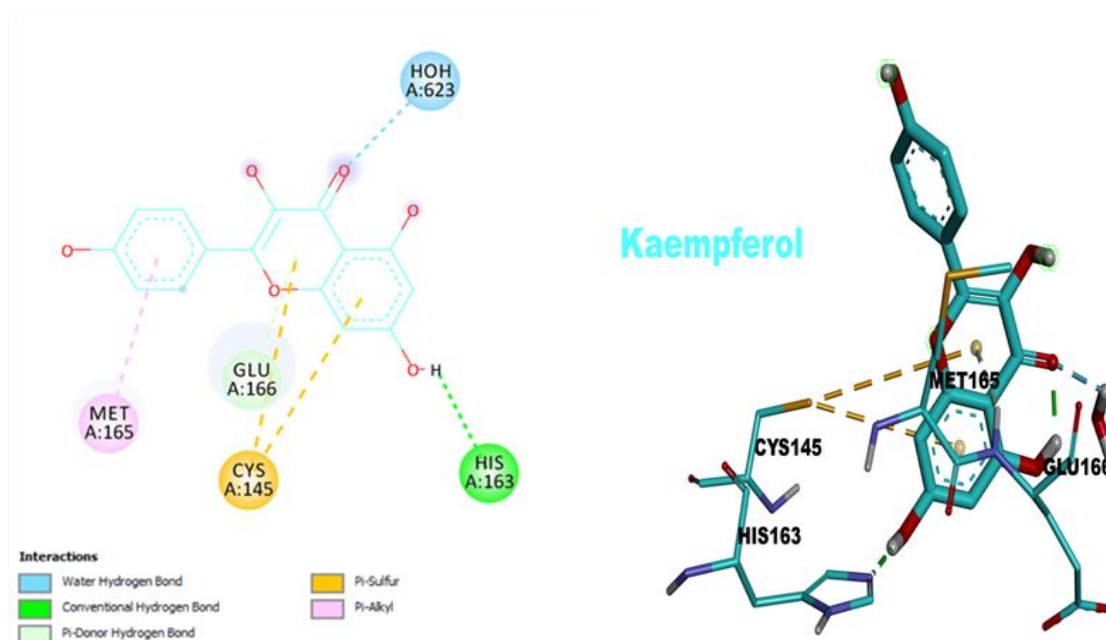


Figure 36: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (2) en (2D) et (3D)

- **Ligand3:** Isorhamnetin

Isorhamnetin is a monomethoxyflavone from the class of flavonoids of *Eucalyptus globulus*. Composé de deux cycles aromatiques et d'un cycle hétérocyclique. Son affinité à cette enzyme représentée par une valeur énergétique de -7.7 (Kcal/mol).

Il se caractérise par la présence d'un groupe hydroxyle (-OH) en position C3 et d'une fonction carbonyle (C=O) en position C4, tous deux sur le cycle c. permettant de l'interaction avec l'enzyme.

Le complexe protéine-Isorhamnetine a été stabilisé par trois interactions de cinq AA de site actif. Liaison d'hydrogène Arg188 (2.31 Å); Gly143 (2.28;2.39 Å), deux interactions hydrophobes de type alkyle et Pi-alkyle (His41, Met165), une seule liaison C-H (Asn142) ont été observés dans ce cycle, et d'autres liaisons deux (02) liaisons eau hydrogène et liaison défavorable donneur avec Cys145 et finalement une interaction Pi-donneur hydrogène (Glu166).

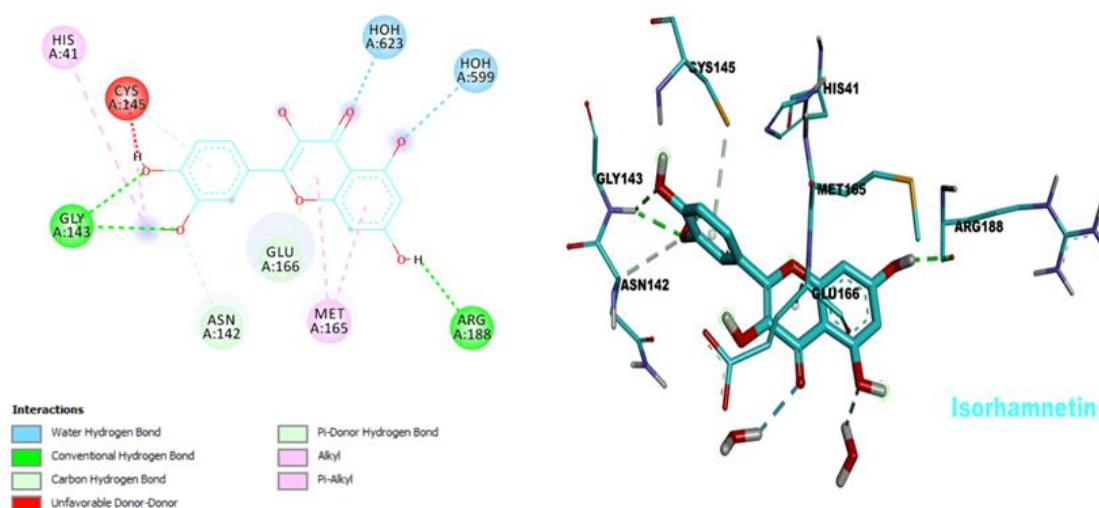


Figure 37: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (3) en (2D) et (3D)

- **Ligand4 : Lutéoline**

Est un flavonoïde naturel. tétrahydroxyflavone dans laquelle les quatre groupes hydroxy sont situés aux positions 3', 4', 5 et 7. Extrait des plantes : Eucalyptus globulus, Artemisia herba alba, Mentha pulegium, Saussurea costus. Avec une valeur énergétique (-8 kcal/mol), ce qui représente son affinité à Mpro.

En tant que capteur de radicaux libres, agent et modulateur du système immunitaire donc il a un impact significatif. Contient aussi du carbonyle et une double liaison conjuguée dans sa structure. En outre, il est hydrophile, ce qui empêche les cellules d'être endommagées par les espèces d'oxygène réactif (ROS) [29].

Il forme des interactions efficaces avec quatre AA de site actif de la protéine :

Cette molécule forme une interaction de la liaison hydrogène avec Leu141 (2.83 Å), une interaction hydrophobe (Pi-Alkyl) avec Met165, 01 interaction Pi-sulfur (Cys145), une Liaison Carbone Hydrogène (Met165), une liaison Pi-donneur hydrogène (Glu166) et à la fin une liaison eau hydrogène, et la plupart des acides aminés du site actif impliqué dans l'interaction avec Lutéoline sont de type hydrophobe.

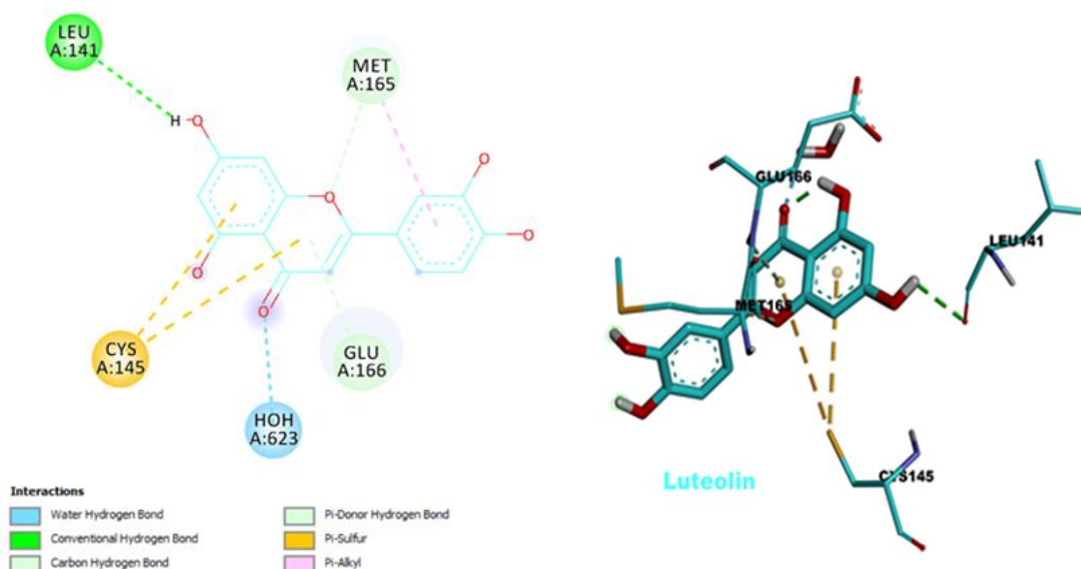


Figure 38: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (4) en (2D) et (3D)

- **Ligand 5:** Chrysine

La chrysine il appartient à une classe de flavones de composés polyphénoliques ayant 15 carbones et il détient deux cycles de benzène (A & B) et un oxygène contenant un cycle hétérocyclique. Il possède 2 à 3 carbones doubles liés avec un groupe carbonyl attaché au 4 eme carbone, tandis qu'il manque un groupe hydroxyl 3-carbone. Le potentiel de la chrysine à agir comme un piègeur de radicaux libres a été attribué à la présence de ces groupes hydroxyle pouvant interagir avec l'enzyme et l'inhiber. On le trouve dans *Artemisia herba alba* et *Eucalyptus globulus*. Son affinité à cette enzyme représentée par une valeur énergétique de (-7.7 Kcal/mol).

De nombreux types d'interactions ont agi ensemble pour inhiber la Mpro et atteindre la meilleure orientation à l'intérieur de la cavité du site actif grace a des interactions avec quatre AA de site actif sont : une liaison d'hydrogène avec un acide aminé Asn142 (2.89Å) avec l'atome O du groupe carboxyle. Nous avons également enregistré une liaison hydrophobe du Pi-alkyle avec Met165 avec O du groupement hydroxyle et Pi-Pi stacked avec His41, il a également formé un hydrogène Pi-donneur avec Glu166, et une liaison d'hydrogène de carbone avec Met165.

