

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



Mémoire

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

THEME

Etude *in silico* de l'inhibition de la protéase principale (3CLpro) et de la protéine Spike du SARS Cov-2 par les dérivés d'acide quinique de l'*Artemisia campestris*

Par :

M^{lle}. MABROUKIA Ranya & M^{lle}. HACINI Chourouk

Devant le jury composé de :

<i>LEBOUKH Mourad</i>	MAA	Président
ZERROUKI Mohamed Houcine	MAA	Examineur
GOUZI Hicham	Prof	Promoteur
BEDERINA Sara	Doc	Co-Promoteur

Année Universitaire 2022- 2023

Remerciements

Avant tout, nous remercions **Allah** qui nous a donné la force et la puissance pour réaliser et achever ce travail dans de bonnes conditions. Après un long parcours notre mémoire touche à sa fin. Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer toute ma reconnaissance à mon encadreur Monsieur **Gouzi Hicham**, Professeur à l'Université de Ammar Thelidji de Laghouat. Nous le remercions de nous avoir encadré, aidé et conseillé, pour son temps précieux qu'il m'a accordé, ses judicieux conseils, ses orientations, sa patience et son suivi consciencieux de ce travail.

Nous tenons à témoigner nos sincères remerciements notre à Co-encadreur M^{lle}. **Bederina Sara** doctorante à l'université de Ammar Thelidji de Laghouat, lors de la réalisation de notre projet de recherche, pour leur expertise, leur disponibilité et leur soutien ont été d'une valeur inestimable tout au long de ce parcours.

Nous adressons toutes nos reconnaissances **aux membres de jury** pour leurs participations lors de l'évaluation de notre mémoire. Votre engagement et votre expertise ont été d'une valeur inestimable pour notre travail de recherche.

Et en fin nous tenons à témoigner nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont montré le chemin grâce à leur labeur et persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et
Mes profonds sentiments envers eux.

A ma chères sœurs **Douaa** et mes frères **Anis, Fadi et Mohammed
Iyad.**

A mes chers grands-parents. A toute ma famille, oncles et tantes cousins,
et cousines petits et grands sans exception.

A mes meilleurs amis : **Chourouk, Khouloud, Mariam, Faiza et
Mouna.**

Au bibliothécaire de l'université **Attiate Aissa** qui nous aide toujours

Aux personnes qui m'ont toujours encouragé et ont cru en moi. A tous mes
collègues de promotion.

Ranya

Dédicace

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont montré le chemin grâce à leur labeur et persévérance. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et
Mes profonds sentiments envers eux.

A ma chères sœurs **Malak** et mes frères **Yasser, Haroune et Adem.**

A mes chers grands-parents. A toute ma famille, oncles et tantes cousins,
et cousines petits et grands sans exception.

A mes meilleurs amis : **Inès, Rania, Khouloud, Faiza et Mouna**
Au bibliothécaire de l'université **Attiate Aissa** qui nous aide toujours

Aux personnes qui m'ont toujours encouragé et ont cru en moi. A tous mes
collègues de promotion.

Chourouk

Résumé

Le SARS-CoV-2 est responsable d'une pneumonie sévère chez l'homme provoquant ainsi de graves perturbations physiologiques menant parfois à la mortalité. L'interaction des dérivés d'acide quinique identifiés au niveau des extraits d'*Artemisia campestris* avec la protéase principale (Mpro) et la protéine Spike (S-RBD) a été étudiée par l'amarrage moléculaire en utilisant le logiciel MOE. Les propriétés pharmacocinétiques ont été étudiées grâce au serveur PreADMET.

Le 4,5-dicaffeoyl quinique, l'acide 1-feruloyl 5-caffeoyl-quinique et l'acide 3, 4, 5-tricaffeoylquinique ce sont avérées être des inhibiteurs puissants et ayant de bonnes valeurs en terme d'énergie d'interaction ($\leq -10,19$ Kcal/mol) et RMD ($2A^\circ$). Ces phytoligands présentent un bon profil ADMET et peuvent être proposés comme de nouveaux inhibiteurs potentiels de la M_{pro} et la protéine Spike.

Mots clés : SARS Cov-2, Docking, MOE, Mpro, RBD, *Artemisia campestris*, Acides quiniques.

Abstract

SARS-CoV-2 is responsible for severe pneumonia in humans, thus causing serious physiological disturbances sometimes leading to mortality. The interaction of quinic acid derivatives previously identified in *Artemisia campestris* extracts with the main protease (Mpro) and Spike protein (S-RBD) was studied by molecular docking using MOE software. The pharmacokinetic properties were studied using the PreADMET server.

4, 5-dicaffeoylquinic acid, 1-feruloyl 5-caffeoyl-quinic acid and 3,4,5-tricaffeoylquinic acid were the potent inhibitors with good values in terms of interaction energy (≤ -10.19 Kcal/mol) and RMD ($2A^\circ$). These phytoligands show a good ADMET profile and can be used as a new antiviral drug for treatment of SARS-Cov 2.

Keywords: SARS Cov-2, Docking, MOE, Mpro, RBD, *Artemisia campestris*, Quinic acids.

المخلص

يتسبب فيروس سارس-كوفيد-2 في التهاب رئوي شديد عند الإنسان مما يؤدي في بعض الأحيان إلى اضطرابات في الوظائف الفسيولوجية الحادة التي تؤدي إلى الوفاة. تمت دراسة تفاعل مشتقات الحمض الكيني المحددة في مستخلصات نبات الشيح الحقلية ضد انزيم البروتياز الرئيسية (Mpro) وبروتين (S-RBD) باستخدام تقنية الالتحام الجزيئي ببرنامج MOE. تمت دراسة الخصائص الدوائية الصيدلانية باستخدام منصة PreADMET.

تبين أن الأحماض: 4.5- ديكافويل كينيك، 1- فيرولول -5- كافويل كينيك، وحمض 3، 4، 5- تريكافويل كينيك هي مثبطات فعالة ذات طاقة تفاعل عالية (≥ -10.19 Kcal/mol) و ($2A^\circ$) RMD. تظهر هذه المثبطات خصائص ADMET جيدة ويمكن اقتراحها كمثبطات جديدة محتملة لبروتياز Mpro وبروتين Spike.

الكلمات الرئيسية : سارس-كوفيد-2، الالتحام الجزيئي، MOE، Mpro، RBD، الشيح الحقلية، أحماض الكيني.

List des figures

N° Figure	Titre	Page
Figure 01 :	Coronavirus durant le temps	04
Figure 02 :	La structure du SARS-CoV-2 révélée par la cryo-microscopie électronique.	05
Figure 03 :	Classification et taxonomie des coronavirus humains (HCoV) selon l'ICTV en 2017	05
Figure 04 :	Modèle 3D de la structure de SARS-CoV-2.	06
Figure 05 :	Structure du génome de SARS-CoV-2	07
Figure 06 :	Schémas représente la localisation et structure de RBD.	08
Figure 07 :	La transmission de virus animal-humain et humain-humain	14
Figure 08 :	Localisation de récepteur ACE2 dans le corps humain.	15
Figure 09 :	(A) Mécanisme d'entrée virale du SARS-CoV-2, (B) cycle de réplication de SARS-CoV-2	17
Figure 10 :	Un modèle de développement du syndrome de détresse respiratoire aiguë associé à la COVID-19.	18
Figure 11 :	Proportion d'enfants et des adultes présentant des symptômes et des signes de COVID-19 dans l'ensemble des examens.	20
Figure 12 :	L'âge comme facteur de risque.	21
Figure 13 :	Condensation en verre dépoli basales bilatérales « Radiographie obtenue à l'hôpital de LAGHOUAT".	23
Figure 14 :	Photo de la plante <i>Artemisia campestris</i> L.	27
Figure15 :	La répartition géographique de la plante <i>Artemisia campestris</i>	28
Figure 16 :	La structure 3D de la protéine 3CLpro 6LU7 (Chaîne A) avec le ligand (inhibiteur) N3 et la structure 3D de la protéine RBD 6M17 (chaîne B) avec le ligand (inhibiteur) NAG	37
Figure 17 :	La structure 3D de la protéine RBD 6M17 (chaîne B) avec le ligand (inhibiteur) NAG	37
Figure 18 :	Structure 2D des ligands à l'aide de Chemdraw (version 16.0.0.82)	39

List des tableaux

N° Tableaux	Titre	Page
Tableau 01 :	Quelques mutations qui produisent dans le gène de la protéine spike.	09
Tableaux 02 :	Les thérapies possibles pour traiter la COVID-19	24
Tableau 03 :	Nombre totale des personnes vacciné à la région de Laghouat.	25
Tableaux 04 :	Classification d' <i>Artemisia campestris</i>	27
Tableau 05 :	Les métabolites secondaires d' <i>Artemisia campestris</i> .	29
Tableau 06 :	Les composés majoritaires de l'huile essentiel d' <i>Artemisia campestris</i> dans trois pays.	29
Tableau 07 :	Liste de quelque outil logiciel pour le Docking et leurs algorithmes	33
Tableau 08 :	Paramètre des cibles de SARS-CoV-2	36
Tableau 09 :	Paramètre des ligands	38
Tableau 10 :	Energie d'interaction entre ligands et protéines.	45
Tableau 11 :	Propriétés pharmacocinétiques des composés à partir du serveur pré ADMET	46

Liste des abréviations

A

2D : Structure bidimensionnelle
3D : Structure tridimensionnelle
AA : Acide Aminé
ACE2 : Angiotensin-converting enzyme
ADMET: Absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity.
ADN : Acide désoxyribonucléique
AM : Amarrage Moléculaire
ARN : Acide ribonucléique
ARNm : ARN Messenger

C-H

CNS :central nervous system
DMV: Double membrane vésicules
ELISA :enzyme-linked immunosorbent assay.
GI : gastro-intestinaux
gRNA :ARN génomique
HE : hémagglutinine-estérase
HERG : canal génique apparenté à l'éther humain

I-M

IBV : le virus de la bronchite Infectieuse
ICTV :International Committee on Taxonomy of Viruses
IFN-I : Interferon I
IFN β :Interferon beta
IgG : Immunoglobulin G
IgM : Immunoglobulin M
IRF3 : Interferon regulatory factor 3
MOE : Molecular Operating Environment
Mol : molécule

N-X

PDB : ProteinNCBI : le National Center for Biotechnology Information
NF- κ B : Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
Nsp :protéines non structurales
OMS : World Health Organization
ORF : Open Reading Frame
PDB : Banque de données des protéines
RBD : Receptor-Binding Domain
RMN : la résonance magnétique nucléaire
RMSD : Root Mean Square Deviation
RTC : complexe de réplication-transcription
RT-PCR: Réaction en Chaîne par Polymérase avec Transcription Inverse
SDRA : syndrome de détresse respiratoire

aiguë

sgRNA : ARN sous-génomique

SRAS : syndrome respiratoire aiguë sévère

STAT1 : signal transducer and activator of transcription 1

TMPRSS2: Transmembraneprotease, serine 2

UFF : champs de force

X-ray : rayons X Data Bank

Table des matières

1. Introduction	01
2. Synthèse bibliographique	03
2.1. Généralités sur SARS-CoV-2	03
2.2. Généralités sur <i>Artemisia compestris</i>	26
2.3. Généralités sur Docking moléculaire	31
3. Matériels et méthodes	34
3.1. Les bases de données, logiciels et les serveurs Web	34
3.1.1. Bases de données	34
3.1.2. Logiciels	
3.2. Préparation des paramètres d'amarrage moléculaires	35
3.2.1. Préparation des protéines	35
3.2.2. Préparation de ligands	37
3.2.3. Docking moléculaire	40
3.3. Paramètres ADMET	40
4. Résultat et discussion	44
4.1. Résultats du Docking Moléculaire	44
4.1.1 Interaction des ligands avec le 3CL_{pro}	45
4.1.2. Interaction des ligands avec RBD	46
4.1.3. Prédiction des propriétés pharmacocinétiques	47
5. Conclusion	50
Références	51
Annexes	64

INTRODUCTION

Introduction

Le SARS-CoV-2 est un nouveau coronavirus, apparu pour la première fois en décembre 2019 à Wuhan en Chine. Il a été transmis à l'être humain par la chauve-souris. Il est caractérisé par sa transmission rapide et facile interhumain. Ce virus toucha tous les pays de monde et causé la pandémie mondiale de COVID-19 qui a été déclarée par l'OMS en 11 mars 2020, qui s'oblige tous les pays de monde de respecter les mesures de protection, d'isolement des patients infectés et de quarantaine, cette catastrophe mondiale entraînée des milliers de décès autour de monde [4].

Les symptômes de la maladie de COVID-19 varient d'une personne à une autre selon plusieurs facteurs tels que l'âge, l'état de santé et les variants de COVID-19, mais les symptômes les plus enregistrés chez les patients sont : la toux, la fièvre, les frissons, la fatigue ou la faiblesse, les courbatures en plus l'anosmie et l'agouésie...etc. Néanmoins, il y a des patients qui ne présentent aucun symptôme mais ils peuvent transmettre le virus à d'autres personnes [75-86].

Pour traiter cette maladie dangereuse il y a plusieurs et différents protocoles qui ont été suivis dans chaque pays autour de monde. La plupart des médicaments utilisés sont des médicaments symptomatiques qui réduisent l'inflammation et l'infectieux de COVID-19, plus certaines vitamines et minéraux comme la vitamine C, le magnésium et le zinc pour renforcer l'immunité. En outre les plantes médicinales aussi prouvent leurs efficacités contre ce pathogène, nous citons par exemple : le thym, le clou de girofle et l'armoise [101-105].

Artemisia campestris, appelée localement Tgoft, est une plante médicinale très répandue dans le sud algérien. Cette plante est très utilisée sous forme de tisane pour traiter les maladies digestives, cutanées et respiratoires [111].

Il est bien connu que l'infection par le SARS Cov-2 commence par l'interaction de la glycoprotéine Spike avec le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) de la cellule hôte. De plus, la protéine principale (Mpro) est indispensable pour la réplication et la transcription virale [75].

D'après nos connaissances, aucune étude n'a été réalisée sur l'effet des constituants de cette plante sur le COVID-19. Par conséquent, l'objectif principal de ce travail est pour déterminer pour la première fois *in silico* l'effet de quelques

dérivées de l'acide quinique d'*Artemisia campestris* sur deux cibles thérapeutiques du SARS Cov-2, la protéase principale (M_{pro}) et la protéine Spike (RBD).

Dans notre travail nous l'avons divisé en deux parties : la première partie concerne de synthèse bibliographique qui est divisée, elle-même en trois chapitres : le premier chapitre à propos de SARS-CoV-2, le deuxième chapitre est un rappel de la plante étudié d'*Artemisia Campestris* et le troisième est concernant la méthode qui est le docking moléculaire. Dans la deuxième partie nous présentons les matériels et les méthodes utilisées lors de cette étude.

Synthèse bibliographique

1. Historique

Dans les années 1930, une affection respiratoire nouvellement identifiée a été signalée dans un élevage de volailles situé dans l'État américain du Dakota du Nord. Cette maladie a été officiellement désignée sous le nom de bronchite infectieuse aviaire. Deux ans après, des chercheurs ont démontré que l'agent pathogène responsable de cette maladie était un virus qui pouvait être filtré de manière ultrafine. Ces scientifiques ont réussi à confirmer les postulats de Koch et ont officiellement nommé ce virus : *le virus de la bronchite Infectieuse (IBV)*.^[1]

Pendant les quatre décennies qui ont suivi, des virus similaires à l'IBV ont été identifiés dans différentes espèces animales, notamment les souris (Mouse Hepatitis Virus), les rats (Rat Coronavirus, Sialodacryoadenitis Virus), les porcs (virus de la gastroentérite transmissible, virus de l'encéphalomyélite hémagglutinante) et même chez l'homme (B814, 229E).^[2]

En 2002, en Chine, le déclenchement de première pandémie infectieuse du XXI^e siècle : c'est le SRAS (le syndrome respiratoire aigu sévère) qui est devenu mondiale en 2003.^[3] Le virus SRAS-CoV2 de la famille de coronavirus toucha trentaine des pays, tel que : la Chine et Hong-Kong (80% de victime), Taïwan, Singapour ...etc., avec un taux de mortalité de 9.5%. A l'occasion de cette épidémie, l'OMS lança sa première alerte épidémique mondiale.