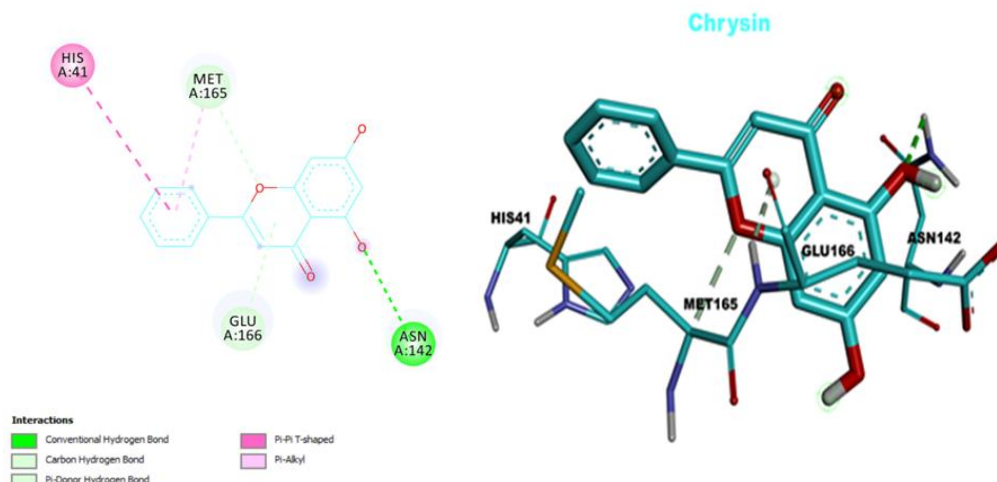


Figure 39: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (5) en (2D) et (3D)

- **Ligand6 : Epicatéchine**

Epicatéchine est un flavanol composé structurellement de deux cycles aromatiques et d'un cycle hétérocyclique contenant de l'oxygène, extrait d'Eucalyptus globulus. Son affinité à cette enzyme représentée par une valeur énergétique de (-7.7 Kcal/ mol).

La présence de groupes hydroxyles (-OH) et les doubles liaisons permet à l'épicatéchine d'interagir avec les protéines et en raison des nombreux interactions favorables le Mpro a été inhibée et stabilisée, ces interactions avec cinq de site actif sont: les liaisons d'hydrogène avec trois acides aminés, Glu166 (2.88 Å), Leu141 (2.13 Å) et Phe140 (1.82Å) avec l'atome O du groupe carboxyle et un autre Glu 166 (2.52 Å) avec O du groupement hydroxyle de cycle C qui vont qui stabilisé et fixé la molécule plus. Nous avons également enregistré une liaison hydrophobe du Pi-alkyle avec Met165, il a également formé un hydrogène Pi-donneur avec Gln189, et une liaison d'hydrogène de carbone avec His41 avec la fonction carboxyle et une liaison Pi-sulfur avec Cys145.

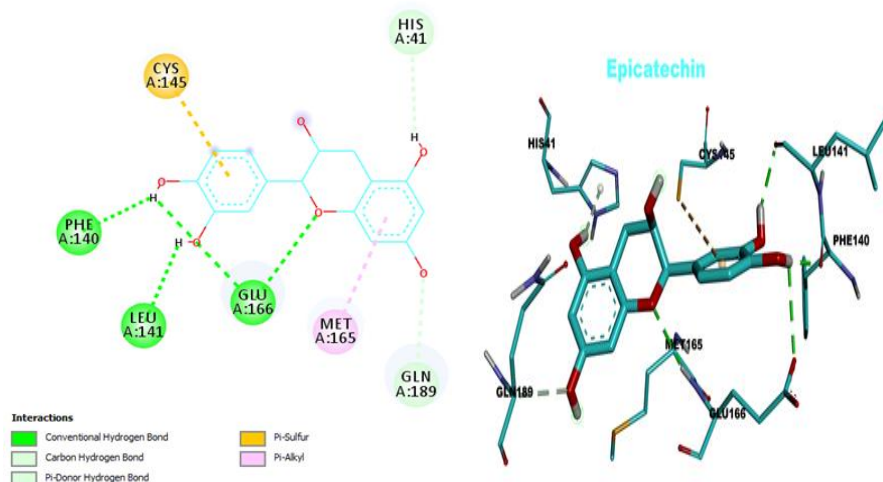


Figure 40: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (6) en (2D) et (3D)

- **Ligand7 :** Acide éllagique

L'acide éllagique (EA), un composant des ellagitanins, est un composé hétéro-tétracyclique organique résultant de deux formes d'acide gallique conjuguées de manière oxydative via une liaison carbone-carbone. Appartenant au nom des composés phénolique de la plante Eucalyptus globulus. Avec une valeur énergétique (-7,6 kcal/mol), ce qui représente son affinité à cette protéine.

Quatre groupes hydroxyles, deux groupes l'atoniques et deux cycles d'hydrocarbures phényliques constituent la structure de l'EA. Les liaisons d'hydrogène peuvent être formées entre les groupes hydroxyles, et ils peuvent servir d'accepteurs d'électrons. En conséquence, cela peut modifier et avoir un impact sur les caractéristiques physiques des films de protéines [69]. Au plus de ça l'EA peuvent former des nombreux liaisons avec trois AA se site actif telle que deux liaisons d'hydrogène avec [ys145 (3.67 Å) His164 (2.42Å)] avec l'atome O du groupe carboxyle qui vont donner la stabilisation et fixé la molécule dans le site actif. Nous avons aussi remarqué une liaison hydrophobe du Pi-alkyle avec Met165, il a également formé un hydrogène Pi-donneur avec Gln166 et une liaison avec Pi-sigma (Met165) et deux Liaisons Eau Hydrogène.

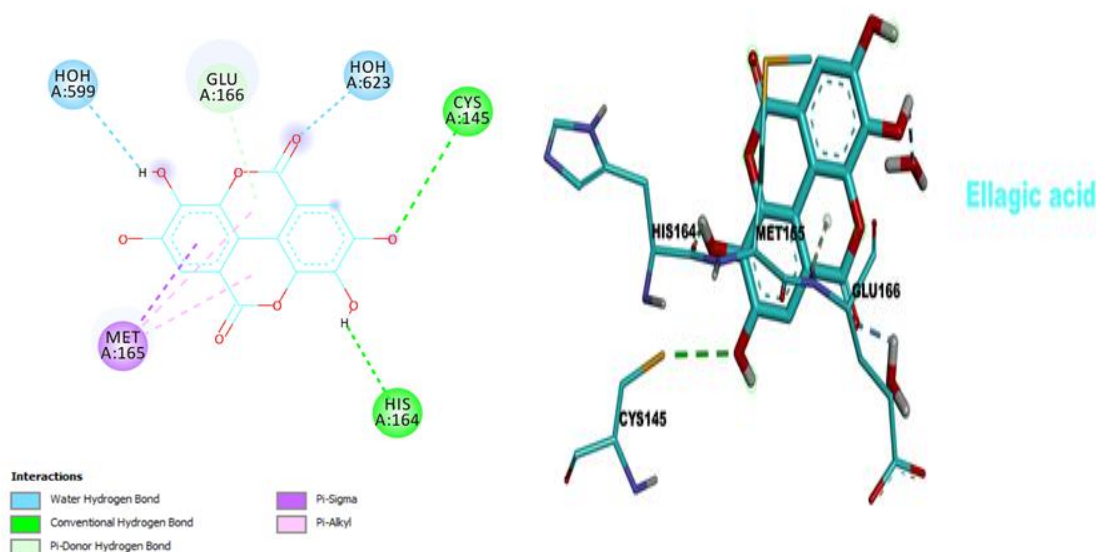


Figure 41: Représentation de la meilleure position obtenue par Docking pour Ligand (7) en (2D) et (3D)

- Tous les composés sont complètement situés à l'intérieur de la cavité intérieure du site actif (**AnnexeII**).

III.2.2. Analyses ADMET

Les résultats des paramètres ADMET (**Tableau**) montrent que :

- **En terme l'absorption**

L'étude d'absorption intestinale humaine (HIA), qui est utilisée pour déterminer l'absorption intestinale des médicaments pour suivre les cibles de transport des médicaments, et puisque tous les molécules a son pourcentage **supérieur à 50 %**, [29], [2]. alors ils a bonne absorption intestinale lorsqu'il est pris par voie orale, quant à ses résultats du degré de **solubilité Tampon** ils sont élevées [135].Sauf que chrysin, quercetin, kaempferol et isorhamnetin, qui possède des degrés de solubilité moyenne. Concernant, **p-glycoprotéine**, Tous les composés ne présente aucune activité inhibitrice de la P-glycoprotéine [37], [30].

- **En terme distribution**

Pour la perméabilité de la membrane de la barrière hémato-encéphalique qui est formée par les cellules endothéliales et empêche la molécule non sélective de pénétrer dans le système nerveux central, son échelle **BBB > 0,3** [2]. On pensait que les composés traversaient facilement la barrière hémato-encéphalique. Tous les molécules testés ont la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique facilement. En ce qui concerne la perméabilité du composé à travers la peau (skin permeability), qui étudie les effets de la pénétration du médicament à travers la barrière cutanée le

log Kp > -2,5, le composé est considéré comme ayant une perméabilité cutanée relativement faible [37]. Les résultats des composés ont montré qu'il a une perméabilité élevée.

- **En terme métabolisme**

Les résultats du tableau ont montré qu'elle a un effet inhibiteur sur les enzymes du cytochrome P450 3A4, donc qu'elle peut être métabolisée par P450 CYP 3A4, mais elle ne peut pas être un substrat pour l'enzyme P450 CYP3A4, [29]. Ils sont éliminés par l'urine.

- **En terme toxicité**

C'est lié à leur capacité à être mutagène ou non, à travers le test AMES [37]. qui montre qu'ils sont mutagènes, sauf l'acide ellagique. ainsi qu'au danger de son inhibition de la canal l'éther-a-go-go humain (hERG), qui est une protéine responsable de la modulation de la fonction cardiaque, en diminuant le K⁺ des cellules cardiaques, les molécules inhibe cette canal, mais avec moyen risque[2]. Comme montré Les résultats que tous les composés ne sont pas cancérigènes lorsqu'ils sont testés sur des souris et des rats.

- **Propriétés physique et chimique**

L'analyse des résultats du tableau montre que tous les molécules ont des valeurs de masse molaire inférieures à 500 g/mol, des valeurs du nombre de donneurs d'hydrogène inférieures à 5 et valeurs du nombre d'accepteurs d'hydrogène inférieures à 10. Ce résultat implique que toutes les nouvelles molécules peuvent facilement passer par la membrane cellulaire. Aussi, nous remarquons que ces les molécules ont des valeurs de lipophile inférieures à 4,15. Ce signifie que les composés ont une bonne solubilité dans l'eau [30].

Conclusión

Le COVID-19 est une maladie évolutive causée par le SRAS-CoV-2 qui s'est transformée en une pandémie mondiale. Il n'y avait pas d'antiviral spécifique. Cependant, plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer les traitements potentiels. La protéase principale SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 Mpro) et la protéase 3CL de SARS -CoV2 (SARS -CoV2 3CL pro). S'est avéré être des cibles très puissantes et vitales pour l'inhibition de la contamination par le COVID-19.

Le but de cette étude était de réaliser un questionnaire au niveau des herboristes pour connaître les plantes les plus utilisées pour la prévention et le traitement contre ce virus, ainsi que d'examiner certains composés phénoliques biologiquement actifs pouvant être utilisés pour inhiber les principales protéases et arrêter le cycle de vie du SRAS-CoV-2 et sa récurrence.

L'étude présentée *in silico* a examiné l'activité biologique de huit composés phénoliques en tant que composants antiviraux contre la principale protéase SARS-Cov-2. Nos résultats ont révélé que des composés tels que le Quercetine, Acide ellagique, dérivés de *Eucalyptus globulus*, *Artemisia herba alba* ont une inhibition potentielle avec une forte affinité de liaison au SARS-CoV-2 Mpro, SARS -CoV2 3CL pro et un meilleur profil ADMET, censé limiter l'action du SARS-CoV-2 Mpro et SARS -CoV2 3CL pro ce qui peut aider au développement d'inhibiteurs du SRAS-CoV-2 d'une efficacité optimale.

En Algérie, nous avons beaucoup de plantes médicinales efficaces qui pourraient aider dans le traitement du COVID-19 et les résultats de cette étude sont considérés comme un point de départ pour de nombreuses études et donc dans la perspective de poursuivre et d'approfondir ce travail, nous devons faire des études supplémentaires (*in vitro* et *in vivo*) pour confirmer les résultats obtenus « *in silico* » de nos composés en tant qu'inhibiteurs de virus SARS-CoV-2.

Références bibliographiques

A

1. **Açikgöz, Ö., & Günay, A. (2020).** The early impact of the Covid-19 pandemic on the global and Turkish economy. *Turkish journal of medical sciences*, 50(9), 520-526.
2. **Ahmed, A., Saeed, A., Ejaz, S. A., Aziz, M., Hashmi, M. Z., Channar, P. A., ... & El-Seedi, H. R. (2022).** Novel adamantyl clubbed iminothiazolidinones as promising elastase inhibitors: design, synthesis, molecular docking, ADMET and DFT studies. *RSC advances*, 12(19), 11974-11991.
3. **AKBULUT, S. (2021).** Medicinal plants preferences for the treatment of COVID-19 symptoms in central and eastern Anatolia. *Kastamonu University Journal of Forestry Faculty*, 21(3), 196-207.
4. **Alamdari, S., Mirzaee, O., Jahroodi, F. N., Tafreshi, M. J., Ghamsari, M. S., Shik, S. S., ... & Park, H. H. (2022).** Green synthesis of multifunctional ZnO/chitosan nanocomposite film using wild *Mentha pulegium* extract for packaging applications. *Surfaces and Interfaces*, 34, 102349.
5. **Alamdari, S., Mirzaee, O., Jahroodi, F. N., Tafreshi, M. J., Ghamsari, M. S., Shik, S. S., ... & Park, H. H. (2022).** Green synthesis of multifunctional ZnO/chitosan nanocomposite film using wild *Mentha pulegium* extract for packaging applications. *Surfaces and Interfaces*, 34, 102349.
6. **Ali, S. G., Ansari, M. A., Alzohairy, M. A., Almatroudi, A., Alomary, M. N., Alghamdi, S., ... & Khan, H. M. (2021).** Natural products and nutrients against different viral diseases: prospects in prevention and treatment of SARS-CoV-2. *Medicina*, 57(2), 169.
7. **ALLAM L. 2020.** Conception et évaluation des molécules anticancéreuses par approches in silico Inhibiteurs des Kinases AKT1 et LMTK3. Thèse de doctorat en Biologie Médicale, Pathologie Humaine et Expérimentale et Environnement. Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat. Maroc. 201p.
8. **Alnajjar, R., Mostafa, A., Kandeil, A., & Al-Karmalawy, A. A. (2020).** Molecular docking, molecular dynamics, and in vitro studies reveal the potential of angiotensin II receptor blockers to inhibit the COVID-19 main protease. *Heliyon*, 6(12), e05641.
9. **Amir, I. J., Lebar, Z., & Mahmoud, M. (2020).** Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619), 15.
10. **Amparo, T. R., Seibert, J. B., Silveira, B. M., Costa, F. S. F., Almeida, T. C., Braga, S. F. P., ... & de Souza, G. H. B. (2021).** Brazilian essential oils as source for the discovery of new anti-COVID-19 drug: a review guided by in silico study. *Phytochemistry Reviews*, 20(5), 1013-1032.26
11. **Asdadi, A., Hamdouch, A., GHARBY, S., & HASSANI, L. M. I. (2020).** Chemical characterization of essential oil of *Artemisia herba-alba* asso and his possible potential against covid-19. *Journal of Analytical Sciences and Applied Biotechnology*, 2(2), 2-2.

B

12. **Ben-Nasr, H., & Badraoui, R. (2023).** Approach of utilizing Artemisia herbs to treat covid-19. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58.
13. **Bordallo, B., Bellas, M., Cortez, A. F., Vieira, M., & Pinheiro, M. (2020).** Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis?. *Advances in rheumatology*, 60.
14. **BOUDJELAL, A. (2013).** Extraction, identification et détermination des activités biologiques de quelques extraits actifs de plantes spontanées (*Ajuga iva*, *Artemisia herba alba* et *Marrubium vulgare*) de la région de M'Sila, Algérie (Doctoral dissertation, Université de Annaba-Badji Mokhtar).
15. **Boukhris, M., Hillani, A., Moroni, F., Annabi, M. S., Addad, F., Ribeiro, M. H., ... & Azzalini, L. (2020).** Cardiovascular implications of the COVID-19 pandemic: a global perspective. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(7), 1068-1080.
16. **Bulut, C., & Kato, Y. (2020).** Epidemiology of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*, 50(9), 563-570.
17. **Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V., ... & Zardecki, C. (2022).** RCSB Protein Data Bank: Celebrating 50 years of the PDB with new tools for understanding and visualizing biological macromolecules in 3D. *Protein Science*, 31(1), 187-208.
18. **Bussmann, R. W., Batsatsashvili, K., Kikvidze, Z., Kadirova, I., Ghorbani, A., & de Boer, H. (2020).** *Mentha arvensis* L. *Mentha longifolia* (L.) L. *Mentha spicata* L. *Mentha piperita* L. Lamiaceae. In *Ethnobotany of the Mountain Regions of Central Asia and Altai* (pp. 1-9). Cham: Springer International Publishing.
19. **Butt, S. S., Badshah, Y., Shabbir, M., & Rafiq, M. (2020).** Molecular docking using chimera and autodock vina software for nonbioinformaticians. *JMIR Bioinformatics and Biotechnology*, 1(1), e14232.

C

20. **Chaachouay, N., Douira, A., & Zidane, L. (2021).** COVID-19, prevention and treatment with herbal medicine in the herbal markets of Salé Prefecture, North-Western Morocco. *European journal of integrative medicine*, 42, 101285.
21. **Chau, C. H., Strobe, J. D., & Figg, W. D. (2020).** COVID-19 clinical diagnostics and testing technology. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 40(8), 857-868.
22. **Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., ... & Li, F. (2020).** Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clinical infectious diseases*.

23. **Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020).** Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*, 92(4), 418-423.
24. **Chhikara, B. S., Rathi, B., Singh, J., & Poonam, F. N. U. (2020).** Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19: Infection, prevention and clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics: Array. *Chemical Biology Letters*, 7(1), 63-72.

D

25. **Daroui-Mokaddem, H. (2012).** Etude phytochimique et biologique des especes *Eucalyptus globulus* (Myrtaceae), *Smyrnum olusatrum* (Apiaceae), *Asteriscus maritimus* et *Chrysanthemum trifurcatum* (Asteraceae) (Doctoral dissertation, Thèse de Doctorat en Biochimie Appliquée. Université Badji Mokhtar-Annaba).
26. **Dhama, K., Karthik, K., Khandia, R., Munjal, A., Tiwari, R., Rana, R., ... & Joshi, S. K. (2018).** Medicinal and therapeutic potential of herbs and plant metabolites/extracts countering viral pathogens-current knowledge and future prospects. *Current drug metabolism*, 19(3), 236-263.
27. **Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., ... et Rodriguez-Morales, A. J. (2020).** Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, 33(4), e00028-20.
28. **Diogo, E., Machado, H., Reis, A., Valente, C., Phillips, A. J., & Bragança, H. (2023).** Phytophthora alticola and Phytophthora cinnamomi on Eucalyptus globulus in Portugal. *European Journal of Plant Pathology*, 165(2), 255-269.
29. **Dulsat, J., López-Nieto, B., Estrada-Tejedor, R., & Borrell, J. I. (2023).** Evaluation of Free Online ADMET Tools for Academic or Small Biotech Environments. *Molecules*, 28(2), 776.
30. **Dulsat, J., López-Nieto, B., Estrada-Tejedor, R., & Borrell, J. I. (2023).** Evaluation of Free Online ADMET Tools for Academic or Small Biotech Environments. *Molecules*, 28(2), 776.

E

31. **Elmhalli, F., Garboui, S. S., Karlson, A. K. B., Mozūraitis, R., Baldauf, S. L., & Grandi, G. (2021).** Acaricidal activity against Ixodes ricinus nymphs of essential oils from the Libyan plants Artemisia herba alba, Origanum majorana and Juniperus phoenicea. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 24, 100575.
32. **El-Saber Batiha, G., Alkazmi, L. M., Wasef, L. G., Beshbishy, A. M., Nadwa, E. H., & Rashwan, E. K. (2020).** Syzygium aromaticum L.(Myrtaceae): traditional uses, bioactive chemical constituents, pharmacological and toxicological activities. *Biomolecules*, 10(2), 202.
33. **Elsebai, M. F., & Albalawi, M. A. (2022).** Essential Oils and COVID-19. *Molecules*, 27(22), 7893.