L'histoire de ce virus n'est pas finie, durant l'année de 2012 en Moyen-Orient et la péninsule arabique, une nouvelle infection de coronavirus par le MERS-CoV est apparue, quinze pays sont touchés, et le tiers des patients infectés notifiés seraient morts (800 décès au début de 2019).^[4]

A la fin de l'année de 2019 à Wuhan, en Chine, le coronavirus réapparut. On parle de SARS-CoV2, ensuite renommé le Covid-19, qui se transmet très facilement et très rapidement. Ce virus toucha tous les pays de monde,^[5] et en 11 mars 2020 l'OMS a déclaré officiellement qu'il s'agit d'une pandémie mondiale, qui oblige tous les pays de monde de respecter les mesures de protection, d'isolement des patients infectés et de quarantaine. Cette catastrophe mondiale entraînée des milliers de décès autour du monde.^[4]

La figure ci-dessous résume les différents phénomènes et découvertes survenus au cours de ces années :

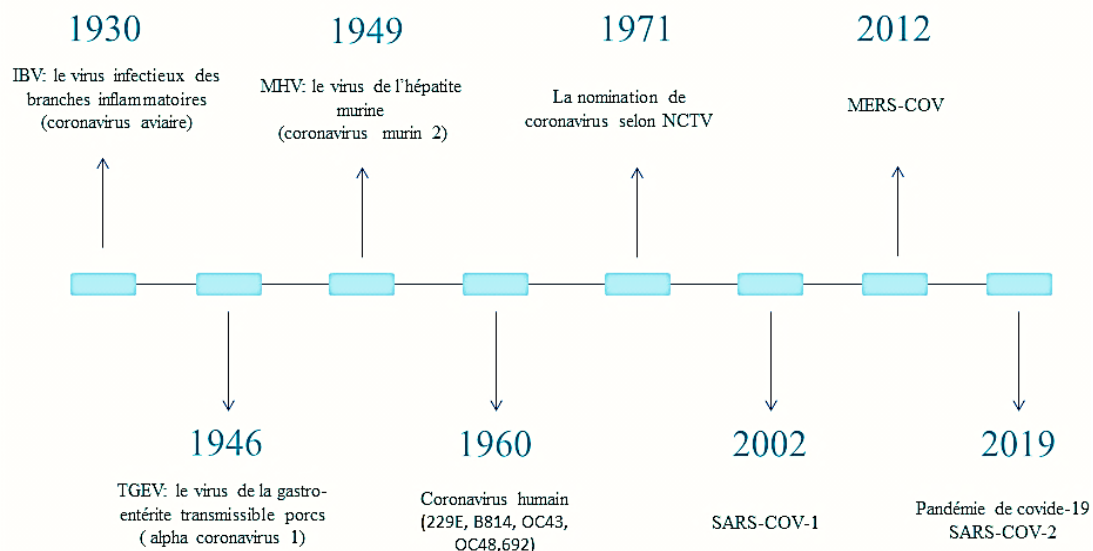


Figure 01: coronavirus durant le temps, à l'aide de serveur : medical art servier 9.12.17

(<https://smart.servier.com/>).^[2]

Les scientifiques ont comptés sept principaux coronavirus pouvant contaminer l'être humain: quatre coronavirus (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoVHKU1) qui causent des infections respiratoires bénignes,^[6] trois coronavirus causent des infections respiratoires graves et ont été à l'origine d'épidémies majeures de pneumonie mortelle:

- **Le SARS-CoV** (2003), qui a été la cause de l'épidémie du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS).
- **Le MERS-CoV** (2012), c'est le virus causal du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS [Middle East Respiratory Syndrome]).
- **Le SARS-CoV2** (2019), le virus à l'origine de la maladie de coronavirus de 2019 (COVID-19) qui a débuté à Wuhan, en Chine, en décembre 2019. ^[7]

2. Coronavirus (SARS CoV-2)

La nomination de coronavirus « virus à couronne » en latin, est due de l'apparence des virions qui ressemblent à une couronne solaire sous un microscope électronique (**Figure 02**).^[8] Ce virus fait partie des virus enveloppés à un seul brin d'ARN,^[6] qui se définit par l'infection des voies respiratoires ^[9] chez les individus humaines.

Le SARS-CoV-2 est un nouveau bêta-coronavirus qui fait suite aux précédemment identifiés SARS-CoV et MERS-CoV. Il provoque une insuffisance pulmonaire et une infection potentiellement mortelle des voies respiratoires, et il a causé des épidémies

principalement en plusieurs pays tel que : la Chine, la province de Guangdong, ainsi qu'en Arabie saoudite.

Le SARS-CoV-2, comme son nom l'indique, est étroitement lié au SARS-Co, mais semble être beaucoup plus transmissible. Son taux de mortalité reste difficile à déterminer avec précision, mais de nombreuses estimations tournent autour de 2 pourcent. [10]

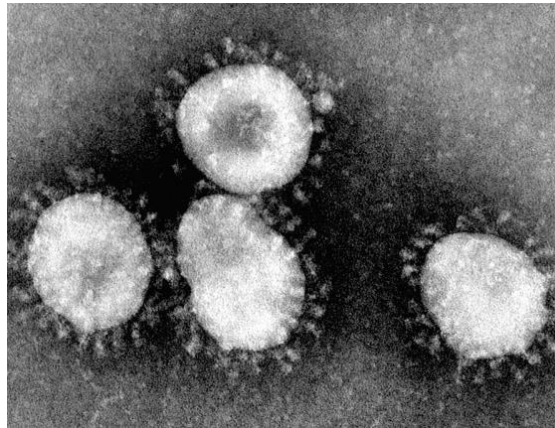


Figure 02 : "La structure du SARS-CoV-2 révélée par la cryo-microscopie électronique"[8]

3. Classification du virus

Le SARS-CoV-2 est classé dans la famille des *Coronaviridae* et est identifié comme un nouveau beta-coronavirus infectant les êtres humains(Figure 03).[11] [12]

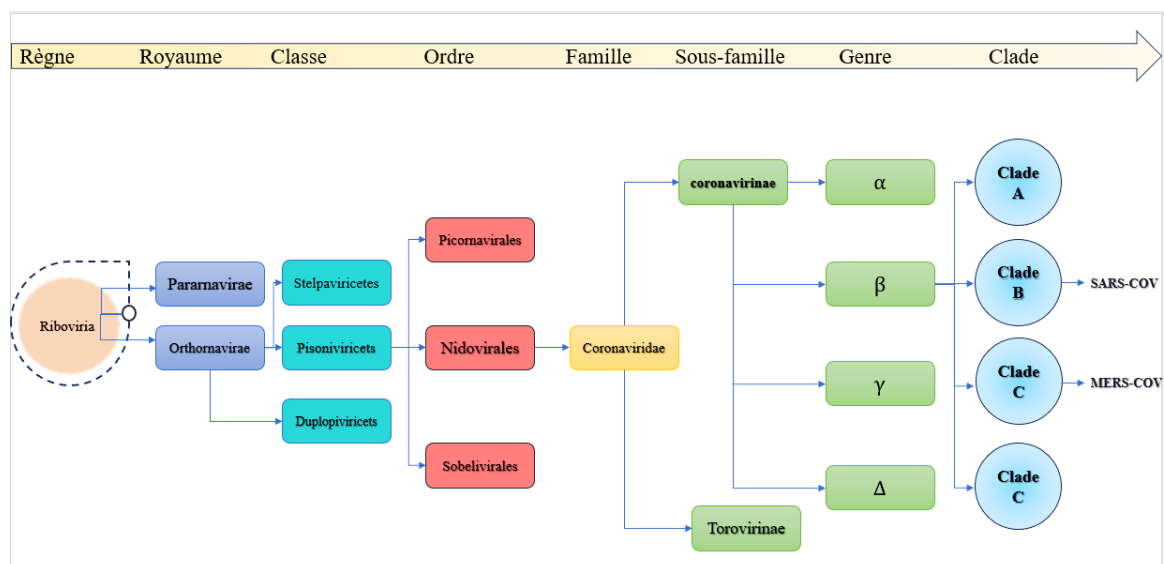


Figure 03: Classification et taxonomie des coronavirus humains (HCoV) selon l'ICTV en 2017. à l'aide de serveur : medical art servier 9.12.17 (<https://smart.servier.com/>). [13]

4. La composition biochimique de virus

4.1. Structure du virus

La structure morphologique du SARS-CoV-2 est formée d'une enveloppe membranaire grossièrement sphérique (**Figure 04**).^[2] Ce virus contient 16 protéines non structurales (nsp1-16) et quatre (04) protéines structurales:

- la **glycoprotéine Spike (S)** : une protéine transmembranaire qui facilite la liaison de l'enveloppe virale aux récepteurs exprimés à la surface des cellules hôtes.
- la **glycoprotéine de membrane (M)** : qui joue un rôle dans la détermination de la forme de l'enveloppe virale.
- la **glycoprotéine d'enveloppe (E)** : qui adhère à la protéine M pour former l'enveloppe virale et participe à la production et à la maturation de ce virus.
- La **protéine de nucléocapside (N)** : qui avec le génome ARN, forment la nucléocapside.

L'enzyme HE (Dimère d'hémagglutinine-estérase) est localisée dans l'enveloppe virale de plusieurs virus et constitue un marqueur de l'évolution de la grippe et du coronavirus. HE agit en tant que médiateur pour l'attachement réversible aux acides O-acétylsialiques en agissant comme des lectines et une enzyme perturbant les récepteurs, ce qui permet la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique de la cellule hôte et la destruction des récepteurs lors de l'infection cellulaire^[14]

Le COVID-19 a un diamètre de 60 à 200 nm, de taille environ 29.9kb et un ARN (génome) monocaténaire de polarité positive.^[15]

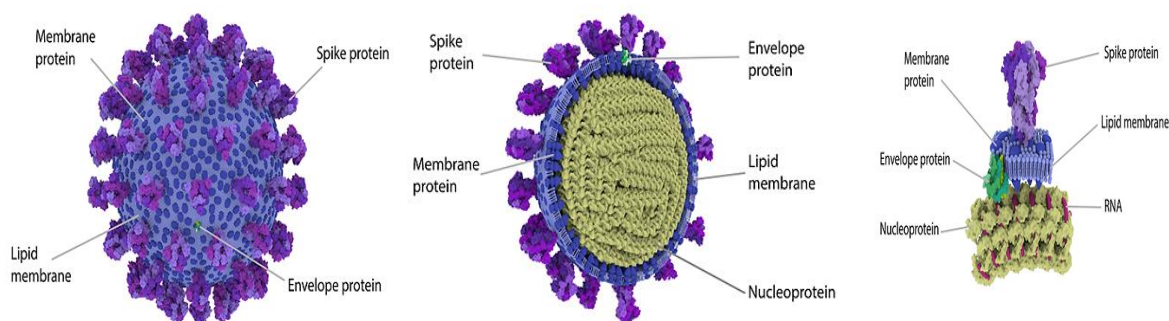


Figure 04 : modèle 3D de la structure de SARS-CoV-2^[16]

4.2. Organisation génomique :

Le génome viral du SARS-CoV-2 est un ARN monocaténaire de sens positif, composé de 29 881 nucléotides (identifiant génétique MN908947) qui code pour 9860 acides aminés. Ce génome est associé à la nucléocapside et est constitué d'une coiffe

en 5' et d'une queue poly-acétylée en 3'-(A), bordées par des régions non traduites (UTR). La région 5'UTR contient 265 nucléotides, tandis que la région 3'UTR en contient 229. Ces régions jouent un rôle essentiel dans la transcription et la régulation, [17] le génome virale contient 14 cadre de lecture ouvertes (ORF : Open Reading Frame) qui code 24 différent protéines (**Figure 05**) :

➤ 5'-UTR, comprend les gènes :

- ORF1a qui code le polypeptide pp1a (contient 10 nsp)
- ORF1b code le polypeptide pp1ab (contient 16 nsp).

➤ 3'-UTR, comprend :

- Les quatre gènes des protéines structurales : gène de Spike(S), gène d'enveloppe (E), gène de membrane (E), gène de nucléocapside (N). [18]
- Neuf gènes accessoires: ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9c et ORF10. [19]

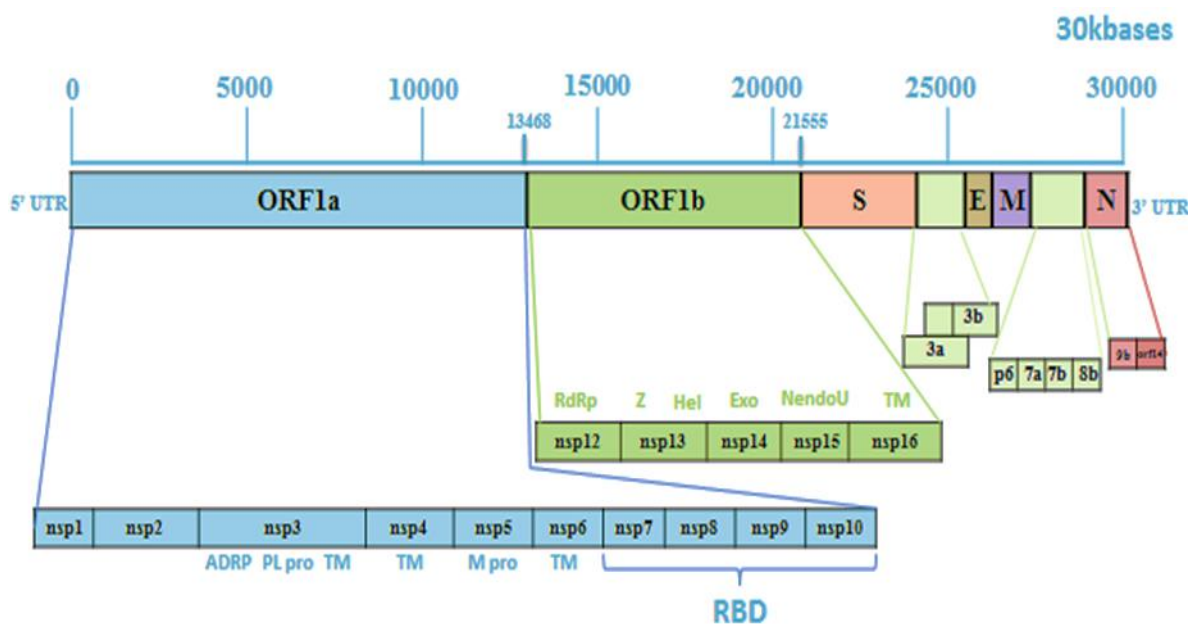


Figure 05 : Structure du génome de SARS-CoV-2, à l'aide de serveur : medical art servier 9.12.17 (<https://smart.servier.com/>). [18] [19]

4.3. Protéase principale du SARS-Cov-2

La protéase principale (Mpro ou 3CLpro) de SARS-CoV-2 est une classe d'hydrolase de cystéine hautement conservé, elles sont capables de cliver les poly protéines dans différentes sites pour obtenir des protéines fonctionnelles. [20] Le CL3pro joue un rôle essentielle dans la réplication et la transcription de génome virale, la symétrie cristallographique montre que la forme d'enzyme est homodimère (promotère A et promotère B), chaque promotère contient trois sous-domaines

(domaine I, domaine II, et domaine III), le domaine II et le domaine III sont reliés par une longue chaîne, la fente entre le domaine I et le domaine II se trouve la poche de liaison au substrat, qui comprend les résidus du dyade catalytique His41 et Cys145.

Les résidus de Mpro sont hautement conservés et se composent de quatre sites : S1', S1, S2 et S4, dans le site S1' le thiol d'une cystéine ancre les inhibiteurs par une liaison covalente. [15]

4.4. Le domaine de liaison au récepteur cellulaire (Spike Receptor-Binding Domain (RBD))

Un domaine de liaison aux récepteurs ((RBD) Receptor-Binding Domain) est une partie située au sous-unité S1 de la protéine spike de SARS-CoV-2 [21] ce domaine localisé entre les résidus 331-524 (Thr333-Gly526 dans une étude différente) présente une structure en feuillet bêta antiparallèle torsadé composé de cinq brins, avec de courtes hélices et boucles de liaison. Au sein du noyau, entre les brins β 4-7, il y a une insertion supplémentaire étendue contenant de courts brins β 5-6. Cette extension correspond au motif de liaison aux récepteurs (RBM), qui contient les résidus en contact permettant la liaison avec ACE2 puis pénétrer dans la cellule hôte et causer une infection (Figure 06). [22]

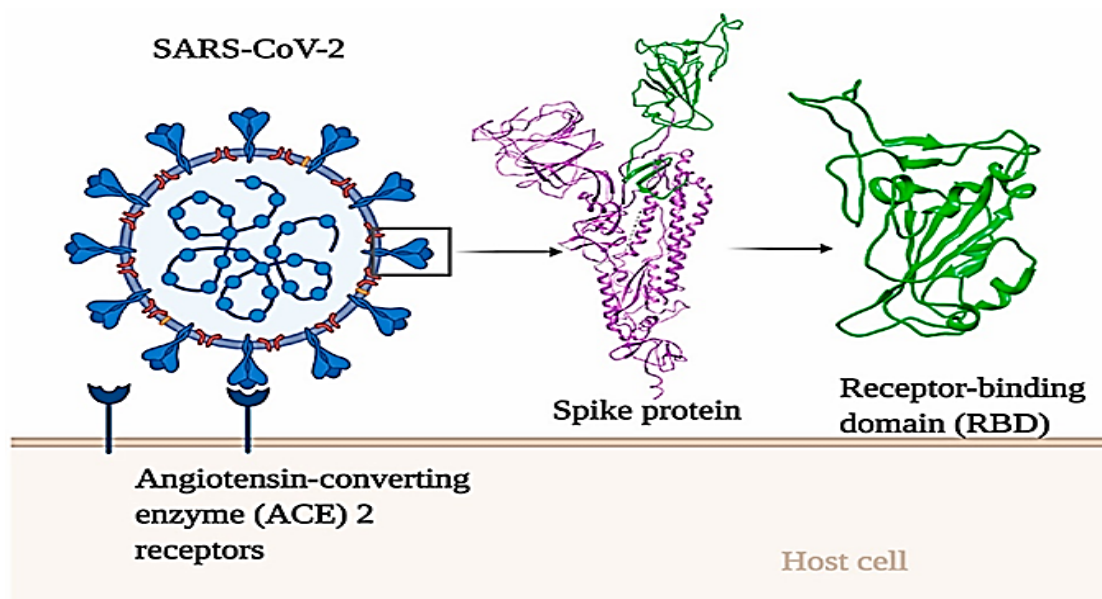


Figure 06 : schémas représente la localisation et structure de RBD. [23]

5. Les mutations

Le SARS-CoV-2, le virus responsable de la COVID-19, comme tous les virus mutent avec le temps. La plupart des mutations n'ont que peu ou pas d'incidence sur les propriétés du virus. Cependant, certaines mutations peuvent affecter les propriétés du virus et influencer la facilité avec laquelle il se propage, la gravité de la maladie qu'il entraîne ou l'efficacité des vaccins, des médicaments...etc. [24]

Le matériel génétique du virus est constitué d'un assemblage de molécules (les nucléotides) disposé de manière synchrone dans une séquence très précise, lorsqu'il infecte la cellule, le virus doit copier son matériel génétique fidèlement pour produire de nouvelles particules virales, parfois le système viral responsable de la réplication de virus génère des erreurs, [25] ce qui conduit à des modifications génétiques par rapport à la version originale. Ce sont ces différences qu'on appelle des mutations. Certaines de ces mutations seront « létales » et empêcheront la formation de nouvelles particules virales. D'autres mutations seront transmises à des générations complètes de nouveaux virus, que l'on appelle « variante ». [26]

La plupart des mutations se produisent dans le gène de la protéine Spike, [27] Voici quelques mutations dans le tableau suivant :

Tableau 01: quelques mutations qui produisent dans le gène de la protéine spike.

Mutation	Aperçue
D614G	Est apparu à la fin de février 2020, selon les scientifiques cette mutation est plus pathogène et plus transmissible que le SARS-CoV-2 originale, est une mutation de la protéine Spike dans le domaine S1 directement liée à S2, cette mutation remplace l'acide glycine par l'acide aspartique. [27]
N501Y	Apparu au Royaume-Uni et Afrique du Sud, cette mutation présente une affinité 4 fois supérieure à celle du virus SARS-CoV-2 sauvage envers le récepteur ACE2, cette mutation correspond à la substitution de l'acide asparagine par la tyrosine à la position 501 de la protéine Spike. [27]
E484K	La mutation E484K consiste en une substitution d'un acide aminé chargé négativement (acide glutamique [E]) par un acide aminé chargé positivement (lysine [K]). La substitution d'acide aminé se produit à la position 484 dans le domaine de liaison au récepteur de la protéine Spike. [27]

6. Les variants

Depuis le début de pandémie de COVID-19, le SARS-CoV-2 change constamment. Nous avons marqué plusieurs variants prédominants, tels que : Alpha, Bêta, Delta et Omicron. Tandis que la survenue de nouveaux variants constitue une part attendue de l'évolution des virus. [28]

6.1. La lignée B.1.1.7 (Alpha) (variant 501Y.V1)

Il a été identifié pour la première fois en Angleterre en septembre 2020.^[29] C'est un variant de la protéine spike, qui est nettement plus contagieux.^[30] Cette lignée présente 19 mutations principales, dont 8 sur la protéine S, parmi ces mutations :

- **N501Y** : modification légère à l'extrémité de la protéine S, semble améliorer la liaison entre la protéine S et le récepteur ACE2 des cellules cibles.
- **P681H** : favoriser l'augmentation de la production de la protéine S par les cellules infectées.
- **Deux délétions (H69-V70 et Y144/145)** : modification de la structure tridimensionnelle de la protéine S.^[31]

6.2. La lignée B.1.351 (Béta) (variant 501Y.V2)

Entre octobre 2020 et janvier 2021, le nombre de cas quotidiens en Afrique du Sud est passé d'environ 2 000 à plus de 20 000 cas signalés par jour. Cette augmentation s'est produite dans un contexte où plus de 30 % de la population était estimée avoir déjà été infectée et était associée à l'émergence de la variante Beta, qui contient trois mutations du RBD (**K417N**, **E484K** et **N501Y**) et cinq mutations du NTD, dont une suppression dans le site de liaison NTD aux positions 242 à 244. La variante Beta a été estimée être 50 % plus transmissible que les souches qui l'ont précédée.^[32]

6.3. La lignée P.1 ou B.1.1.248 (Gamma) (variant 501Y.V3)

À partir du séquençage génétique de nombreux échantillons viraux provenant de personnes infectées, il a été découvert que la variante Gamma a accumulé plus de 22 mutations, dont environ 12 mutations sur la protéine Spike. Les mutations du RBD comprennent **L18F**, **N501Y**, **E484K** et **K417T**. Des mutations du NTD ont également été découvertes dans la variante Gamma. Cette variante a présenté un taux plus élevé d'hospitalisation et de morbidité, environ 3 à 4 fois supérieur par rapport aux variants précédemment découverts.^[33]

6.4. La lignée B.1.617.2 (Delta Variant)

La variante Delta a été détectée pour la première fois en Inde à la fin de 2020. Elle est rapidement devenue la souche dominante dans de nombreux pays. L'OMS, lors des premiers stades de l'émergence de la variante Delta, a annoncé que celle-ci était la plus transmissible parmi les variants identifiés jusqu'à présent (Mises à jour officielles

de l'OMS - Maladie à coronavirus 2019). La variante Delta présente 23 mutations, parmi lesquelles les mutations clés comprennent la mutation E484Q et la mutation L452R du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine Spike, ainsi que la mutation du site de clivage P681R. Des études sur cette variante ont également montré plusieurs mutations sur les gènes ORF3 et ORF7, ainsi que d'autres mutations qui sont encore en cours d'investigation,^[34] Cette variante a une transmission et une infectiosité plus élevées que les autres variants. Des recherches menées en Écosse ont montré une prévalence plus élevée de la variante Delta chez les jeunes. Les symptômes courants chez les patients atteints de la variante Delta comprennent la toux, la fièvre, l'essoufflement, les vomissements, la diarrhée, les maux de tête et les maux de gorge, ainsi que la perte du goût et de l'odorat. ^[35]

6.5. Omicron (B.1.1.529)

La variante Omicron a été découverte pour la première fois en novembre 2021. Elle est classée comme une variante préoccupante en raison de certaines de ses caractéristiques inquiétantes. Cette variante présente un grand nombre de mutations, plus de 50, dont la plupart sont impliquées dans l'échappement immunitaire ou confèrent une plus grande transmissibilité. La variante Omicron présente un nombre élevé de mutations et ne semble pas être directement liée à des variants précédents, ^[26] Ce que les scientifiques ont découvert, c'est que la variante Omicron présente plus de 30 changements génétiques dans la protéine Spike. ^[36]

7. Epidémiologie de Covide-19 et ces variant en Algérie :

L'Organisation mondiale de la santé, le 11 mars 2020 définissait officiellement le Covide 19 comme une pandémie. Le premier cas en Algérie, un ressortissant Italien, a été confirmé et notifié le 25 Février 2020 dans la Wilaya de Ourgla dans une base de vie à Hassi Messaoud. ^[37] À cette époque, on recensait alors 120 000 cas diagnostiqués dans le monde, dont les deux tiers en Chine, et un peu plus de 4 000 personnes décédées à cause de la maladie. Une année après, le nombre total de cas identifiés dans le monde s'élève désormais à plus de 117 millions et l'on comptabilise plus de 2,6 millions de décès. ^[38]

L'Algérie a tenu ses frontières fermées depuis le 17 mars, avec la suspension des liaisons aériennes et maritimes. Mais la recrudescence de la pandémie a contraint les autorités à durcir les restrictions dimanche. Le couvre-feu a été allongé dans 29 des 52 wilayas. Durant la première vague de pandémie l'Algérie est compté 753 nouveaux

cas en 24h et plus de 64250 infections ont été enregistré depuis le début de pandémie. [39]

Une deuxième vague de covid-19 est apparu depuis 5 novembre, [40] puis une autre vague été déclencher par le variant delta. Selon les recherches de l'institut de pasteur d'Algérie : la période allant du mois de Mars au mois de Mai ont montré que le variant Béta (B.1.525) qui était prédominant au début (66.67% au mois de mars) a été remplacé par le variant Alpha (B.1.1.7) très rapidement (64.99% au mois de Mai) et le variant Delta (B.1.617.2) (voc ou variant préoccupant) connu pour sa haute contagiosité, était mineur (2 à 5% au mois de mai) avec l'autre variant appelé « A.27 ». [41] Puis, en 25 juillet 2021 l'institut pasteur annonce, que le variant Delta est devenu dominant, il représente désormais 71% des virus qui circulent en Algérie. [42]

La 4^{ème} vague de la pandémie du coronavirus, s'installe avec un variant qui est en phase de faire des ravages. Les cas de contamination explosent, avec plus de 1500 cas par jour. Pour les spécialistes, le variant Omicron a cette particularité de se répandre très rapidement, [43] et selon « COMMUNIQUÉ D'INFORMATION N°23 », démontrant la distribution des sous-variants du variant Omicron, BA.1 et BA.2, enregistrés au cours des deux dernières semaines du mois de janvier et la première semaine du mois de février, sont passés de 52% à 44% pour le BA.1 et de 48% à 56% pour le BA.2, ainsi que le variant Omicron reste le variant prédominant actuellement dans l'Algérie, en représentant 95% des variants circulants, contre 5% pour le variant Delta. [44]

8. Mode de transmission

8.1. Gouttelettes

Le SARS-CoV-2 se propage principalement par l'émission de gouttelettes respiratoires. [45] Ces gouttelettes contenant des particules virales peuvent infecter une personne susceptible soit par un contact direct avec une muqueuse (transmission directe), soit par un contact avec une surface contaminée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). [46] Bien que ces gouttelettes puissent être projetées à plusieurs mètres de distance, elles ne persistent pas dans l'air. De plus, il a été démontré que le virus puisse survivre pendant au moins trois heures après une aérosolisation expérimentale. [47] Il n'existe actuellement aucune donnée montrant une transmission du SARS-CoV-2 par voie aérosol. En revanche, le virus peut survivre pendant plusieurs jours sur des surfaces inertes.

8.2. Autres modes de transmission

En plus des prélèvements respiratoires, on a également détecté la présence d'ARN viral dans les selles^[48] et le sang des patients infectés.^[48-52] Bien que certains virus aient pu être cultivés à partir des selles^[49] et que le SARS-CoV-2 puisse infecter les cellules intestinales humaines,^[50] il n'existe pas actuellement de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, bien qu'une virémie soit possible, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés.^[51] Enfin, l'isolement de l'ARN viral dans les urines est très peu décrit à ce jour.^[52]

La contagiosité de la maladie est maximale lorsque les symptômes d'une personne sont à leur pic. Cependant, il est possible qu'une personne sans symptômes transmette le virus. Une récente étude suggère que 10 % des infections sont causées par des individus qui ne présentant aucun symptôme. De plus, il reste à déterminer si les patients en phase de convalescence peuvent être une source de transmission potentielle. Le mode de propagation le plus courant de cette maladie est le contact étroit avec une personne infectée.^[53]

Après le 1er janvier 2020, moins de 10% des patients ont été exposés au marché et plus de 70% n'avaient aucune exposition au marché.^[54] Par conséquent, on suppose que la transmission interhumaine est à l'origine de la propagation. Ainsi, le SARS-CoV-2 se propage principalement par transmission d'homme à homme, mais il existe des preuves de transmission entre les humains et les animaux. Des animaux tels que les visons, les chiens, les chats domestiques, les lions, les tigres et les chiens viverrins ont été testés positifs au SARS-CoV-2 après avoir été en contact avec des humains infectés (**Figure 07**).^[55]

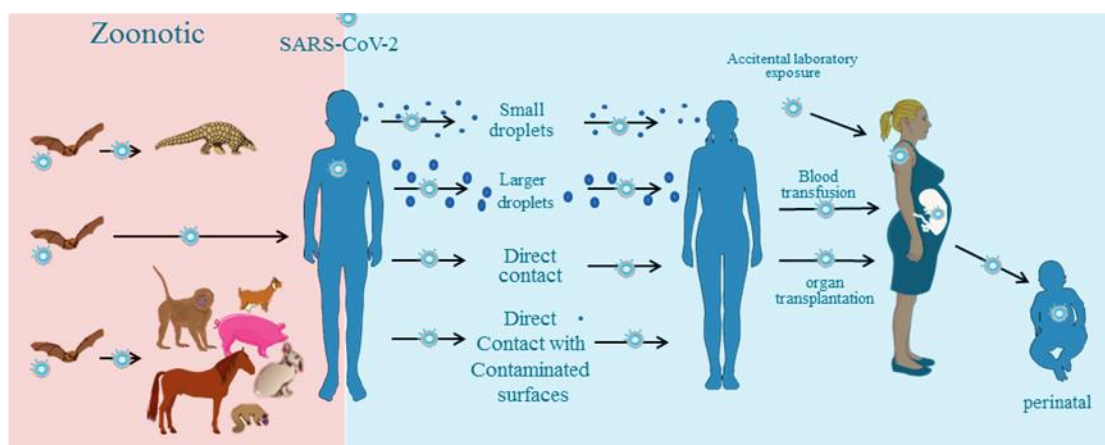


Figure 07: La transmission de virus animal-humain et humain-humain, à l'aide de serveur : medical art servier 9.12.17 (<https://smart.servier.com/>).^[56]