34. EO, O., & Tchuenchieu, A. K. (2021). SPECIAL COVID-19 PREVENTIVE DIETS CONSUMED IN SUB-SAHARAN AFRICA DURING THE LOCKDOWN. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition & Development*, 21(6).
35. Ernzen, K., Trask, A. J., Peeples, M. E., Garg, V., & Zhao, M. T. (2021). Human Stem Cell Models of SARS-CoV-2 Infection in the Cardiovascular System. *Stem Cell Reviews and Reports*, 1-13.

F

36. Fang, Y., Zhang, H., Xie, J., Lin, M., Ying, L., Pang, P., & Ji, W. (2020). Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*, 296(2), E115-E117.
37. Ferreira, L. L., & Andricopulo, A. D. (2019). ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug discovery today*, 24(5), 1157-1165.
38. Fitzgerald, M., Heinrich, M., & Booker, A. (2020). Medicinal plant analysis: A historical and regional discussion of emergent complex techniques. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1480.
39. Fontana, M. T. (2020). Gamification of ChemDraw during the COVID-19 pandemic: investigating how a serious, educational-game tournament (molecule madness) impacts student wellness and organic chemistry skills while distance learning. *Journal of Chemical Education*, 97(9), 3358-3368.
40. Fung, T. S., & Liu, D. X. (2019). Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annual review of microbiology*, 73, 529-557.

G

41. Gao, T., Gao, Y., Liu, X., Nie, Z., Sun, H., Lin, K., ... & Wang, S. (2021). Identification and functional analysis of the SARS-COV-2 nucleocapsid protein. *BMC microbiology*, 21(1), 1-10.
42. Ghanimi, R., Ouhammou, A., El Atki, Y., & Cherkaoui, M. (2022). Molecular docking study of the main phytochemicals of some medicinal plants used against COVID-19 by the rural population of Al-Haouz region, Morocco. *J Pharm Pharmacogn Res*, 10(2), 227-238.
43. Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., ... & Ziebuhr, J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*, 5(4), 536-544.
44. GOURCH, A., ZEJLI, H., LFITAT, A., BOUSRAF, F. Z., Yassine, E. L., AINANE, A., ... & TALEB, M. (2020). Preventive impact of traditional medicine against covid-19. *Journal of Analytical Sciences and Applied Biotechnology*, 2(2), 2-2.

H

45. **Hammad, S. (2020).** *Conception par bioinformatique et modelisation moleculaire de nouvelles molecules bioactives dans le domaine du cancer* (Doctoral dissertation, Université Mouloud MAMMERI Tizi-Ouzou).
46. **Hasan, A., Biswas, P., Bondhon, T. A., Jannat, K., Paul, T. K., Paul, A. K., ... & Rahmatullah, M. (2022).** Can artemisia herba-alba be useful for managing COVID-19 and comorbidities?. *Molecules*, 27(2), 492.
47. **Hijnen, D., Marzano, A. V., Eyerich, K., GeurtsvanKessel, C., Giménez-Arnau, A. M., Joly, P., ... & Schmidt, E. (2020).** SARS-CoV-2 transmission from presymptomatic meeting attendee, Germany. *Emerging infectious diseases*, 26(8), 1935.
48. **Hozhabri, H., Picci Sparascio, F., Sohrabi, H., Mousavifar, L., Roy, R., Scribano, D., ... & Sarshar, M. (2020).** The global emergency of novel coronavirus (SARS-CoV-2): An update of the current status and forecasting. *International journal of environmental research and public health*, 17(16), 5648.
49. <https://www.bloomberg.com/graphics/2020-coronavirus-cases-world>
50. <https://www.gbif.org/fr/>
51. <https://www.lareunion.ars.sante.fr/coronavirus-covid-19-informations-et-recommandations-sanitaires-1>
52. <https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/coronavirus-covid-19/symptomes.html>
53. **Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020).** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.

I

54. **Idriss, H., Siddig, B., González-Maldonado, P., Elkhair, H. M., Alakhras, A. I., Abdallah, E. M., ... & Sotelo, P. H. (2023).** Inhibitory Activity of Saussurea costus Extract against Bacteria, Candida, Herpes, and SARS-CoV-2. *Plants*, 12(3), 460.

K

55. **Kanyinda, J. N. M. (2020).** Coronavirus (COVID-19): a protocol for prevention and treatment (Covalyse®). *European Journal of Medical and Health Sciences*, 2(3).
56. **Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., ... & Bolton, E. E. (2021).** PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic acids research*, 49(D1), D1388-D1395.
57. **Klimek-Szczykutowicz, M., Szopa, A., & Ekiert, H. (2020).** Citrus limon (Lemon) phenomenon—a review of the chemistry, pharmacological properties, applications in the

modern pharmaceutical, food, and cosmetics industries, and biotechnological studies. *Plants*, 9(1), 119.

58. Kowalczyk, A., Przychodna, M., Sopata, S., Bodalska, A., & Fecka, I. (2020). Thymol and thyme essential oil—new insights into selected therapeutic applications. *Molecules*, 25(18), 4125.
59. Kwatra, B., Roy, R., Bhowmik, R., & Sengupta, S. (2021). Drug repurposing: in silico modeling of covid-19. *Res J Life Sci Bioinformatics, Pharm Chem Sci*, 7(2), 19-40.



60. Larcher, L. (2020). Contre le Covid-19, Madagascar parie sur l'artémisia.
61. Leite, P. M., Camargos, L. M., & Castilho, R. O. (2021). Recent progress in phytotherapy: A Brazilian perspective. *European Journal of Integrative Medicine*, 41, 101270
62. Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., ... & Cao, B. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*, 395(10235), 1517-1520.
63. Linani, A., Benarous, K., Bou-Salah, L., & Yousfi, M. (2021). Hispidin, Harmaline, and Harmine as potent inhibitors of bovine xanthine oxidase: gout treatment, in vitro, ADMET prediction, and SAR studies. *Bioorganic Chemistry*, 112, 104937.
64. Liu, J., Li, S., Liu, J., Liang, B., Wang, X., Wang, H., ... & Zheng, X. (2020). Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, 55, 102763.
65. Lopes, C. M. C., Lazzarini, J. R., Soares Júnior, J. M., & Baracat, E. C. (2018). Phytotherapy: yesterday, today, and forever?. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 64, 765-768.
66. Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 11(1), 16144.
67. Luo, H., Gao, Y., Zou, J., Zhang, S., Chen, H., Liu, Q., ... & Wang, S. (2020). Reflections on treatment of COVID-19 with traditional Chinese medicine. *Chinese medicine*, 15(1), 94.
68. Luo, L., Jiang, J., Wang, C., Fitzgerald, M., Hu, W., Zhou, Y., ... & Chen, S. (2020). Analysis on herbal medicines utilized for treatment of COVID-19. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(7), 1192-1204.

M

69. Machado, B. A. S., Hodel, K. V. S., Barbosa-Junior, V. G., Soares, M. B. P., & Badaro, R. (2020). The main molecular and serological methods for diagnosing COVID-19: an overview based on the literature. *Viruses*, 13(1), 40.
70. Mahboubi, M. (2019). Zingiber officinale Rosc. essential oil, a review on its composition and bioactivity. *Clinical Phytoscience*, 5(1), 1-12.
71. Mahmud, S., Mita, M. A., Biswas, S., Paul, G. K., Promi, M. M., Afrose, S., ... & Saleh, A. (2021). Molecular docking and dynamics study to explore phytochemical ligand molecules against the main protease of SARS-CoV-2 from extensive phytochemical datasets. *Expert Review of clinical pharmacology*, 14(10), 1305-1315.
72. Malabadi, R. B., Meti, N. T., & Chalannavar, R. K. (2021). Role of herbal medicine for controlling coronavirus (SARS-CoV-2) disease (COVID-19). *International Journal of Research and Scientific Innovations*. 2021a, 8(2), 135-165.
73. McNutt, A. T., Francoeur, P., Aggarwal, R., Masuda, T., Meli, R., Ragoza, M., ... & Koes, D. R. (2021). GNINA 1.0: molecular docking with deep learning. *Journal of cheminformatics*, 13(1), 1-20.
74. Messaoudi, M., Rebiai, A., Sawicka, B., Atanassova, M., Ouakouak, H., Larkem, I., ... & Benchikha, N. (2021). Effect of Extraction Methods on Polyphenols, Flavonoids, Mineral Elements, and Biological Activities of Essential Oil and Extracts of Mentha pulegium L. *Molecules*, 27(1), 11.
75. Miraj, S., & Kiani, S. (2016). Etude de l'effet pharmacologique de Mentha pulegium : Une revue. *Der Pharmacia Lettre*, 8 (9), 242-5.
76. Mohamadi, M., Goodarzi, A., Aryannejad, A., Fattahi, N., Alizadeh-Khoei, M., Miri, S., ... & Bodaghabadi, M. (2020). Geriatric challenges in the new coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemic: A systematic review. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 34, 123.
77. Mohammed, M. J., Anand, U., Altemimi, A. B., Tripathi, V., Guo, Y., & Pratap-Singh, A. (2021). Phenolic composition, antioxidant capacity and antibacterial activity of white wormwood (Artemisia herba-alba). *Plants*, 10(1), 164.
78. Monitor, I. L. O. (2020). COVID-19 and the world of work. *Updated estimates and analysis*, 27.

N

79. Natesh, J., Mondal, P., Penta, D., Salam, A. A. A., & Meeran, S. M. (2021). Culinary spice bioactives as potential therapeutics against SARS-CoV-2: Computational investigation. *Computers in Biology and Medicine*, 128, 104102.
80. Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., ... & Agha, R. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *International journal of surgery*, 78, 185-193.

O

81. Oka, I. G. A. A. M., Yuniar, D. C., Purwaningtyas, D. A., & Azzahra, N. (2022). Analysis of Saturated Capacity on the Runway Based on Advisory Circular 150/5060-5 As a Study Material for Airport Management Learning. *Journal of Innovation in Educational and Cultural Research*, 3(3), 373-381.
82. Ong, S. W. X., Tan, Y. K., Chia, P. Y., Lee, T. H., Ng, O. T., Wong, M. S. Y., & Marimuthu, K. (2020). Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *Jama*, 323(16), 1610-1612.
83. Ortiz-Prado, E., Simbaña-Rivera, K., Gómez-Barreno, L., Rubio-Neira, M., Guaman, L. P., Kyriakidis, N. C., ... & López-Cortés, A. (2020). Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 98(1), 115094.

P

84. Pan, F., Ye, T., Sun, P., Gui, S., Liang, B., Li, L., ... & Zheng, C. (2020). Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*.
85. Panyod, S., Ho, C. T., & Sheen, L. Y. (2020). Dietary therapy and herbal medicine for COVID-19 prevention: A review and perspective. *Journal of traditional and complementary medicine*, 10(4), 420-427.
86. Parks, Jerry M., et Jeremy C. Smith. 2020. « How to Discover Antiviral Drugs Quickly » édité par E. G. Phimister. *New England Journal of Medicine* 382(23):2261-64.
87. Pengelly, A. (2021). *The constituents of medicinal plants*. Cabi.

R

88. Rathore, S., Debnath, P., & Kumar, R. (2021). Kuth Saussurea costus (Falc.) Lipsch.: A critically endangered medicinal plant from Himalaya. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 20, 100277.
89. Reta, D. H., Tessema, T. S., Ashenef, A. S., Desta, A. F., Labisso, W. L., Gizaw, S. T., ... & Reta, F. A. (2020). Molecular and immunological diagnostic techniques of medical viruses. *International Journal of Microbiology*, 2020.

S

90. **Saif-Al-Islam, M. (2020).** Saussurea costus may help in the treatment of COVID-19. *Sohag Medical Journal*, 24(3), 6-17.
91. **Saikia, S., & Bordoloi, M. (2019).** Molecular docking: challenges, advances and its use in drug discovery perspective. *Current drug targets*, 20(5), 501-521.
92. **Sankar, J., Dhochak, N., Kabra, S. K., & Lodha, R. (2020).** COVID-19 in children: clinical approach and management. *The Indian Journal of Pediatrics*, 87, 433-442.
93. **Sapra, L., Bhardwaj, A., Azam, Z., Madhry, D., Verma, B., Rathore, S., & Srivastava, R. K. (2021).** Phytotherapy for treatment of cytokine storm in COVID-19. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 26(5), 51-75.
94. **Satterfield, B. A., Bhatt, D. L., & Gersh, B. J. (2022).** Cardiac involvement in the long-term implications of COVID-19. *Nature Reviews Cardiology*, 19(5), 332-341.
95. **Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2020).** Is there a link between the pathogenic human coronavirus envelope protein and immunopathology? A review of the literature. *Frontiers in microbiology*, 11, 2086.
96. **Semwal, R. B., Joshi, K., Pandian, A., Badoni, P. P., & Semwal, D. K. (2020).** Biological applications and secondary metabolites of Saussurea costus (Falc.) Lipsch. *J. Convent. Knowl. Holist. Health*, 4, 201.
97. **Sethi, A., Joshi, K., Sasikala, K., & Alvala, M. (2019).** Molecular docking in modern drug discovery: Principles and recent applications. *Drug discovery and development-new advances*, 2, 1-21.
98. **Shala, A. Y., & Gururani, M. A. (2021).** Phytochemical properties and diverse beneficial roles of Eucalyptus globulus Labill.: A review. *Horticulturae*, 7(11), 450.
99. **Shikov, A. N., Narkevich, I. A., Flisyuk, E. V., Luzhanin, V. G., & Pozharitskaya, O. N. (2021).** Medicinal plants from the 14th edition of the Russian Pharmacopoeia, recent updates. *Journal of Ethnopharmacology*, 268, 113685.
100. **Sierra, K., Naranjo, L., Carrillo-Hormaza, L., Franco, G., & Osorio, E. (2022).** Spearmint (*Mentha spicata* L.) Phytochemical Profile: Impact of Pre/Post-Harvest Processing and Extractive Recovery. *Molecules*, 27(7), 2243.
101. **Stanzione, F., Giangreco, I., & Cole, J. C. (2021).** Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Progress in Medicinal Chemistry*, 60, 273-343.

T

102. **Tachema, A., Haouatti, F., Smail, A., Toumi, P., & Zitouni, H. (2020).** Plantes et COVID 19 Le recueil des données.
103. **Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., ... & Miao, H. (2020).** Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 33.

104. **Tiwari, R., Dhama, K., Sharun, K., Iqbal Yatoo, M., Malik, Y. S., Singh, R., ... & Rodriguez-Morales, A. J. (2020).** COVID-19: animals, veterinary and zoonotic links. *Veterinary Quarterly*, 40(1), 169-182.
105. **To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Yip, C. C. Y., Chan, K. H., Wu, T. C., Chan, J. M. C., ... & Yuen, K. Y. (2020).** Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 841-843.
106. **Tran, B. L., Chen, C. C., Tseng, W. C., & Liao, S. Y. (2020).** Tourism under the early phase of COVID-19 in four APEC economies: An estimation with special focus on SARS experiences. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(20), 7543.
107. **Tregoning, J. S., Brown, E. S., Cheeseman, H. M., Flight, K. E., Higham, S. L., Lemm, N. M., ... & Pollock, K. M. (2020).** Vaccines for COVID-19. *Clinical & Experimental Immunology*, 202(2), 162-192.
108. **Tshibangu, D. S., Matondo, A., Lengbiye, E. M., Inkoto, C. L., Ngoyi, E. M., Kabengele, C. N., ... & Mpiana, P. T. (2020).** Possible effect of aromatic plants and essential oils against COVID-19: Review of their antiviral activity. *Journal of Complementary and Alternative Medical Research*, 11(1), 10-22.
109. **Tu M ; Cheng S ; Lu W ; Du M.2018.** Advancement and prospects of bioinformatics analysis for studying bioactive peptides from food-derived protein: Sequence, structure, and functions. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. **105** : 7-17.
110. **Tzenios, N., Chahine, M., & Tazanios, M. (2023).** Better Strategies for Coronavirus (COVID-19) Vaccination. *Special journal of the Medical Academy and other Life Sciences.*, 1(2).

U

111. **Ullah, R., Alqahtani, A. S., Noman, O. M., Alqahtani, A. M., Ibenmoussa, S., & Bourhia, M. (2020).** A review on ethno-medicinal plants used in traditional medicine in the Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi journal of biological sciences*, 27(10), 2706-2718

V

112. **V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021).** Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170.
113. **Valentine, D., Zaslavsky, I., Richard, S., Meier, O., Hudman, G., Peucker-Ehrenbrink, B., & Stocks, K. (2021).** EarthCube Data Discovery Studio: A gateway into geoscience data discovery and exploration with Jupyter notebooks. *Concurrency and Computation: Practice and Experience*, 33(19), e6086.

114. Vella, F., Senia, P., Ceccarelli, M., Vitale, E., Maltezou, H., Taibi, R., ... & Ledda, C. (2020). Transmission mode associated with coronavirus disease 2019: a review. *Health*, 1(2), 7889-7904.

W

115. Wan, S., Yi, Q., Fan, S., Lv, J., Zhang, X., Guo, L., ... & Chen, Y. (2020). Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv*.

X

116. Xia, X. (2021). Domains and functions of spike protein in Sars-Cov-2 in the context of vaccine design. *Viruses*, 13(1), 109.

Y

117. Yakhchali, M., Taghipour, Z., Ardakani, M. M., Vaghasloo, M. A., Vazirian, M., & Sadrai, S. (2021). Cinnamon and its possible impact on COVID-19: The viewpoint of traditional and conventional medicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112221.
118. Yavuz, S., & Ünal, S. (2020). Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*, 50(9), 611-619.
119. Yesudhas, D., Srivastava, A., et Gromiha, M. M. (2020). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 1-15.
120. You, Y., Yan, H., Wang, S., Luo, X., & Zhao, X. (2020). Therapeutic strategy of traditional Chinese medicine for COVID-19. *Drug Evaluation Research*, 613-619.
121. Younes, N., Al-Sadeq, D. W., Al-Jighefee, H., Younes, S., Al-Jamal, O., Daas, H. I., ... & Nasrallah, G. K. (2020). Challenges in laboratory diagnosis of the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Viruses*, 12(6), 582.
122. Yu, H. Q., Sun, B. Q., Fang, Z. F., Zhao, J. C., Liu, X. Y., Li, Y. M., ... & Zhong, N. S. (2020). Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *European Respiratory Journal*, 56(2).

Z

123. Zahara K., Tabassum S., Sabir S., Arshad M., Qureshi R., Amjad MS. & Chaudhari SK. (2014). Une revue du potentiel thérapeutique de *Saussurea lappa*-Une plante menacée de l'Himalaya. *Journal de médecine tropicale de l'Asie-Pacifique* :7 , S60-S69.

124. **Zandi, M., Shafaati, M., Kalantar-Neyestanaki, D., Pourghadamyari, H., Fani, M., Soltani, S., ... & Abbasi, S. (2022).** The role of SARS-CoV-2 accessory proteins in immune evasion. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 113889.
125. **Zhai, P., Ding, Y., Wu, X., Long, J., Zhong, Y., & Li, Y. (2020).** The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*, 55(5), 105955.
126. **Zhang, B., Zhou, X., Qiu, Y., Song, Y., Feng, F., Feng, J., ... & Wang, J. (2020).** Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PloS one*, 15(7), e0235458.
127. **Zhang, R., Li, Y., Zhang, A. L., Wang, Y., & Molina, M. J. (2020).** Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(26), 14857-14863.
128. **Zhang, W., & Lin, S. X. (2023).** Search of Novel Small Molecule Inhibitors for the Main Protease of SARS-CoV-2. *Viruses*, 15(2), 580.
129. **Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Tan, W. (2020).** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*.
130. **Zu, Z. Y., Jiang, M. D., Xu, P. P., Chen, W., Ni, Q. Q., Lu, G. M., & Zhang, L. J. (2020).** Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*, 296(2), E15-E25.