9. Cycle de réplication :

Les coronavirus sont une famille de virus à ARN enveloppés avec des génomes à brin positif, ce qui signifie que la transcription de la plupart des gènes, à l'exception des gènes structurels tardifs, est directement à partir du génome. Le premier obstacle pour tout type de virus est l'entrée dans la cellule hôte en utilisant des récepteurs. Ces récepteurs jouent un rôle non seulement dans l'adhérence à la surface de l'hôte, mais aussi dans la fusion des membranes. La liaison des protéines de surface du virus avec celles de l'hôte entraîne une réaction en chaîne qui active les mécanismes d'entrée dans l'hôte. À un moment donné pendant ou après l'entrée du virus dans la cellule hôte, le virus peut libérer son génome pour commencer à détourner la machinerie cellulaire, permettant ainsi la réplication de son génome avec la production éventuelle de produits viraux. ^[57]

Le SARS-CoV-2 pénètre dans le corps par les voies respiratoires, en passant par le nez et la bouche. Une partie de sa protéine de surface, appelée région RBD (receptor binding domain) de la protéine S, se lie au récepteur cellulaire ACE2, qui est exprimé à la surface des cellules. Cette interaction facilite l'entrée du virus dans les cellules cibles. En se liant au récepteur ACE2, le virus convainc la cellule qu'il n'est pas une menace, ce qui lui permet de pénétrer dans la cellule et de commencer son processus d'infection. ^[58]

Le virus n'infecte que les cellules exprimant ACE2, en particulier les pneumocytes de type II, ^[59] qui représentent 83% des cellules exprimant ACE2 chez l'homme. Cependant, d'autres tissus et organes, tels que les tissus épithéliaux humains, y compris la muqueuse buccale et nasale, le nasopharynx, les poumons, l'estomac,

l'intestin grêle, le côlon, les ganglions lymphatiques, le thymus, la moelle osseuse, la rate, le foie, les reins et même le cerveau, peuvent également exprimer ce récepteur (Figure 08), ce qui peut entraîner une infection systémique dans la phase tardive de la pathogenèse des maladies liées au Covid. [60]

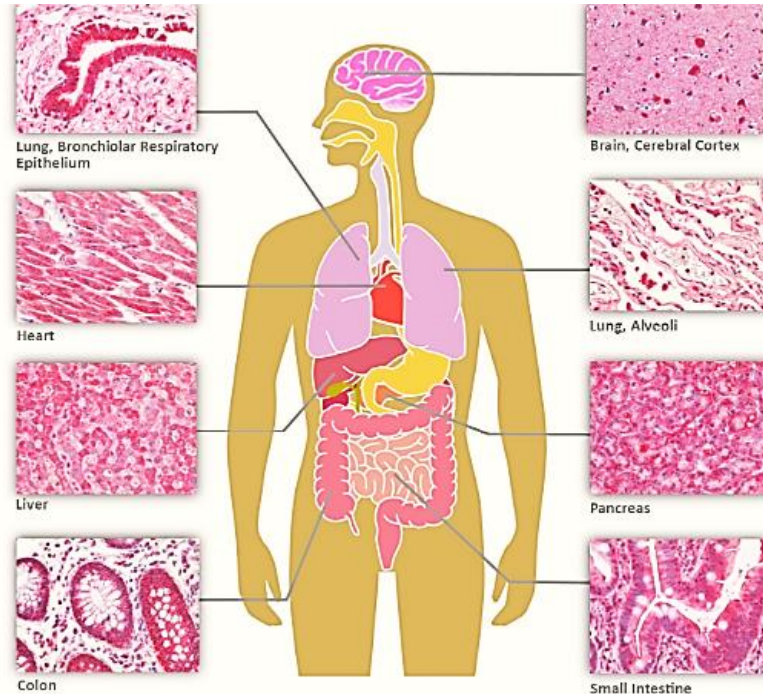


Figure 08 : localisation de récepteur ACE2 dans le corps humain^[61]

L'ACE2 est une peptidase ancrée dans la membrane, dont le rôle principal est de réguler le rythme cardiaque et de réduire la pression sanguine en catalysant l'hydrolyse de l'angiotensine II en angiotensine (1-7), qui agit comme un vasodilatateur. Ainsi, elle diminue la concentration d'angiotensine-II et augmente celle d'angiotensine (1-7). [62] Le MERS-CoV utilise la di-peptidyl peptidase-4 (DPP4), tandis que le SARS-CoV et le SARS-CoV-2 utilisent l'ACE2. [63]

L'étape d'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte commence par la liaison de la protéine S au récepteur ACE2. Cette interaction se produit dans la région RBD (domaine de liaison au récepteur) de la protéine S, qui est composée de deux sous-unités, S1-RBD qui se lie à ACE2, et S2-RBD qui fusionne avec la membrane cellulaire. [64] Le SARS-CoV-2 utilise la protéine S pour se lier au récepteur ACE2 présent à la surface des cellules hôtes. Cette liaison est facilitée par la division de la protéine S en sous-unités S1 et S2. Un enzyme appelé TMPRSS2 clive ces sous-unités et élimine le récepteur ACE2. En l'absence de TMPRSS2, le virus peut utiliser les protéases endosomales cathepsine B et L pour activer la protéine S. [65] Après

l'interaction entre la glycoprotéine S-ACE2 et la fusion membranaire, le virus pénètre dans la cellule en utilisant le compartiment endosomique avec le récepteur ACE2. L'endosome précoce devient un endosome tardif et fusionne avec un lysosome pour former un endolysosome. À ce stade, le virus quitte l'endolysosome et atteint le cytoplasme, où son génome viral sera traduit (**Figure 09**).^[67]

Le matériel génomique libéré par ce virus est de l'ARN messager (ARNm) prêt à être traduit en protéine.^[68] Il s'empare de la réplication de la cellule pour former de nouvelles particules virales capables d'infecter d'autres cellules. Cela se déroule en quatre étapes :

- La traduction de la machinerie de réplication virale.
- La réplication du génome.
- La traduction des protéines de structure virale.
- L'assemblage des virions.

Lorsque l'ARN viral est libéré dans la cellule hôte, le génome viral est d'abord dévoilé dans le cytoplasme. Les ORF1a et ORF1ab sont traduits à l'aide de la machinerie de traduction des protéines de la cellule hôte pour produire les poly-protéines pp1a et pp1ab de l'ARN polymérase virale, grâce à un événement de décalage du cadre ribosomal. Ces poly-protéines sont clivées par les enzymes protéases PL pro et Mpro de type sérine, codées par ORF1a-b. Cela donne naissance à 16 protéines non structurales (NSP) : NSP1-11 sont codées dans ORF1a et NSP12-16 dans ORF1b. Ces protéines de réplication-transcription, associées à d'autres protéines virales et éventuellement à des protéines cellulaires, s'assemblent pour former le complexe de réplication/transcription de l'ARN (RdRp). Ce complexe, appelé complexe de réplication-transcription (RTC), permet la production d'ARN sens négatif par la réplication et la transcription. Des intermédiaires d'ARN sens négatif sont produits pour servir de modèles pour la synthèse de l'ARN génomique à sens positif (gRNA) et de l'ARN sous-génomique (sgRNA). La RdRp utilise l'ARNg (+) comme modèle, qui deviendra le génome de la nouvelle particule virale. Les sgARN produits par la transcription sont traduits en protéines accessoires et en protéines de structure virale : protéines S, E, M et N, qui ensemble forment les nouvelles particules virales. Les protéines S, E et M pénètrent dans le réticulum endoplasmique et la protéine nucléo-capsidique se combine avec l'ARN génomique (+) à sens positif pour former un complexe nucléoprotéique. Dans le complexe réticulum endoplasmique

appareil de Golgi, les protéines fusionnent pour former une particule virale complète, qui est ensuite excrétée des cellules primaires vers les régions extracellulaires par l'appareil de Golgi via l'exocytose. [69,70]

Pendant ce temps, le stress de la production virale sur le réticulum endoplasmique finit par entraîner l'apoptose, ou la mort cellulaire. Les virions matures peuvent infecter de nouvelles cellules cibles, ce qui entraîne la production de plus de particules virales. Ainsi, le cycle de réplication virale et sa progression commencent. [71]

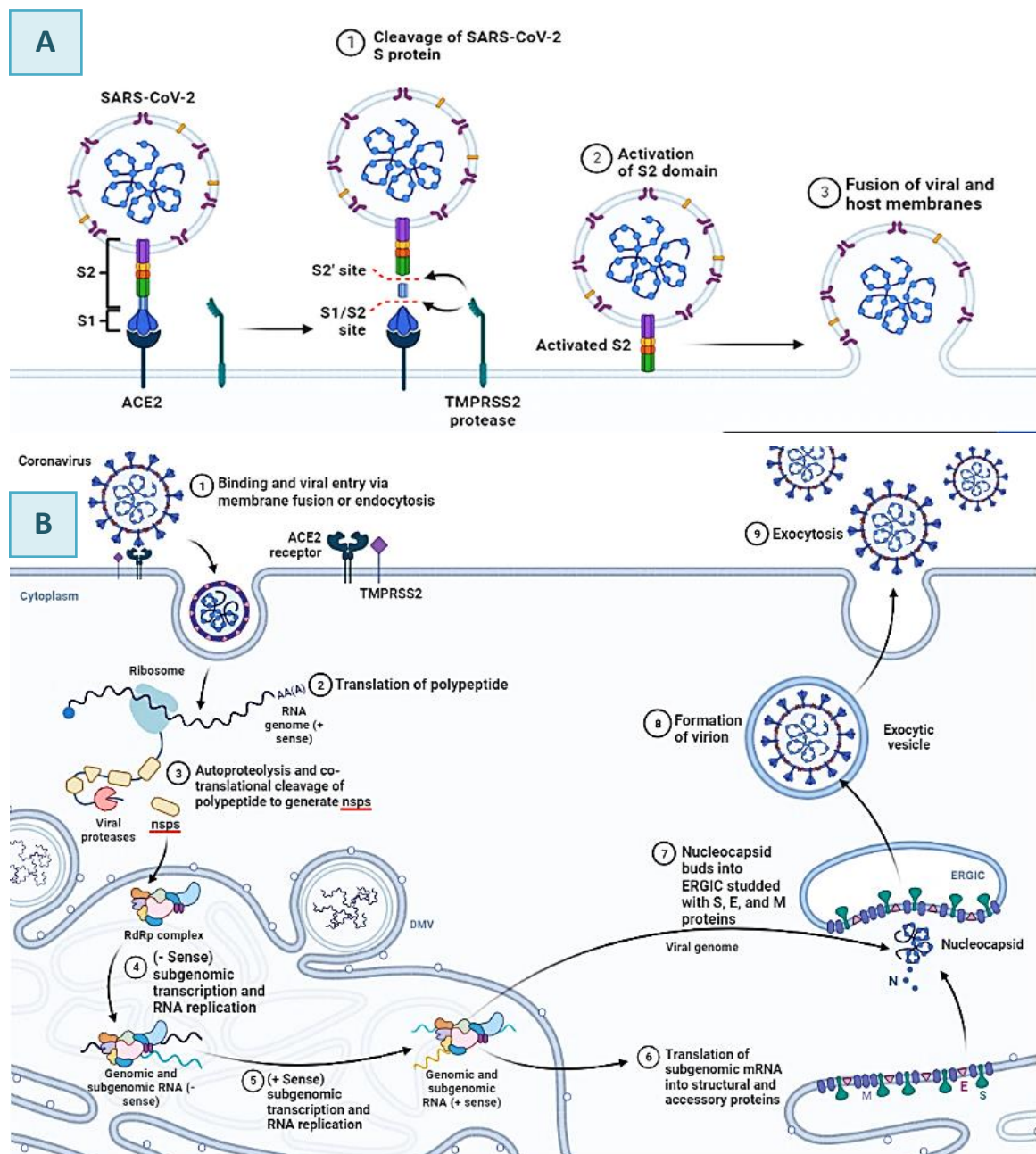


Figure 09: (A) Mécanisme d'entrée virale du SARS-CoV-2, (B) cycle de réplication de SARS-CoV-2[72]

10.mécanisme d'échappement

À l'intérieur des cellules hôtes, le SARS-CoV-2 utilise plusieurs stratégies pour échapper au mécanisme immunitaire de l'hôte et assurer sa survie. Par exemple, la protéine NSP1 peut interférer avec la réponse de l'IFN-I de différentes manières, telles que l'inhibition du système de traduction de l'hôte, la dégradation des ARNm de l'hôte et la suppression de la phosphorylation du facteur de transcription STAT1. La protéine NSP3 bloque la production d'interférons et de cytokines en empêchant la phosphorylation du facteur de régulation des interférons 3 (IRF3) et en perturbant la voie de signalisation du NF- κ B. Les protéines NSP14 et NSP16 collaborent pour former une coiffe virale en 5' similaire à celle de l'hôte, ce qui permet d'éviter la reconnaissance du génome d'ARN viral par les cellules du système immunitaire. De plus, la protéine PL pro agit comme une déubiquitinase, ce qui lui permet de déubiquitiner certaines protéines cellulaires de l'hôte, notamment l'IRF3 et le NF- κ B, entraînant ainsi une suppression de la réponse immunitaire. Les protéines accessoires ORF3b et ORF6 interfèrent également avec la signalisation de l'IFN-I en inhibant respectivement l'IRF3 et l'expression de l'IFN β dépendante du NF- κ B, et en bloquant la voie de signalisation JAK-STAT (Figure 10)^[73]

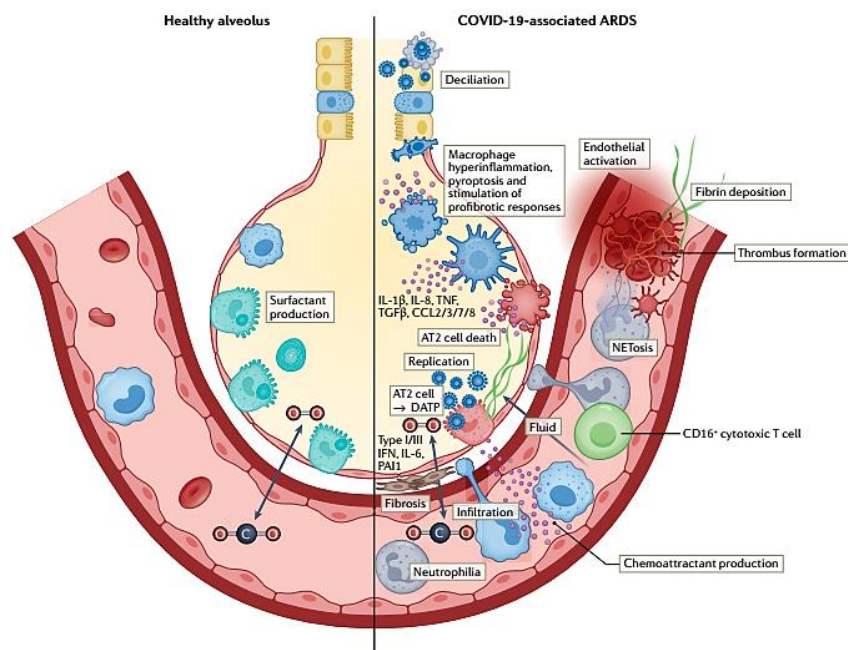


Figure 10 : Un modèle de développement du syndrome de détresse respiratoire aiguë associé à la COVID-19.^[74]

11.Symptômes :

Les symptômes les plus courants qui ont été diagnostiqués chez les patients positifs au COVID-19 sont la fièvre, la toux sèche, la dyspnée (des signes cliniques principale)^{[75][76]} la myalgie, les maux de tête, la fatigue, ^{[76][77]} la production d'expectorations et la pneumonie. ^{[78][79]} Dans certains cas, les patients peuvent avoir des douleurs articulaires ou bien thoraciques, une congestion nasale, un écoulement nasal, un mal de gorge, une nouvelle perte de goût ou d'odeur, des tremblements répétés avec des frissons,^{[80][81]} l'essoufflement ou la difficulté à respirer, les problèmes de concentration ou de sommeil, les étourdissements, la dépression ou l'anxiété, un rythme cardiaque rapide ou violent,^[82] aggravation des symptômes après les activités physiques ou mentales, une peau pâle, grise ou bleuâtre, des lèvres ou des ongles, selon le teint de la peau, l'incapacité de se réveiller ou de rester éveillé, une nouvelle perte de goût ou d'odeur, nausées ou vomissements, et dans certains cas symptômes gastro-intestinaux (GI) (diarrhée) en raison de l'excrétion du virus. Ces symptômes sont habituellement légers et commencent graduellement.^{[83] [84]} ^[85] Certaines personnes (asymptomatiques) deviennent infectées mais ne développent aucun symptôme et ne se sentent pas malades. ^[86]