Annexes

Annexe I : Questionnaire destiné aux herboristes.

les plantes médicinales utilisées contre le COVID-19

النباتات الطبية المستعملة ضد فيروس كوفيد-19

هذا الاستبيان موجه الى بائعي الاعشاب من اجل مساعدتنا في مذكره التخرج

benzsohaila@gmail.com [Changer de compte](#)

Non partagé

Quand a commencé l'utilisation des plantes médicinales avant l'apparition du premier cas ou au moment de la quarantaine

متى بدأ استخدام الأدوية العشبية قبل ظهور الحالة الأولى أو وقت الحجر الصحي

☐ قبل ظهور اول حالة avant l'apparition du premier cas

☐ في وقت الحجر الصحي au moment de la quarantaine

y-a-t-il eu un changement de type de plantes avec le changement de type de mutant

هل كان هناك تغيير في نوع النبات مع تغيير نوع الطاقرة

☐ Oui نعم

☐ Non لا

Les mêmes herbes sont-elles été données aux gens normaux et aux gens qui avaient des maladies

هل أعطيت نفس الأعشاب للأشخاص الطبيعيين والأشخاص المصابين بأمراض

☐ Oui نعم

☐ Non لا

Quelles sont les plantes médicinales utilisées pour traiter le COVID-19

ما النباتات الطبية المستعملة لعلاج فيروس كوفيد-19

Votre réponse

Quelles sont les plantes médicinales utilisées pour la prévention contre le COVID-19

ما هي النباتات الطبية المستعملة للوقاية من فيروس كوفيد-19

Votre réponse

Quel est le type d'utilisation

ما نوع الاستعمال

- ☐ Thérapeutique علاجي
- ☐ préventif وقائي

Quel est la source de ces plantes

ما هو مصدر هذه النباتات

- ☐ Herboristes بائع الاعشاب
- ☐ récolte des plantes محاصيل الزراعة
- ☐ Autre : _____

Quelle est la partie utilisée

ما هو الجزء المستعمل من النبتة

- ☐ tiges السيقان
- ☐ feuilles الاوراق
- ☐ fleurs الازهار
- ☐ fruits فواكه
- ☐ graines البذور
- ☐ racines الجذور
- ☐ Plante entière النبتة كاملة

Quel est le mode de préparation

ما هي طريقة التحضير

- ☐ Infusion التسريب بالماء الساخن
- ☐ Macération النقع في الماء
- ☐ Décoction الذابة في الماء
- ☐ Inhalation استنشاقه

Comment les plantes sont-elles été utilisées, est ce que dans l'eau ou dans l'huile

كيف تستعمل النباتات هل هي في الماء أم بالزيت

Votre réponse

Quelles sont les métabolites secondaires extraits par ces modes de préparation

ما هي المستقلبات الثانوية التي يتم استخلاصها من خلال طرق التحضير هذه

- ☐ Composes phénoliques
- ☐ Les alcaloïdes
- ☐ Les huiles essentielles

Le mode d'utilisation

طريقة الاستعمال

- ☐ usage interne استعمال داخلي
- ☐ usage externe استعمال خارجي

Est-ce que la quantité est précisée

هل كانت الكمية محددة

- ☐ Oui
- ☐ Non

Utilisation de ces plantes était-elle séparée ou mélangée

تم استخدام هذه النباتات منفصلة أو مختلطة

- ☐ Oui
- ☐ Non

Combien de dose utilisée par jour

كم عدد الجرعات المستعملة في اليوم

- ☐ 1 dose جرعة واحدة
- ☐ 2 doses جرعتين
- ☐ 3 doses ثلاثة جرعات

Y a-t-il une amélioration après avoir la dose

هل هناك تحسن بعد اخذ الجرعة

- ☐ oui نعم
- ☐ non لا

Quelles sont les effets indésirable d'utilisée ces plantes médicinales dans la prévention ou le traitement de COVID-19 avec la mention de chaque plante

ما هي الآثار الجانبية لاستعمال هذه النباتات في العلاج أو الوقاية من كوفيد-19 مع ذكر كل نبات

Votre réponse

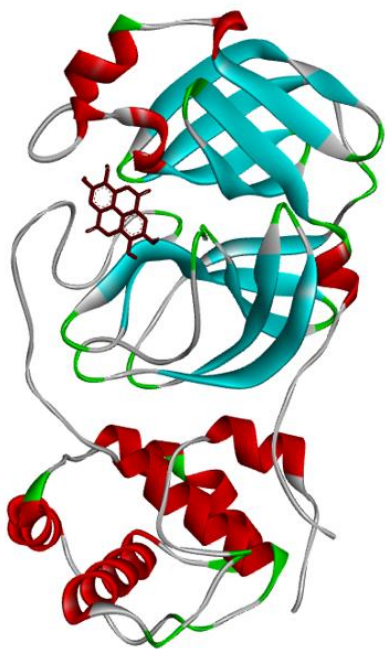
Quels sont les bienfaits d'utilisation ces plantes médicinales dans la prévention ou le traitement de COVID-19 avec la mention de chaque plante

ما هي إيجابيات استعمال النباتات الطبية للعلاج أو الوقاية من فيروس كوفيد-19

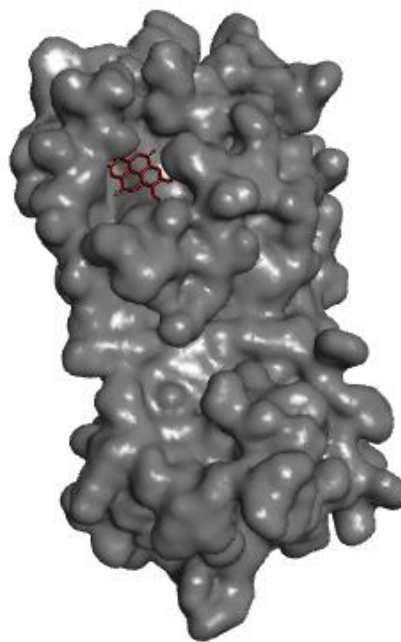
Votre réponse

Annexe II: Interaction d'amarrage moléculaire

- **Annexe1** : Interaction d'amarrage moléculaire acide éllagique avec 3CL pro (6M2N)

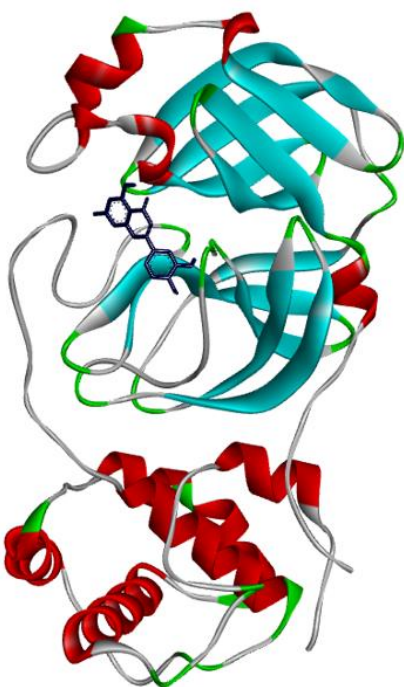


1) complexe amarré

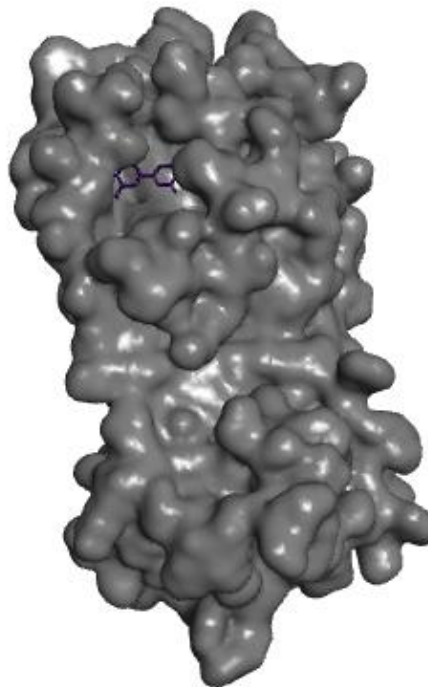


2) surface moléculaire

- **Annexe2** : Interaction d'amarrage moléculaire Lutéoline avec 3CL pro (6M2N)

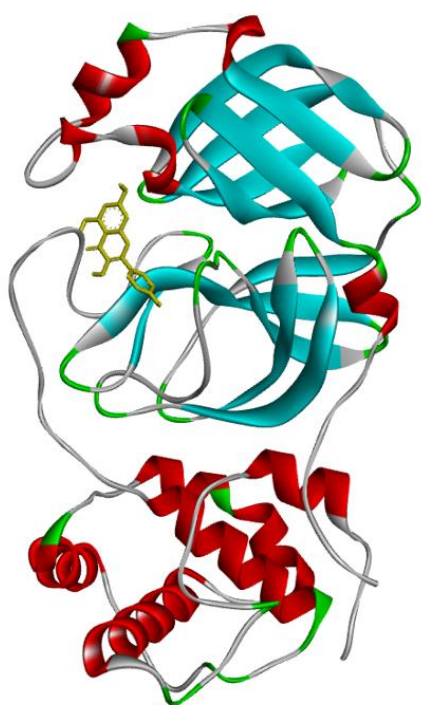


1) complexe amarré



2) surface moléculaire

➤ **Annexe3** : Interaction d'amarrage moléculaire Kaempférole avec 3CL pro (6M2N)

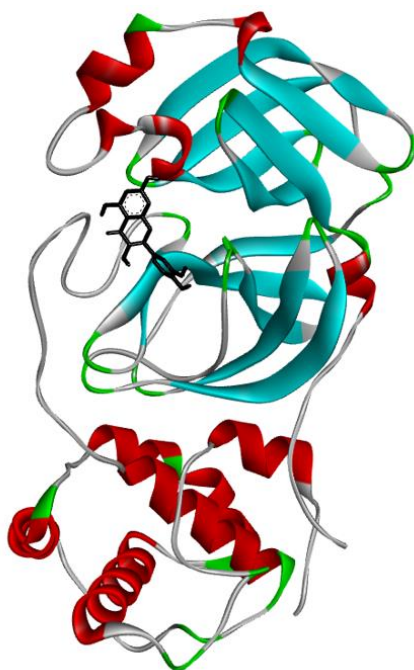


1) complexe amarré



2) surface moléculaire

➤ **Annexe4** : Interaction d'amarrage moléculaire Quercétine avec 3CL pro (6M2N)

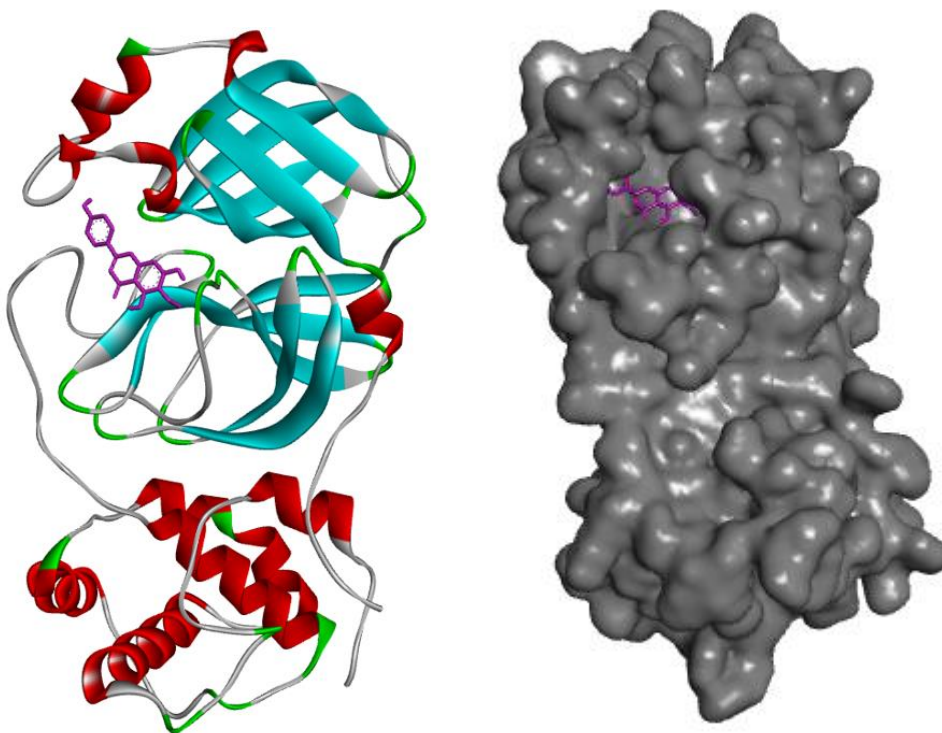


1) complexe amarré



2) surface moléculaire

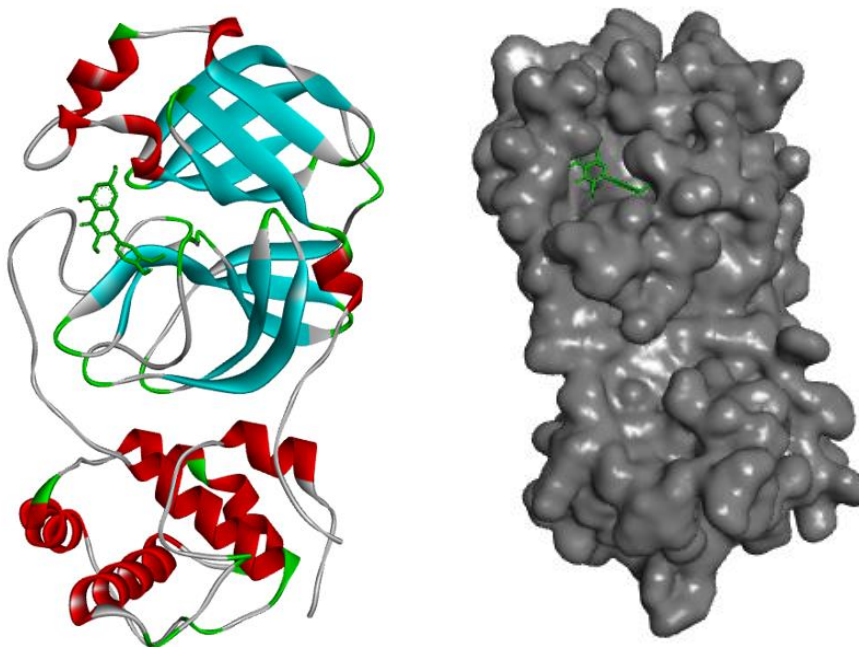
➤ **Annexe5** : Interaction d'amarrage moléculaire Hispiduline avec 3CL pro (6M2N)



1) complexe amarré

2) surface moléculaire

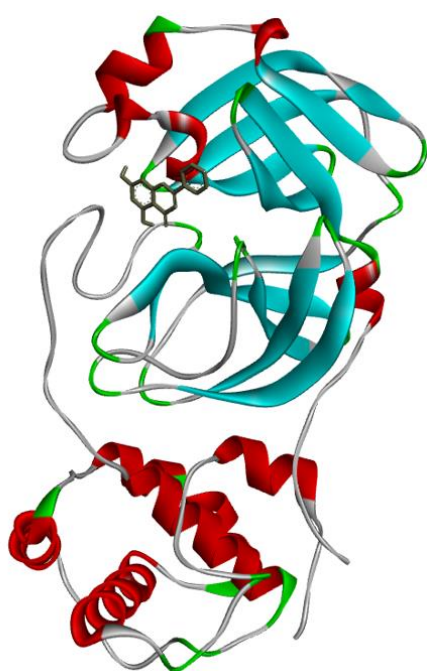
➤ **Annexe6** : Interaction d'amarrage moléculaire Isorhamnetine avec 3CL pro (6M2N)



1) complexe amarré

2) surface moléculaire

➤ **Annexe7** : Interaction d'amarrage moléculaire Chrysin avec 3CL pro (6M2N)

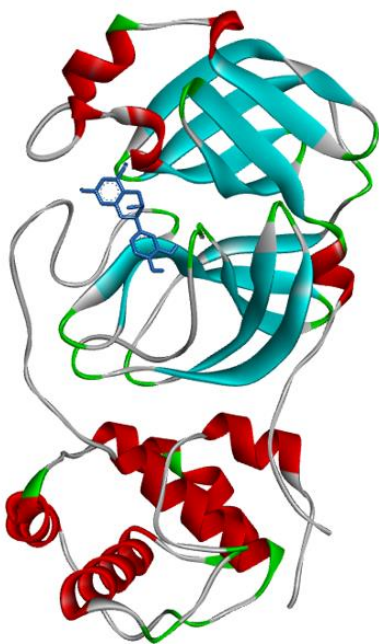


1) complexe amarré

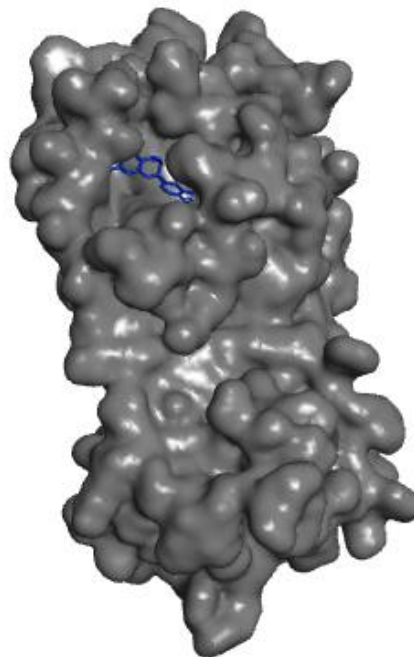


2) surface moléculaire

➤ **Annexe8** : Interaction d'amarrage moléculaire Epicatechine avec 3CL pro (6M2N)

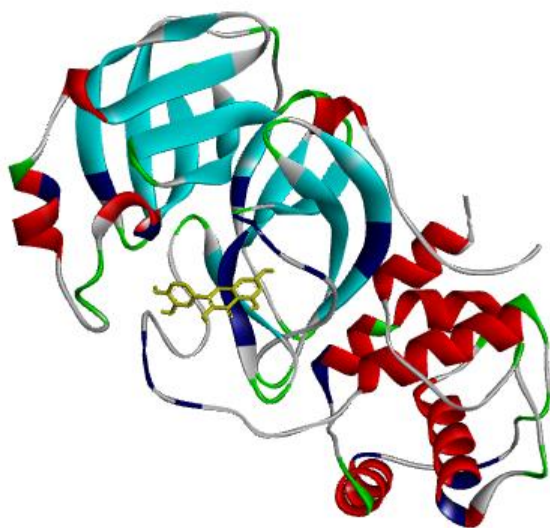


1) complexe amarré

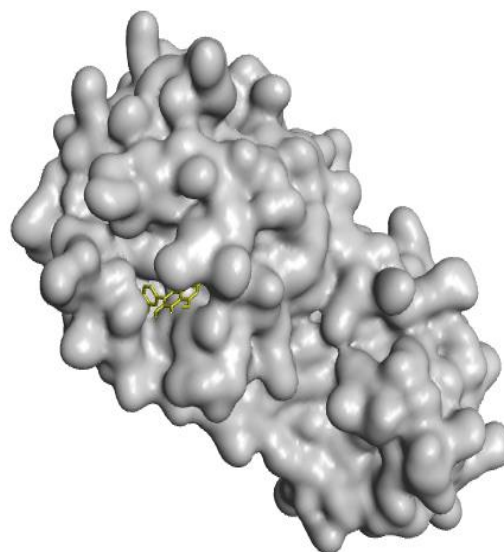


2) surface moléculaire

➤ **Annexe9** : Interaction d'amarrage moléculaire Quercetine avec Mpro (6WTT)

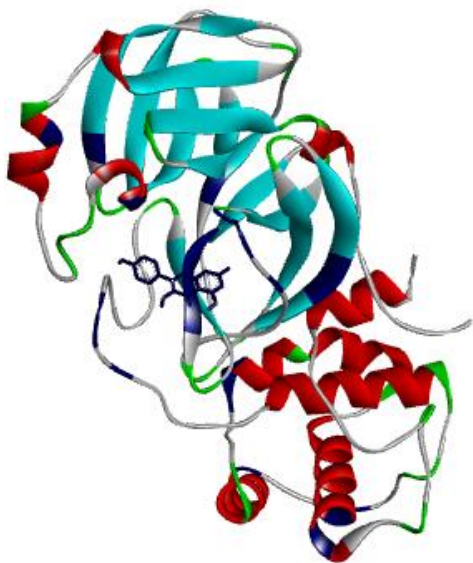


1) complexe amarré

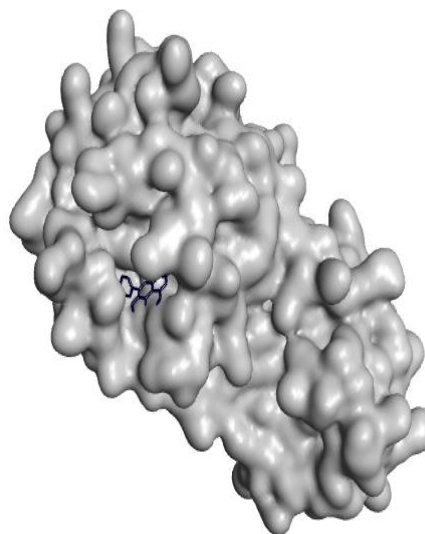


2) surface moléculaire

➤ **Annexe10** : Interaction d'amarrage moléculaire Kaempferol avec Mpro (6WTT)