D'autre part, l'omicron est moins susceptible de causer une maladie grave, comme la pneumonie, qui peut nécessiter une hospitalisation, mais il présente un taux de propagation plus élevé, avec certaines preuves que moins de personnes perdent leur sens du goût et de l'odorat. ^[87,89]

On peut résumer ces symptômes selon le niveau de gravité de la maladie :

1. **Maladie bénigne** : environ 81% des cas se sentent mal avec les voies respiratoires supérieures et bénigne/non bénignes, bénigne fièvre, maux de gorge, congestion nasale, malaise et maux de tête.
2. **Maladie grave** : ces patients souffrent de troubles respiratoires, tels que la dyspnée, tachypnée avec un débit respiratoire 30/min, saturation en oxygène du sang (SpO2) 93 %, Inflexion pulmonaire > 50 % dans les 24 à 48 heures.
3. **Maladie critique** : les patients qui souffrent du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) peuvent être suivis d'une septicémie choc et dysfonctionnement multiple des organes, troubles de la coagulation, et même la mort ^{[90] [91]}

La figure 11 présente la répartition des cas positifs au COVID-19 entre enfants et adultes. Elle représente des données quantitatives telles que des pourcentages ou des proportions, facilitant ainsi la visualisation rapide de la prévalence relative des symptômes du virus chez les enfants et les adultes. Cette représentation graphique résume les résultats des examens et offre les informations essentielles sur la prévalence de la maladie chez ces deux groupes d'âge.^[92]

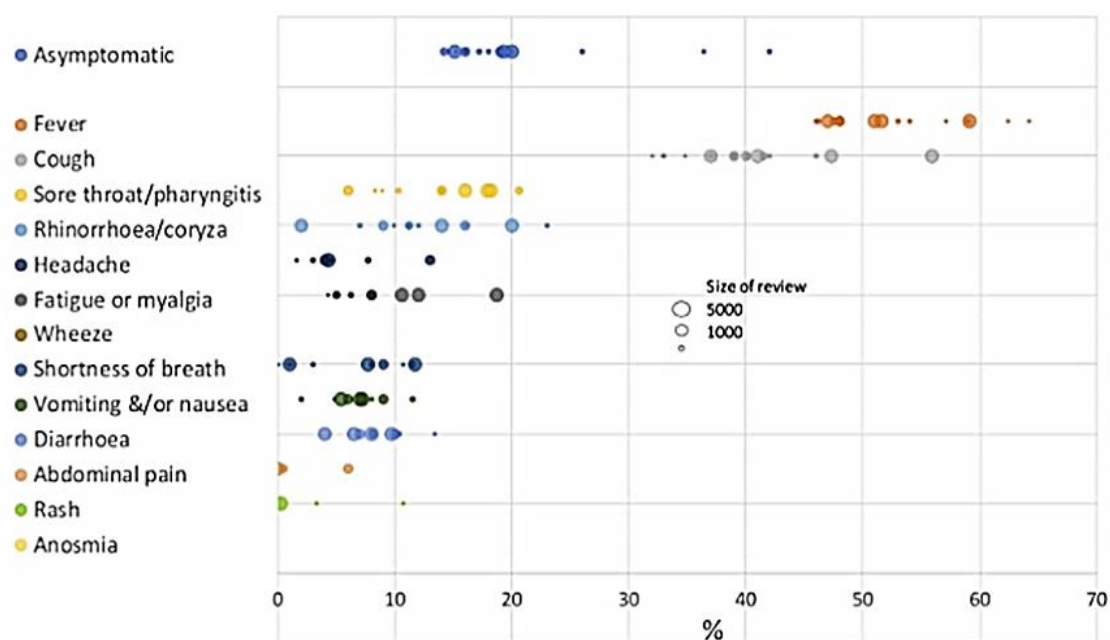


Figure 11 : Proportion d'enfants et des adultes présentant des symptômes et des signes de COVID-19 dans l'ensemble des examens.^[93]

12. Facteur de risque :

Le virus responsable de la maladie COVID-19, fait référence aux caractéristiques ou aux conditions qui augmentent la probabilité qu'une personne contracte ou développe des complications graves liées à l'infection. Certains des principaux facteurs de risque identifiés pour la COVID-19 comprennent :

1. **Âge avancé** : Les personnes âgées, en particulier celles de plus de 65 ans, présentent un risque plus élevé de complications graves et de décès dus à la COVID-19 (Figure 12).^[94]

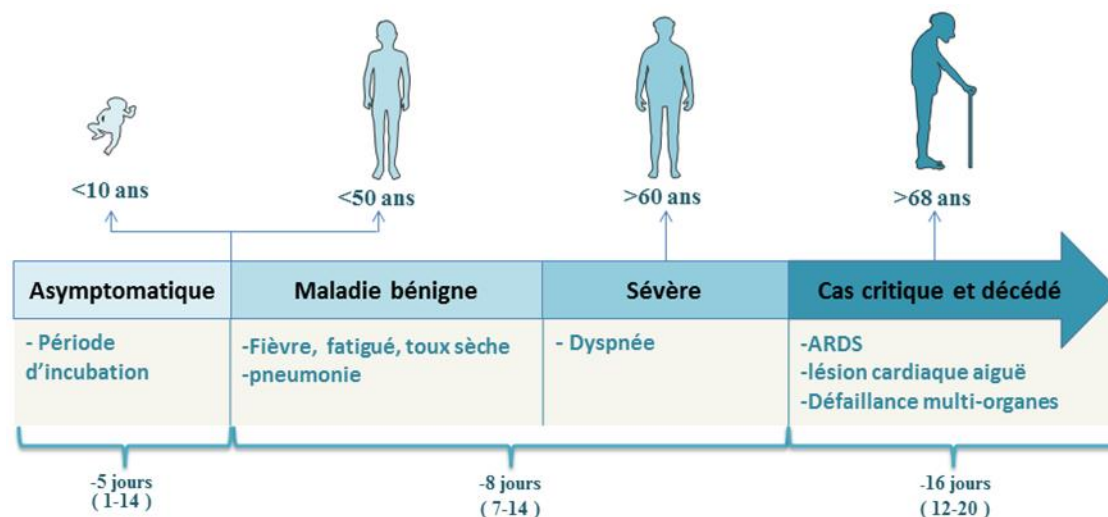


Figure 12: L'âge comme facteur de risque^[95]

2. Problèmes de santé sous-jacents : Des affections médicales préexistantes telles que les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques, le diabète, l'obésité, l'hypertension artérielle et les maladies rénales sont associées à un risque accru de complications graves de la COVID-19.

3. Système immunitaire affaibli: Les personnes ayant un système immunitaire affaibli, que ce soit en raison d'une maladie ou d'un traitement médical (par exemple, les patients atteints de cancer sous chimiothérapie), sont plus vulnérables à des formes graves de la maladie. ^[96, 97, 98]

4. Exposition professionnelle: Certains groupes professionnels, tels que les travailleurs de la santé, les premiers intervenants et les personnes en contact étroit avec des cas confirmés de COVID-19, peuvent présenter un risque plus élevé en raison de leur exposition fréquente au virus.

5. Facteurs socioéconomiques: Des conditions socioéconomiques défavorables, telles que la pauvreté, l'accès limité aux soins de santé et les environnements de vie surpeuplés, peuvent augmenter le risque d'infection et de complications liées à la COVID-19. ^[99]

Il est important de noter que même les personnes sans facteurs de risque spécifiques peuvent contracter la COVID-19 et développer des symptômes graves. La combinaison de plusieurs facteurs de risque peut également augmenter le niveau de vulnérabilité. Il est donc essentiel de prendre des mesures préventives telles que la vaccination. ^[100]

13. Diagnostique

En raison de l'émergence du Sars-CoV-2 et de la pandémie mondiale qui en a résulté, de nombreux tests diagnostiques ont été développés et commercialisés rapidement. La méthode de référence pour le diagnostic et le dépistage de l'infection à Sars-CoV-2 est la RT-PCR sur prélèvement rhino-pharyngé. Cependant, les tests développés présentent une grande variabilité en termes de sensibilité et de délai de rendu des résultats. ^[101]

Pour dépister le coronavirus SARS-COV-2, il existe trois méthodes de dépistage dont les principes et les buts diffèrent

13.1. Test antigénique

C'est une technique appelée "RT-PCR" (Réaction en Chaîne par Polymérase avec Transcription Inverse). C'est un test virologique moins sensibles, mais ils offrent l'avantage d'être plus simples et plus rapides à mettre en œuvre également appelé test moléculaire, utilisé ici pour révéler la présence de matériel génétique viral dans des échantillons prélevés par des professionnels de santé du nez ou de la gorge des patients (des techniques utilisant des échantillons de "salive" sont également possibles), en transcrivant l'ARN viral en ADN, puis en ciblant l'ADN pour l'amplifier et le répliquer jusqu'à ce qu'il puisse être détecté par les détecteurs. Ce test est utilisé pour déterminer si une personne est porteuse du virus au moment du test, si le patient est actuellement infecté par le virus responsable de la COVID-19, et il fournit des résultats très précis. ^[102,103] Dans les cas où des symptômes évocateurs de la Covid-19 sont présents et que le résultat de la RT-PCR est négatif, il peut être recommandé de réaliser une sérologie pour mesurer les niveaux d'IgM et d'IgG. La sérologie est également un outil pertinent pour les études épidémiologiques. ^[104] Cependant, il est important de souligner que les taux d'anticorps anti-Sars-Cov-2 diminuent avec le temps, ce qui peut avoir une incidence sur les résultats des études séro-épidémiologiques. ^[105]

13.2. Test sérologique

Connu sous le nom de test "d'anticorps", qui est réalisé à partir d'échantillons de sang. Son principe repose sur la détection des anticorps circulant dans le sang des patients et fonctionne sur le principe de l'interaction de l'anticorps immobilisé sur un support et de l'anticorps présent dans l'échantillon (sang), que ce soit sur une plateforme de flux latéral ou en ELISA. Ces anticorps sont produits par les cellules

immunitaires lorsqu'elles sont infectées par le virus afin de le détruire, tels que les IgM et les IgG. Les quantités d'anticorps produites au cours des premiers jours de l'infection peuvent être insuffisantes pour la détection. [102.103]

13.3. Diagnostic radiologique

Le scanner thoracique joue un rôle pivot dans le triage des patients arrivant aux urgences, permettant de les hospitaliser en services « COVID » ou « non-COVID ». Le scanner initial doit être réalisé sans injection mais une injection est nécessaire en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, dont la prévalence pourrait être assez élevée dans cette maladie. L'atteinte scano-graphique typique de la pneumonie COVID-19 consiste en des plages de verre dépoli bilatérales, périphériques sous-pleurales, souvent postérieures et basales (**Figure 13**). Le scanner thoracique s'est rapidement imposé comme un outil diagnostique intéressant, compte tenu de la présentation souvent assez caractéristique de lésions de COVID-19.

Ni la radiographie ni l'échographie thoracique ne sont recommandées dans le dépistage ou le diagnostic du COVID-19, leurs performances apparaissant nettement inférieures à celles du scanner. [104]

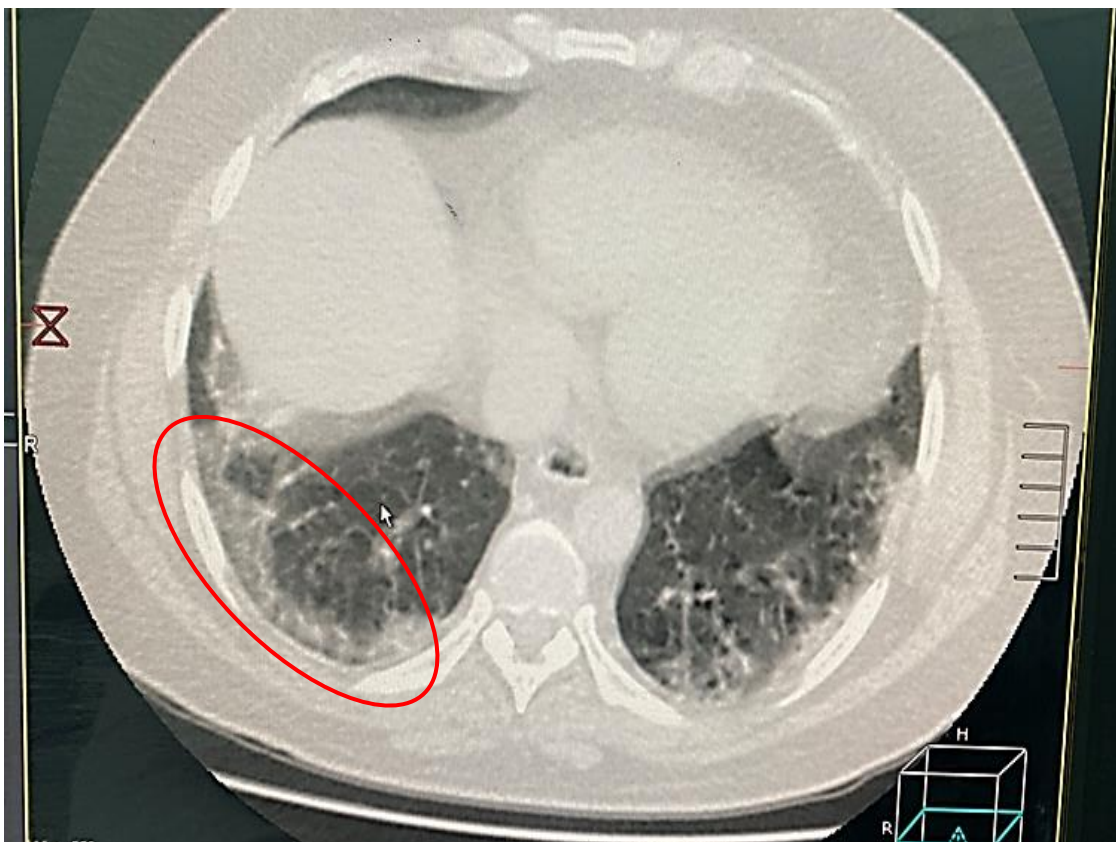


Figure 13 : Condensation en verre dépoli basales bilatérales (TDM) "Radiographie obtenue à l'hôpital de LAGHOUAT"

14. Traitement :

Le traitement du SARS a principalement été symptomatique, se concentrant sur l'oxygénothérapie. [101] À l'heure actuelle, il n'existe pas de médicaments thérapeutiques ou de vaccins efficaces pour le traitement et la prévention de la COVID-19. [102] La stratégie de traitement de la COVID-19 repose sur une approche globale qui implique l'utilisation de différents produits biochimiques pour cibler les différentes étapes du cycle de réplication du virus. Des efforts sont faits pour réguler la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection. Des composés sont utilisés pour perturber le cycle de réplication du virus en bloquant son entrée, inhibant sa réplication et supprimant son exocytose. Certains composés en entravent également le fonctionnement des protéines hôtes exploitées par le virus. [104]

Tableaux 02 : Les thérapies possibles pour traiter la COVID-19

Catégorie thérapeutique	Mécanisme d'action	Nom du médicament	Réf
Inhibition de l'entrée du SARS CoV dans la cellule.	-Inhibiteur de TMPRSS2.	-Camostat -Nafamostat	[91] [92]
	-Inhibe de la fusion du virus avec la membrane cellulaire.	-Umifenovir (Arbidol)	[93]
	-modifier la glycosylation d'ACE2 et inhibe la fixation du SARS-CoV-2.	-Chloroquine et hydroxy-chloroquine (conçu pour Malaria)	[94] [95] [96]
	-Inhibent la réplication de SARS-CoV-2.		
Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2	-inhibe la réplication du SARS-CoV-1 et MERS-CoV. -inhibé clathrine-dépendante de l'endocytose virale.	-Chlorpromazine	[97] [98]
	- inhibe la protéase Mpro (3CLpro). - inhibe les cytokines inflammatoires.	-Nelfinavir	[99]
	-inhibe la protéine Mpro (3CLpro).	-Famotidine	[99]
Inhibition de la synthèse de l'ARN viral	-inhibe la protéase Mpro (3CLpro).	Lopinavir /Ritonavir (conçu pour HIV)	[100]
	-pro-drogue d'une analogie nucléotidique inhibant l'ARN polymérase virale.	-Le Favipiravir	[101]
	-inhibe la réplication de SARS CoV 1 et de SARS CoV 2 in vitro (n'est Insuffisant).	-Le Remdesivir (conçu pour le virus Ebola).	[102] [103] [104] [105]
	-inhibe l'ARN polymérase de SARS CoV 2 mais avec une efficacité limité in vitro	-La Ribanirine	[106]

Il y a d'autres stratégies de traitement de la COVID-19 incluent l'utilisation d'anti-inflammatoires tels que : Interféron bêta-1b, Inhibiteur kinase JAK, [93] anticorps thérapeutiques, [102] plasma de convalescence, [103] glucocorticoïdes [104] mais tous ces traitements sont utilisés seulement dans les essais cliniques graves. [105]

15. Prévention

Le principe général des vaccins contre la COVID-19 est de permettre au système immunitaire de déclencher une réponse immune spécifique lymphocytaire et humorale contre le SARS-CoV-2. Différentes techniques vaccinales, ou plateformes vaccinales, ont été utilisées pour le développement des vaccins contre le SARS-CoV-2. Les principaux candidats vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2 sont de 4 types :

- les vaccins à acides nucléiques : ADN ou ARN ;
- les vaccins viraux entiers : vivants atténués ou inactivés ;
- les vaccins à vecteurs viraux : réplicatifs ou non ;
- les vaccins protéiques : sous-unités protéiques ou pseudoparticules virales^[104]

Tableau 03 : Nombre totale des personnes vaccinées à la région de Laghouat.

Type de vaccin	Nombre totale des personnes vaccinées			Totale
	1 ^{er} dose	2 ^{ème} dose	3 ^{ème} dose	
Astra Zeneca	6676	4818	646	12140
Sinopharm	2017	1069	0	3086
Sinovac	43305	28908	1505	73718
Janssen	1856	0	1339	3195
Sputnik V	633	442	0	1075
Totale	54487	35237	3490	93214

Les plantes médicinales sont utilisées depuis l'antiquité, pour soulager et guérir les maladies humaines. En fait, leurs propriétés thérapeutiques sont dues à la présence de centaines et des milliers de composés naturels bioactifs appelés: les métabolites secondaires. Ces derniers sont par la suite accumulés dans différents organes et parfois dans des cellules spécialisées de la plante. Ces métabolites représentent un effet important pour soigner différentes affections tels que les affections respiratoires, grâce aux effets : assainissant ; antiseptique ; antioxydant...etc parmi ces plantes *Artemisia campestris* qui était utilisé à l'époque pour traiter la rhume causé par rhinovirus ou les coronavirus. ^[105]

1- Généralités :

Les plantes médicinales sont un cadeau de la nature pour les êtres humains, pour les aider à mener une vie saine exempte de maladies.^[106] Elles ont toujours fait partie de la vie quotidienne de l'homme, puisqu'il s'en sert pour se nourrir, se soigner et parfois dans ces rites religieux ^[107]. L'étude de la chimie de la plante est toujours d'actualité vu que le règne végétal représente une source importante d'une immense variété de molécules bioactives ^[108].

Le genre *Artemisia* fait partie de la famille des Astéracées, qui est l'une des familles les plus répandues et étudiées. Il est composé d'un nombre variable d'espèces, pouvant atteindre jusqu'à 400 espèces ^[109-110]. Il a été rapporté que *l'Artemisia campestris* L. avait divers métabolites secondaires tels que : les flavonoïdes, les acides cafféoyl-quiniques, les coumarines et les huiles essentielles.^[110]

Parmi les plantes médicinales qui constituent le couvert végétal, se trouve le genre *Artemisia*, ce dernier est largement distribué surtout dans les régions semi arides. De nombreuses espèces de ce genre sont utilisées en médecine traditionnelle parce qu'elles renferment plusieurs molécules douées d'activités thérapeutiques, parmi les espèces les plus connues se trouve *Artemisiacampestris* ^[111]

2- Classification de plante

La plante *Artemisia campestris* est classée comme suit (tableau 04)^[112] :

Tableaux 04 : Classification d'*Artemisia campestris*

Règne	Plantae
Sous règne	Tracheobionta
Embranchement	Spermatophyta
Sous embranchement	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous classe	Asteridae
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Sous famille	Asteroideae
Tribu	Anthemideae
Sous Tribu	Artemisiinae
Genre	Artemisia
Espèce	<i>Artemisia campestris</i> L.

Figure 14 : Photo de la plante *Artemisia campestris* L. [112]

3- Description botanique

Artemisia campestris L. est un arbuste aromatique bisannuel. C'est une herbacée vivace de courte durée. Elle produit une rosette de feuilles basales pinnatifides ou bipinnatifides avec des lobes étroits et linéaires [113]. Au cours de la deuxième année et plus, la plante s'élève pour atteindre une hauteur de 1½ à 3½ pieds, tandis que la rosette de feuilles basales se dessèche. Les tiges sont de couleur vert clair à rouge foncé avec des extrémités tomenteuses [114]

Cette plante herbacée vivace est de 30 à 150 cm d'hauteur [115]. Elle produit de petits capitules étroits, mesurant de 1 à 1,5 mm, de forme ovale ou conique. L'involucre est sec et translucide, contenant quelques fleurs jaunes bordées de rouge (maximum 8 fleurs) avec des poils blancs à bruns. Les feuilles d'*Artemisia campestris* L sont lisses, de couleur vert foncé. Les feuilles inférieures sont divisées deux fois, tandis que les feuilles supérieures sont divisées une fois. Les feuilles basales sont pétiolées et auriculées. Les tiges sont ligneuses à la base et striées [116-117].

4- Nom vernaculaires شايح حقلي

- ❖ **En Arabe, Berbère:** Tguft, Taguq, Degoufet, Tadjuq, Tedjok, Allal, Hellala, Tamemmayt, ام النفساء, الشايح لخرسي [112][115]
- ❖ **En Français :** Armoise champêtre, Armoise des champs [112]
- ❖ **En Anglais :** Field sagewort, Field wormwood, Sand wormwood [112]

5- Répartition géographique

L'*Artemisia campestris* est largement distribuée mais elle est plus commune dans le centre et l'Est des États-Unis et à l'ouest originaire d'Eurasie. Elle se produit parfois dans les Etats de la côte de l'Atlantique (**Figure 14**). [118] [119] [120]

La plante *Artemisia campestris* L. est principalement présente dans les régions arides des pays d'Afrique du Nord, tels que le Maroc [115], la Tunisie [121] et la Libye [122] et en Algérie, elle est très répandue et abondante dans les régions steppiques et sahariennes. Sa détermination est très connue des populations, car elle est vivace et d'une odeur aromatique très caractéristique. C'est une plante des Hauts-Plateaux, d'origine méditerranéenne, absente du Sahara septentrional, fréquente au Hoggar, plus rare au Tassili. [123]

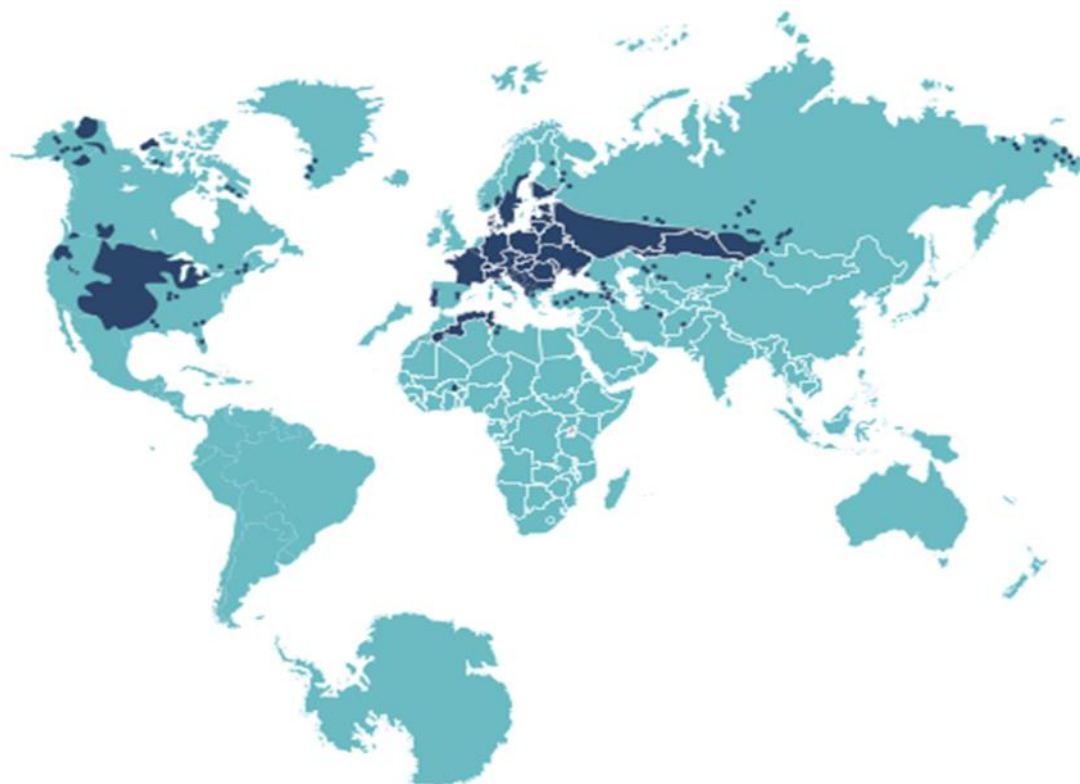


Figure 14 : la répartition géographique de la plante *Artemisia campestris* à l'aide de serveur : medical art servier 9.12.17 (<https://smart.servier.com/>). [112][118] [119] [120][121]

6- Composition chimique de plante

Selon la bibliographie, le genre *Artemisia* est connu pour sa richesse en métabolites secondaires, tels que les flavonoïdes, les huiles essentielles, les stérols, les acétylènes et les saponines. [110] [115]

Tableau 05 : Les métabolites secondaire d'*Artemisia campestris*.

Métabolites secondaires	Molécule identifiée	Réf
Composé phénolique	Flavonoïdes (flavones, flavanone, flavonol),	[110]
	Dérivé d'acide hydroxycinnamique, les acides cafféoylquinique, les coumarines, Acétophénone, Dihydroflavonol	[112]
Alcaloïdes	ND	[110]
Huiles essentielles	Monoterpènes, sesquiterpènes	[124]

ND : non défini

La composition chimique des huiles essentielle varie selon le chimiotype considéré, également selon les conditions géographiques et climatiques, et selon la phase de développement de plante. [126]

Les composés des huiles essentielles les plus abondants chez la plante *Artemisiacampestris*

Tableau 06 : les composés majoritaires de l'huile essentiel d'*Artemisia campestris* dans trois pays.

Pays	Composé majoritaires	réf
Algeria	β -pinene (20.75%), Limonene (10.46%), γ -terpinene (10.18%).	[125]
Morocco	α -pinene (23–29.2%), spathulenol (15.8–29.2%)	[115]
Tunisia	β -pinene (34.2%) limonene (8.2%), germacrene D (7.3%), γ -terpinene (6.1%), β -myrcene (6.0%), α -pinene (5.3%),	[127]

7- Utilisation traditionnelle de la plante

Artemisia Campestris possède de nombreuses utilisations traditionnelles. La partie aérienne est utilisée dans le traitement de brûlures, de la diarrhée, les morsures de serpent, les piqures de scorpions, l'eczéma, la gastroentérite, la dysenterie, le rhumatisme, et elle est également utilisée pour traiter les infections urinaires, la fièvre,

la toux et les problèmes menstruels. ^[128]D'autre part, les fébrifuge, vermifuge, les troubles digestifs. ^[129]

Les fleurs d'*Artemisia Campestris* L ont été utilisées comme hypoglycémique, cholagogue, cholérétique, dépuratif, anti lithiasique, comme traitement de l'obésité et aussi pour diminuer le taux de cholestérol. ^[110]

Cette plante est aussi utilisée pour traiter les problèmes digestifs, respiratoires, métaboliques et allergiques ^{[130][131]}, ainsi que les problèmes cutanés. ^[132]

8- Activité biologique d'*Artemisia campestris*

Artemisia Campestris L. a de nombreuses activités biologiques, parmi lesquelles on cite : activité antihypertenseur, ^[133] antidiabétique, ^[134] anti-venin, ^[135] cicatrisation des plaies, ^[135] anti-inflammatoire, ^[136] anti leishmaniose, ^[137] hépato-protecteur, ^[138] et effets protecteurs pour les reins, ^{[139][140]} anti tumorale ^{[141][142]} activités antioxydants et activité antibactérienne. ^[143]

1. Docking moléculaire :

Le docking moléculaire ou l'amarrage moléculaire est une méthode informatique représentant une solution complémentaire aux méthodes expérimentales. Généralement le docking réalisée entre une petite molécule (**ligand**) et une macromolécule (**cible**) d'une structure déterminée expérimentalement, soit par la cristallographie aux rayons X (X-ray) ou par la résonance magnétique nucléaire (RMN). Cette méthode est utilisée pour générer des modèles permettant de prédire le mode d'interaction entre deux molécules à partir de leurs coordonnées atomique et les structures tridimensionnelles des molécules. [144,145] Il est plus utilisé dans le domaine d'industrie pharmaceutique dans le but de développement des médicaments et des biomolécules, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation d'une des méthodes expérimentales. [146]

2. Etapes typiques du Docking moléculaire :

La méthode de Docking moléculaire consiste à faire interagir un ligand avec le récepteur généralement de nature protéique. Cette technique comprend quatre étapes principales :

2.1. Détermination des structures

Cette étape est réalisée pour déterminer les structures moléculaires misent en jeu (récepteur, ligand). La majorité des structures protéiques sont disponible via la Protéine Data Bank, les structures protéiques sont obtenues par trois méthodes connue : la résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique et la cristallographie par rayons X. [147,148]

2.2. Préparation des structures

Après l'identification des structures, la préparation est suivie par quelque étapes tel que :

- Dans le cas de la simulation en l'absence de l'eau, il faut supprimer les molécules d'eau.
- Vérification des parties manquantes et qui sont proche du site actif connu, dans la chaîne polypeptidique étudiée.
- Vérification de l'existence des chaînes latérales qui sont à modéliser.
- Vérification du clash stérique après l'ajout des atomes d'hydrogènes manquants sur la protéine et le ligand.
- Vérification de la protonation des histidines en contact avec le ligand

- Une fois ces étapes sont validées on pourra compléter par les groupements amides manquants sur les résidus comme les glutamines ou l'asparagine.^[149]

2.3. Docking moléculaire :

L'étape de docking est une méthode qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable.^[150] Le docking se fait généralement en trois étapes :

- 1- Avant docking : représentation de site de liaison du récepteur et du ligand.
- 2- Pendant le docking : Echantillonnage de l'espace des configurations du complexe ligand- récepteur.
- 3- Pendant docking et scoring : évaluation des interactions ligand-récepteur et visualisation des interactions.^[149]

2.4. Prédiction et évaluation :

L'étape de prédiction et d'évaluation permet la mise au point des modes d'interactions potentiels, par l'utilisation des paramètres suivants :

- **Algorithme de docking** : capable de générer les modes de liaison attendus pour des ligands.
- **Fonctions de score** : est une donnée numérique utile pour quantifier le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur.
- **Interaction protéine-ligand.** ^[149]

3. Les logiciels de Docking

Actuellement la méthode de Docking moléculaire est très réputée ce qui a conduit à la prolifération de centaines logiciels et programmes commerciaux et non commerciaux. Les plus courant de nos jours sont : Auto dock, GOLD, FlexX, surflex et fred et beaucoup d'autres logiciels (**Tableau 07**) :