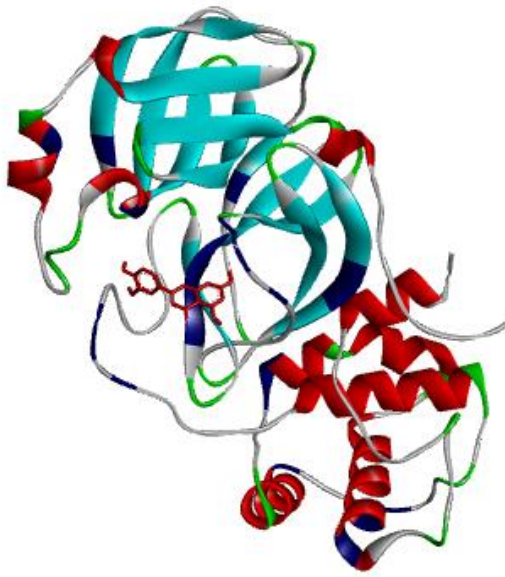


1) complexe amarré

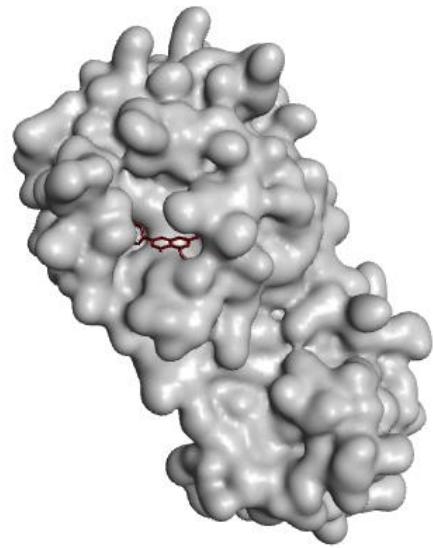


2) surface moléculaire

➤ **Annexe11** : Interaction d'amarrage moléculaire Lutéoline avec Mpro (6WTT)

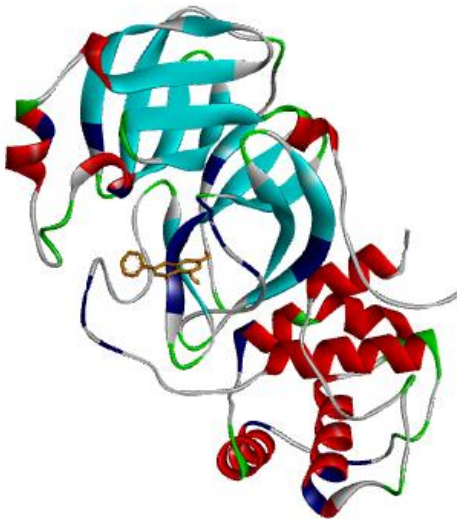


1) complexe amarré

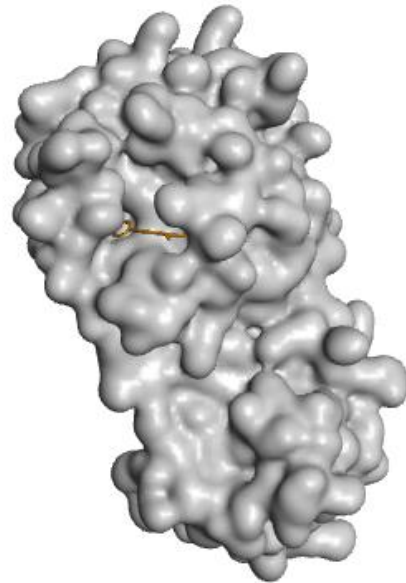


2) surface moléculaire

➤ **Annexe12** : Interaction d'amarrage moléculaire Chrysin avec Mpro (6WTT)

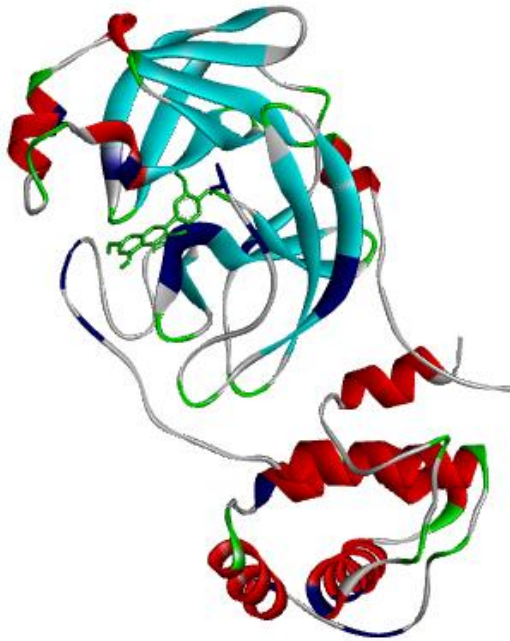


1) complexe amarré

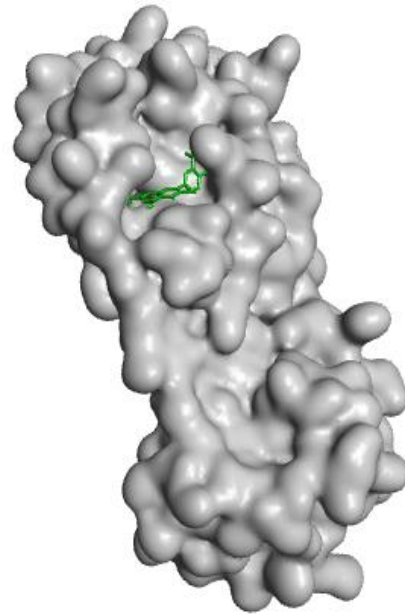


2) surface moléculaire

➤ **Annexe13 :** Interaction d'amarrage moléculaire Isorhamnetin avec Mpro (6WTT)

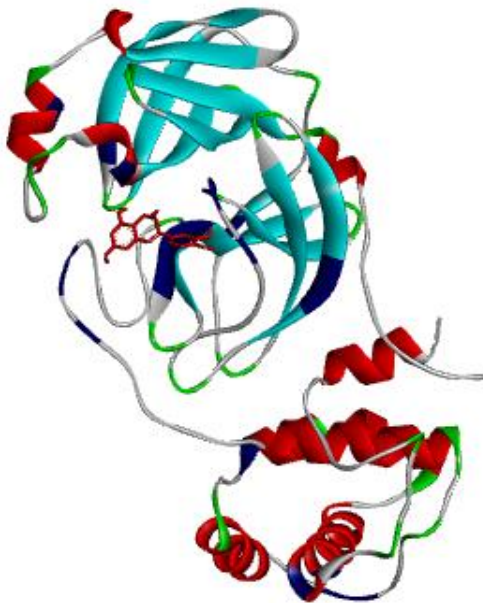


1) complexe amarré

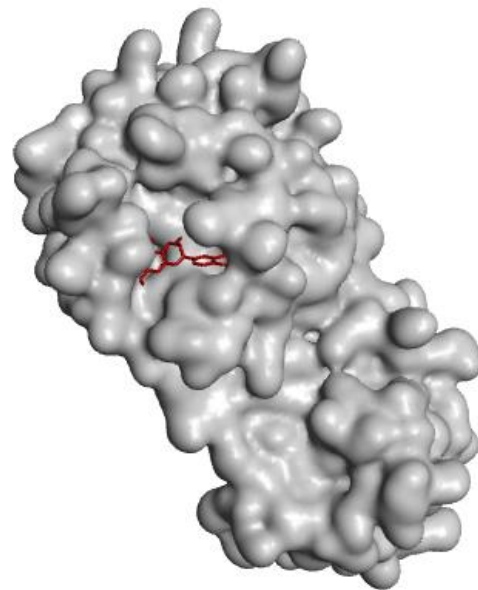


2) surface moléculaire

➤ **Annexe14 :** Interaction d'amarrage moléculaire Epicatechine avec Mpro (6WTT)

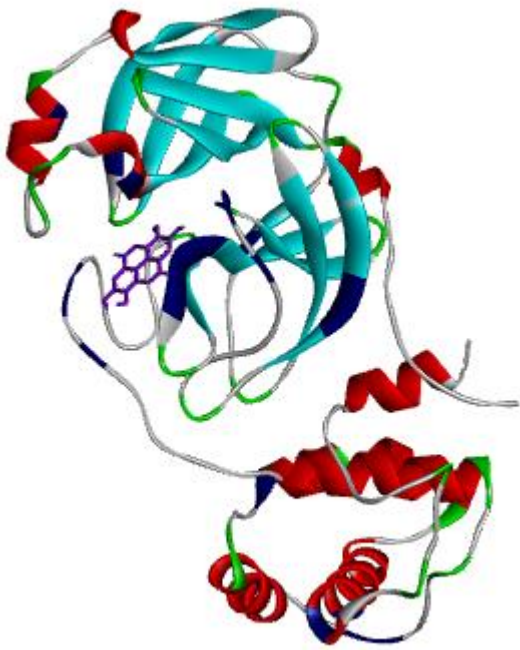


1) complexe amarré

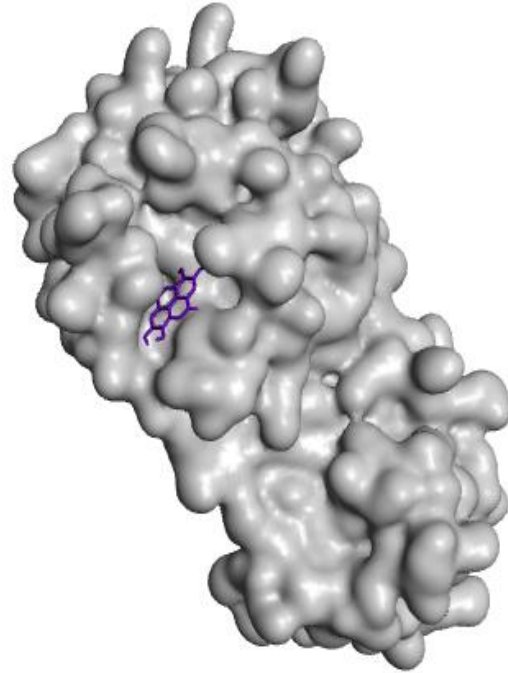


2) surface moléculaire

➤ **Annexe15** : Interaction d'amarrage moléculaire Acide ellagique avec Mpro (6WTT)



1) complexe amarré



2) surface moléculaire