Tableau 07 : liste de quelque outil logiciel pour le Docking et leurs algorithmes [151]

	Outils logiciels.	Algorithmes	Terme de score	Les avantages
1	Glide (Grid-based Ligand Docking with Energetics)	Monte Carlo	Glide score	Découverte de leads et optimisation de leads.
2	AutoDock	Algorithme génétique lamarckien.	Fonction d'énergie libre empirique	Adaptabilité aux entrées définies par l'utilisateur.
3	GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking)	Algorithme génétique	GoldScore, ChemScore, ASP (Astex Statistical Potential), CHEMPLP (Piecewise Linear Potential), User defined	Permet un chevauchement atomique entre la protéine et le ligand.
4	Surflex	Surflex-Dock search algorithm	La fonction de score de Bohm.	Niveau de précision élevé en étendant les champs de force
5	FlexX	Reconstruction incrémentale	Fonction de score de Bohm modifiée	Fournit un grand nombre de conformation
6	ICM (InternalCoordinate Modelling)	Minimisation par Monte Carlo	Virtual library screening scoring Function	Permet la flexibilité des chaînes latérales pour trouver un arrangement parallèle de deux hélices rigides.
7	MVD (Molegro Virtual Docker)	Algorithme évolutionnaire	MolDock score	Niveau de précision élevé dans la prédiction du mode de liaison
8	Fred (Fast Rigid Exhaustive Docking)	Algorithme de recherche exhaustive	Fonction de score gaussienne	Approche non stochastique pour examiner toutes les poses possibles dans le site actif de la protéine

4. Interaction protéine-ligand

L'interaction Protéine-Ligand joue un rôle essentiel dans la plupart des processus biologiques tels que la transduction du signal, la régulation cellulaire, la réponse immunitaire et Pour comprendre les mécanismes de régulation biologique, on peut y avoir des variations dans les structures des complexes protéine-ligand en raison des différentes méthodes de Docking utilisées [152]

L'interaction protéine-ligand influencée par les forces vitale suivants : les interactions de van der Waals, les liaisons hydrogène, les interactions électrostatiques et les interactions hydrophobes. Outre ces forces, d'autres interactions telles que les interactions cation- π , les interactions π - π , etc., jouent également un rôle dans la liaison entre la protéine et le ligand. [153]

MATERIELS ET METHODES

6. Les bases de données, logiciels et les serveurs Web

6.1. Bases de données

6.1.1. RCSB Protein Data Bank

La Banque de données des protéines (PDB) est un référentiel en ligne largement reconnu et utilisé, accessible sur www.rcsb.org/pdb/. Elle offre une collection exhaustive de structures tridimensionnelles 3D expérimentalement déterminées de macromolécules biologiques telles que les protéines, les acides nucléiques et les assemblages complexes. La PDB fournit des informations détaillées sur les attributs structuraux et fonctionnels, ainsi que sur les interactions, des molécules biologiques. C'est une ressource précieuse pour les chercheurs et les scientifiques.^[154]

6.1.2. Pubchem

Pubchem est une base de données publique de molécules chimiques et d'informations associées, gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI). Elle regroupe plus de 220 millions de substances chimiques uniques, comprenant des petites molécules, des peptides et des produits naturels. Le serveur de Pubchem offre aux utilisateurs une gamme d'outils et de ressources pour accéder et analyser les données chimiques, y compris des outils de visualisation et d'évaluation de similarité moléculaire. Ce chemobank peut être consulté gratuitement via une interface utilisateur basée sur le Web : pubchem.ncbi.nlm.nih.gov^{[155] [156]}

6.2. Logiciels

6.2.1. MOE

MOE (Molecular Operating Environment) est un logiciel puissant de modélisation moléculaire et de découverte de médicaments utilisé dans la recherche pharmaceutique. Il offre des outils avancés pour la conception, la simulation et l'analyse des molécules, avec une large gamme d'applications dans la chimie et la pharmacologie.^[157]

6.2.2. Avogadro

Avogadro est un logiciel de modélisation moléculaire qui permet de visualiser, construire et analyser des structures moléculaires en 3D. Il offre des outils avancés pour la visualisation, la manipulation et l'analyse des molécules, Dans cette étude, le

logiciel Avogadro (Version 1.2.0) a été utilisé pour la préparation des ligands et pour minimiser l'énergie des protéines.^[157]

6.2.3. Discovery Studio

Discovery Studio est une suite logicielle complète pour la modélisation moléculaire et la simulation, conçue pour soutenir la découverte de médicaments et la recherche en science des matériaux. Il s'agit d'un outil largement utilisé dans le domaine de la conception de médicaments in silico, permettant aux chercheurs de prédire le comportement et les propriétés des molécules et des matériaux, ainsi que de visualiser et d'analyser leurs structures et leurs interactions, ce qui en fait un outil puissant pour accélérer le processus de découverte de médicaments. Dans cette étude, le logiciel Discovery Studio version 2021 a été utilisé pour la préparation des protéines.^[157]

6.2.4. Chemdraw

Chemdraw (version 16.0.0.82) est un logiciel très réputé et largement utilisé dans la création et l'édition de structures chimiques. Il dispose d'une interface conviviale et offre une gamme complète d'outils de dessin et d'édition. Ce logiciel facilite la création de structures chimiques en deux dimensions (2D) et permet même de personnaliser les couleurs des éléments spécifiques tels que l'oxygène et l'azote. De plus, Chemdraw propose des options pratiques pour exporter et enregistrer les dessins dans différents.^[156]

7. Préparation des paramètres d'amarrage moléculaires

Les méthodes de Docking moléculaire sont les meilleurs outils pour prédire les interactions médicamenteuses avec les macromolécules. La méthode de docking aveugle implique une recherche sur toute la surface de la macromolécule pour trouver les sites de liaison. Ainsi, des analyses de docking moléculaire aveugle de certains médicaments connus ainsi que de certains composés naturels bioactifs ont été criblées avec la protéase principale du COVID-19, la protéase M du SARS-CoV-2.

7.1. Préparation des protéines

La structure cristalline 3D des deux protéines du sars-CoV-2 :**3CLpro** (PDB ID: 6LU7, Chaîne A) (**Figure 14**) et **RBD** (PDB ID: 6M17, Chaîne B) (**Figure 15**) ont été téléchargées à partir de la base de données RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Ils sont impliqués dans la pathologie de SARS-CoV-2 et ont

été reconnus comme cibles pharmacologiques pour le développement de nouveaux médicaments antiviraux. Pour commencer, nous avons préparées les structures cristallines 3D du SARS-CoV-2 à l'aide du programme Discovery Studio software pour éliminer les molécules non protéiques, les molécules d'eau ainsi que les ligands.

Enfin, en tant que procédure fondamentale, nous avons soigneusement sélectionné le site actif des cibles afin d'optimiser l'accessibilité des ligands au site catalytique. Par la suite, le centre de la boîte de grille et les dimensions de la poche de liaison ont été déterminés en fonction des coordonnées de la grille (x, y et z).

Tableau 08 : Paramètre des cibles de SARS-CoV-2

PDB ID	Nom de protéine	Gène d'expression	Résolution (Å)	Poids moléculaire (KDa)	Nombre de chaîne	Nombre d'AA	Class d'enzyme
6LU7	3C-like protéinase	Rep1a-1b	2.16 Å	31.4 KDa	2 chaînes A et B	7,096	3.4.22.69
6M17	RDB	SLC6A19	2.90 Å	394.14	03	634	/

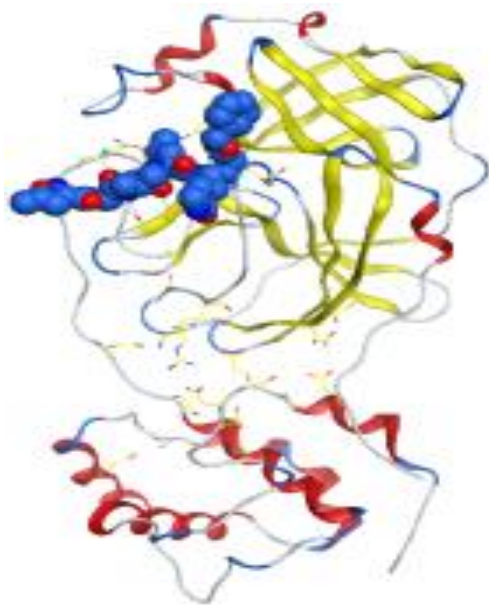


Figure 16: la structure 3D de la protéine 3CLpro **6LU7** (Chaîne A) avec le ligand (inhibiteur) N3

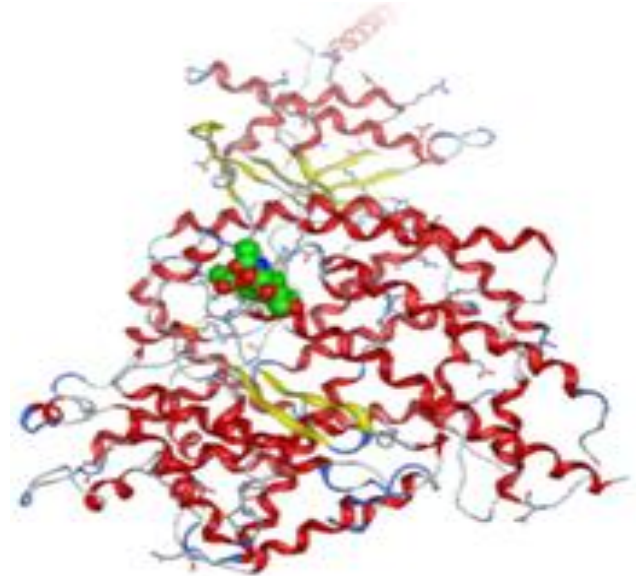


Figure 17 : la structure 3D de la protéine **RBD6M17** (chaîne B) avec le ligand (inhibiteur) NAG

7.2. Préparation de ligands

Dans cette étude, les structures 3D (format PDB) de huit dérivés d'acides quinique (**annexe01**) ont été téléchargées à partir de Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). (**Tableau 08**). Ces composés ont été analysés à l'aide du programme Avogadro (Version 1.2.0) pour ajouter les atomes d'hydrogènes et diminuer leur énergie (champs de force : UFF).

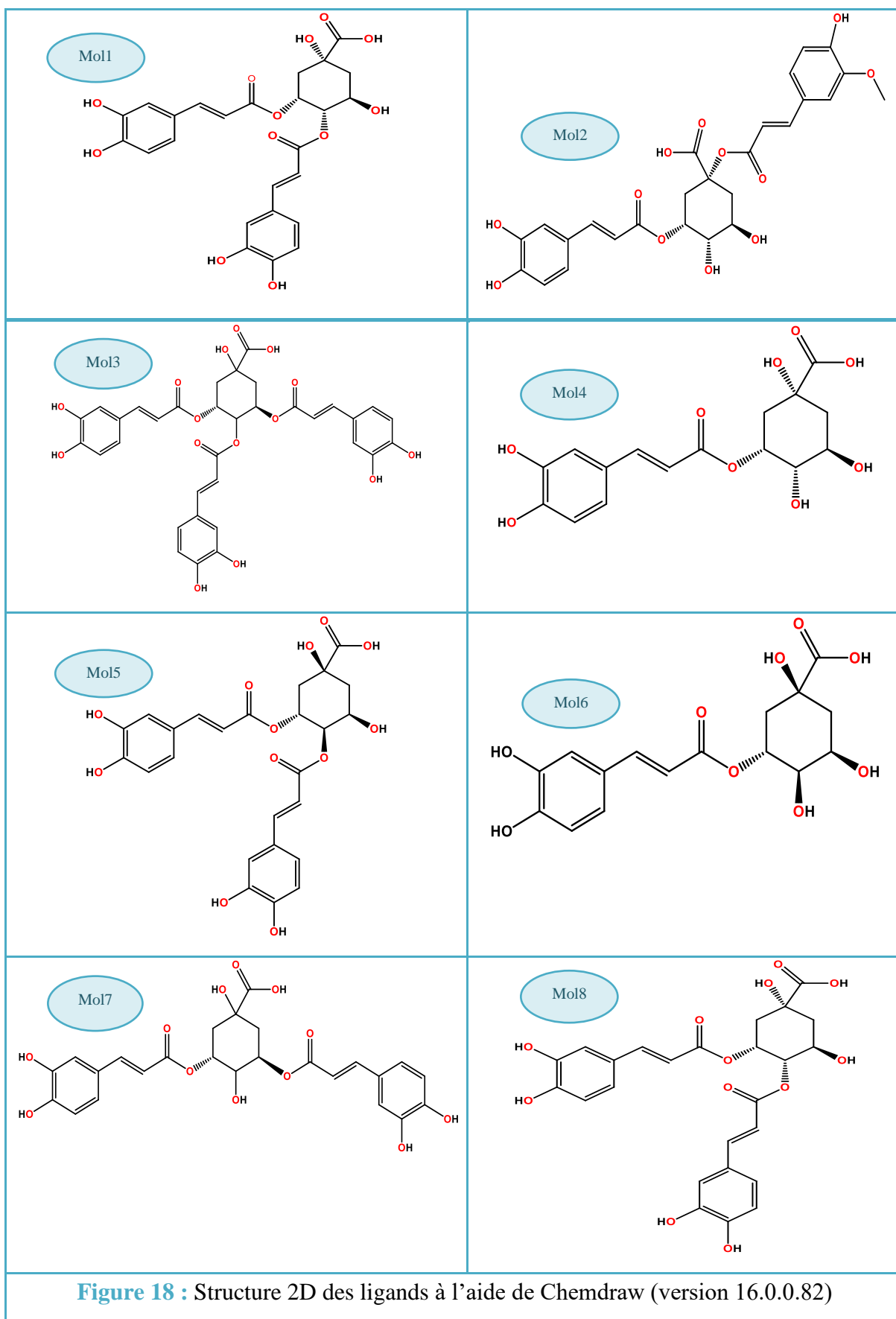
Les huit composés sont identifiés par des codes pour faciliter leur discussion et leur référencement dans les sections ultérieures de cette étude.

Les structures 2D des huit composés cliniques ont été extrait au format SDF de la base de données Pubchem et Discovery studio visualiser 2021 a été utilisé pour les convertir en type pdbQt a été effectuée pour permettre le chargement du fichier dans MOE 2018 pour l'amarrage moléculaire simulation.

Tableau 09 : Paramètre des ligands

Source des ligands	IUPAC	Nom du composé	PubChem CID	Classe	Poids moléculaire (g/mol)
Plante <i>Artemisia campestris</i>	(1 R ,3 R ,4 S ,5 R)-3,4-bis [(E)-3-(3,4-dihydroxyphényl)prop-2-énoyl]oxy]-1,5-dihydroxycyclohexane-1 -acide carboxylique	Acide 4,5-Dicaffeoylquinique (mol1)	6474309	Des acides caféoyl-quiniques	516.4
	(1 R ,3 R ,4 S ,5 R)-3-[(E)-3-(3,4-dihydroxyphényl) prop-2-énoyl]oxy-4,5-dihydroxy-1-[(E) Acide -3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énoyl]oxycyclohexane-1-carboxylique	Acide 1_Feruloyl_5_caffeoylquinique (mol2)	131753173		530.5
	(3R, 5R)-3, 4,5-tris[(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-enoyl]oxy]-1-hydroxycyclohexane-1-carboxylic acid	Acide 3_4_5_Tricaffeoylquinique (mol3)	6440783		678.6
	Acide (1 R ,3 R ,4 S ,5 R)-3-[(E)-3-(3,4-dihydroxyphényl)prop-2-énoyl]oxy-1, 4,5-trihydroxycyclohexane-1-carboxylique	Acide 5_O_Caffeoylquinique (mol4)	5280633		354.31
	(1 S ,3 R ,4 R ,5 R)-3,4-bis [(E)-3-(3,4-dihydroxyphényl)prop-2-énoyl]oxy]-1,5-dihydroxycyclohexane-1 -acide carboxylique	Acide 3,4_dicaffeoylquinique (mol5)	5281780		516.4
	Acide (1 S ,3 R ,4 R ,5 R)-3-[(E)-3-(3,4-dihydroxyphényl)prop-2-énoyl]oxy-1,4,5-trihydroxycyclohexane-1-carboxylique	Acide 3_O_Caffeoylquinique (mol6)	1794427		354.31
	Acide (3 R ,5 R)-3,5-bis [(E)-3-(3,4-dihydroxyphényl) prop-2-énoyl] oxy]-1,4-dihydroxycyclohexane-1-carboxylique	Acide 3,5-dicaffeoylquinique (mol7)	6474310		516.4
	(1 R ,3 R ,4 S ,5 R)-4-[(E)-3-(3,4-dihydroxyphényl) prop-2-énoyl]oxy-1,3-dihydroxy-5-[(E) Acide -3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl) prop-2-énoyl] oxycyclohexane-1-carboxylique	Acide 3_Feruloyl_4_caffeoylquinique (mol8)	91617958		530.5

IUPAC: international Union of Pure and Applied Chemistry. /CID: Compound ID.



7.3. Docking moléculaire

Le programme MOE a été utilisé pour réaliser l'amarrage moléculaire et prédire le mode de liaison de huit dérivée d'acide quinique d'*Artemisia campestris* avec la protéase principale du covid-19 (PDB ID: 6LU7) et RBD (PDB ID: 6M17).

Huit pistes d'amarrage ont été définies pour le processus de liaison. Le logiciel MOE utilise des boîtes rectangulaires pour représenter les sites de liaison, et le centre de chaque boîte a été spécifié et visualisé à l'aide de MOE. Un total de dix (10) conformations ont été obtenues pour chaque ligand et enzyme. Les conformations privilégiées étaient celles présentant la plus faible énergie de liaison et le plus faible RMSD (Root Mean Square Deviation) dans le site actif, tout en respectant la règle de Lipinski.

Les résultats d'amarrage ainsi générés ont ensuite été chargés directement dans le logiciel Discovery Studio Visualiser 2021 afin d'étudier les différents modes de liaison possibles entre les composés et les deux enzymes du Covid-19.

8. Paramètres ADMET

Pour évaluer la prédiction de la similitude avec les médicaments de nos dérivés, nous avons utilisé des outils ADMET afin d'examiner leurs effets sur le corps humain. ADME/Tox fait référence au processus d'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme, de l'excrétion et de la toxicité des médicaments. Cela offre une évaluation des capacités pharmacologiques et toxicologiques, et cela est devenu une méthodologie appropriée pour l'utilisation dans les processus de développement et de découverte de médicaments in silico. Cela joue également un rôle important dans le succès des candidats médicamenteux, notamment aux stades précliniques. Les outils utilisés: Pre-ADMET v2.0 (preadmet.webservice.bmdrc.org) sont disponibles en accès libre. Les SMILES canoniques des huit ligands obtenus à partir de la base de données PubChem ont été insérés dans les serveurs en ligne, et le profil ADMET a été choisi en fonction des paramètres les plus couramment utilisés. [158]

La règle de Lipinski des cinq permet de déterminer la potentialité d'administration orale d'un composé chimique ayant des propriétés médicinales chez les humains. [159]

Selon cette règle, un composé est considéré comme approprié pour l'administration orale s'il satisfait au moins trois (3) des quatre (4) critères suivants :

- Il a une masse moléculaire maximale de 500 g/mol.

- Son coefficient de partage (logP) ou lipophilicité est ≤ 5 .
- Le nombre de donneurs de liaison hydrogène est limité à ≤ 5 .
- Le nombre d'accepteurs de liaison hydrogène est limité à ≤ 10 .

L'Absorption est le processus de déplacement d'un médicament d'un site d'administration extravasculaire vers la circulation systémique afin d'atteindre son site d'action. ^[160]Ce processus est en réalité très complexe et dépend de nombreux paramètres, notamment des propriétés physicochimiques du médicament, et il implique trois paramètres importants tels que :

- **La perméabilité cellulaire caco-2 (nm/sec):** il s'agit d'une lignée cellulaire épithéliale de carcinome colorectal humain utilisée pour prédire l'absorption intestinale et l'efflux des médicaments chez l'homme. ^[161]
- **L'absorption intestinale chez l'homme (HIA %):** un indicateur important de l'absorption intestinale des médicaments administrés par voie orale. Elle est généralement quantifiée comme une partie du médicament qui atteint la veine porte ($HIA = D\text{-sang} / D\text{-oral}$). Ici, D-sang représente la quantité d'une substance qui a atteint la veine porte, tandis que D-oral correspond à la quantité totale de substance administrée par voie orale. ^[161]
- **Lipophilicité du composé:** ce paramètre est associé à la perméabilité d'un médicament à travers les membranes biologiques. Les composés ayant une faible lipophilicité peuvent présenter une perméabilité réduite, tandis que les composés hautement hydrophiles sont généralement incapables de se diffuser passivement à travers ces membranes. ^[160]

La distribution fait référence au déplacement réversible d'un médicament d'un endroit à un autre à l'intérieur du corps humain, impliquant généralement une diffusion à travers la circulation sanguine vers différents tissus ^[160]. Ce processus est influencé par trois paramètres importants :

- **La pénétration de la barrière hémato-encéphalique (Cerveau/Sang) :** il s'agit d'une barrière spécialisée formée par des cellules endothéliales qui régulent étroitement le passage de petites molécules et d'eau dans le cerveau, tout en empêchant les molécules plus volumineuses d'entrer dans le système nerveux central (SNC) ¹²⁸. Ce paramètre est représenté par le rapport de la concentration du médicament dans le cerveau (Cerveau) à la concentration du médicament dans le sang (Sang) ¹²⁹, $\log BB = \log (Sang/Cerveau)$.

- **La perméabilité cutanée (logK_p, cm/heure)** : ce paramètre est lié à l'étude de la pénétration des médicaments à travers la barrière cutanée. [161]

- **La liaison aux protéines plasmatiques (%)** : cela représente le pourcentage d'un médicament qui se lie aux protéines plasmatiques, ce qui peut influencer à la fois la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. Ce paramètre est utilisé pour estimer les interactions médicamenteuses. [161]

Le métabolisme des médicaments implique un processus complexe de biotransformation, où les médicaments sont modifiés structurellement par diverses enzymes, contribuant de manière significative au développement et à la sécurité des médicaments [162]

- Enzymes du cytochrome P450 (CYP450) : Ces enzymes se trouvent principalement dans le réticulum endoplasmique lisse et les mitochondries des hépatocytes et des intestins. [163] Elles sont responsables de la métabolisation d'environ 80 % des xénobiotiques par oxydation [164]. L'inhibition des enzymes du CYP450 par les ligands étudiés peut entraîner une toxicité ou une diminution de l'efficacité thérapeutique des médicaments [165]

L'excrétion fait référence au processus d'élimination des composés du corps afin de prévenir leur accumulation et leur toxicité potentielle. Il est crucial de s'assurer que les composés administrés ainsi que leurs métabolites sont efficacement excrétés par les voies rénales (urine), fécales et sudoripares [166]

- **Clairance totale (CL_{tot.}) (mL/min/kg)** : Ce paramètre quantifie la vitesse à laquelle un médicament est éliminé de manière irréversible du corps [167]

- **Demi-vie (T_{1/2})** : Elle représente le temps nécessaire pour que la concentration d'un médicament (généralement dans le sang ou le plasma) diminue de moitié par rapport à sa valeur initiale [168]

La toxicité est un facteur essentiel dans le développement de médicaments, car la détermination et l'identification précoce de la toxicité peuvent permettre de gagner considérablement du temps et de réduire les coûts de développement [160]. Le profil de toxicité résume :

- **Le test d'Ames** : Il s'agit d'un test qui détermine la capacité d'une substance chimique ou d'un médicament à induire des mutations dans l'ADN, fournissant ainsi des informations précieuses sur son potentiel génotoxique [161]

- **HERG (canal génique apparenté à l'éther humain)** : Il s'agit d'un important canal potassique impliqué dans la régulation de la fonction cardiaque. L'inhibition de ce canal par un composé peut avoir des effets indésirables sur l'activité cardiaque ^[169]
- **Test de cancérogénicité** : Il fait référence à la capacité d'une substance chimique à causer le cancer chez les animaux ou les humains. Ce test évalue le potentiel d'un composé à induire des effets cancérogènes, généralement par des tests in vivo sur des rats et des souris ^[161]
- **Hépatotoxicité humaine** : Cet aspect se concentre sur l'évaluation de la toxicité potentielle du composé pour le foie, un organe vital impliqué dans le métabolisme et la détoxification des médicaments ^{[170] [171]}
- **DL50 (DL50 de toxicité aiguë)** : Elle représente la dose létale à laquelle 50 % d'une population de sujets d'essai (généralement des animaux) succombent à la toxicité aiguë d'un composé. Cela donne une indication de la puissance du composé et des risques potentiels aux doses élevées. ^[160]

RESULTATS ET DISCUSSION

Dans ce chapitre nous montrons les résultats de notre étude, sur les différentes interactions entre les dérivés de l'acide quinique d'*Artemisia campestris* et les deux enzymes de SARS-CoV-2 (3CL_{pro} (**6lu7**) et RBD(**6M17**)), cette étude est effectuée par la méthode de Docking moléculaire à l'aide de logiciel MOE.

1. Résultats du Docking Moléculaire

Le Docking moléculaire est une méthode qui vise à prédire les interactions entre différentes molécules, en particulier pour la fixation d'un ligand à un récepteur. Cette technique explore différentes orientations et conformations possibles pour les molécules, afin de trouver les plus favorables pour la formation du complexe, dans notre étude nous recherchons les meilleurs inhibiteurs naturels de deux enzyme (3CL_{pro} et RBD) de SARS-CoV-2.

Les résultats de l'amarrage moléculaire effectué sur les protéines : **6LU7** (3C-like protéinase) et **6M17**(RDB) de SARS-CoV-2, qui ont été réalisés à l'aide de logiciel MOE, sont représentés dans le tableau 1.

Ligands	EI (kcal/mol)	Les AA d'interactions	Liaisons hydrogène / longueur (Å)	Interactions hydrophobes
3CL pro				
Mol1	-11.18	Thr190; Gln189; Met165; Met49.	Thr190; Gln189	Met165; Met49
Mol2	-11.17	Asp187; His41; Arg188; Tyr54; Met49; Met165; Phe140; Leu141; Thr190.	Asp187; His41; Tyr54; Phe140; Thr190.	His41 ;Met49
Mol3	-10.87	Asp187; His41; Met165; Glu166; Phe140.	Asp187; His41; Phe140.	Glu166 ; His41 ; Met165
Mol4	-9.68	Thr190; Glu166; Asp187; His41; Leu167; Gln189; Pro168; Met49.	Thr190; Glu166; Asp187; His41.	His41; Met49
Mol5	-9.31	Asp187; Ser144; Asn142; Glu166; Gln192; Met49; Cys44.	Asp187; Ser144; Asn142; Glu166; Gln192; Met49.	Cys44; Met49
Mol6	-9.17	Gln192; His163; His164; Gln189; Pro168; Met165.	Gln192; His163; His164.	Thr190 ;Met165 Glu189 ;Pro168
Mol7	-8.78	His163; Cys145; Gly143; Thr24; Thr25; Thr26.	His163; Gly143; Thr24; Thr26.	Cys145
Mol8	-7.74	Glu166; Pro168; Leu167.	/	/
RBD				
Mol1	-10.65	Glu37; Asp38; Lys417; Tyr505; Gly496; Asn501.	Glu37; Asp38; Gly496; Asn501.	Tyr505
Mol2	-10.45	Ser375; Tyr508; Val503; Thr376; Val407; Arg408.	Ser375; Val503; Thr376	Tyr508 ; Val407; Arg408
Mol3	-10.19	Asn440; Asn448; Lys444; Asn450; Leu441; Arg346.	Asn440; Asn448; Lys444; Asn450.	Arg346; Leu441; Lys444
Mol7	-9.6	Leu441; Arg346; Phe347; Arg509; Tyr451; Ser349.	Phe347; Arg509; Tyr451; Ser34.	Leu441

Mol5	-8.79	Asn501; Tyr505; Tyr495; Arg403; Phe497.	Asn501	Tyr505 ; Tyr495; Arg403
Mol4	-8.53	Asn501; Asp38; Tyr505; Tyr495; Gly352; Arg403.	Asn501.	Arg403
Mol6	-8.47	Phe497; Asn501; Lys353; Arg403; Tyr453.	Asn501; Arg403; Tyr453.	Lys353
Mol8	-7.45	Tyr505; Asn501; Gln498; Gly496.	Tyr505; Asn501; Gln498; Gly496	/

Tableau10 : énergie d'interaction entre ligands et protéines.

El: Énergie d'interactions

D'après les résultats précédemment décrits on peu dire, que les dérivés de l'acide quinique ont différentes énergies d'interaction avec le 3CL_{pro} et RBD, quant à la Mol1 (**Acide 4,5-Dicaffeoylquinique**) possède une faible énergie d'interaction évalué à **-11.18** avec le 3CL_{pro}, et **-10,65** avec le RBD, d'autre part la Mol 8 (**Acide 3_Feruoyl_4_caffeoyl_quinique**) présente une forte énergie d'interaction évalué à (**-7.74**) avec le 3CL_{pro}, et **-7.45** avec le RBD.

1.1. Interaction des ligands avec le 3CL_{pro}

Les résultats obtenus montrent que les ligands forment des différentes interactions et liaison (hydrogène et hydrophobe) avec les 8 ligands que nous avons choisis.

Selon le tableau :

- L'Acide 4,5-Dicaffeoylquinique : a montré deux interactions hydrogènes avec les résidus Thr190 et Gln189 et deux autres liaisons hydrogène avec les résidus Met165et Met49.
- L'Acide 1_Feruloyl_5_caffeoylquinique : est stabilisé par sept interactions : cinq liaison hydrogènes avec les résidus **Asp187 ; His41 ; Tyr54 ; Phe140 et Thr190** et deux interactions hydrophobes avec les résidus **His41 ; Met49**.
- L'Acide 3_4_5_Tricaffeoylquinique : est stabilisé par trois interactions hydrogènes formées avec les résidus **Asp187 ; His41 ; Phe140** et trois autres formées avec les résidus **Glu166 ; His41 ; Met165**.
- L'Acide 5_O_Caffeoylquinique : ce ligand présente six interactions : quatre interactions hydrogènes avec les acides aminés **Thr190 ; Glu166 ; Asp187 ; His41** et deux autres interactions hydrophobes avec les acides aminés **His41 ; Me49**
- L'Acide 3_4_dicaffeoylquinique : a montré six interactions hydrogènes avec les résidus **Asp187 ; Ser144 ; Asn142 ; Glu166 ; Gln192 ; Met49** et deux interactions avec les résidus **Cys44 ; Met49**.

- L'Acide 3_O_Caffeoylquinique : est stabilisé grâce aux trois interactions hydrogènes formées avec les résidus **Gln192 ; His163; His164** et quatre interactions hydrophobes avec les résidus **Thr190 ; Met165 ; Glu189 ; Pro168**.
- L'Acide 3,5-dicaffeoylquinique : ce ligand est stabilisé par former cinq interactions : quatre interactions hydrogènes avec les résidus His163; Gly143; Thr24; Thr26 et une seule interaction avec le résidus Cys145.
- L'Acide 3_Feruoyl_4_caffeoyl_quinique : ce ligand forme des interactions avec les acides aminés Glu166 ; Pro168; Leu167 et aucune liaison hydrogène et hydrophobe.

1.2. Interaction des ligands avec RBD

Les ligands formes des interactions avec l'enzyme RBD pour stabiliser, selon le tableau en remarque :

Le ligand acide 4,5-Dicaffeoylquinique stabilisent par formation de cinq interactions : quatre interactions hydrogènes avec les résidus **Glu37 ; Asp38 ; Gly496 ; Asn501** et une liaison hydrophobe avec **Tyr505**.

Le ligand acide 1_Feruloyl_5_caffeoylquinique représentent six interactions : trois interactions hydrogènes avec les résidus **Ser375 ; Val503 ; Thr376** et trois autres liaisons hydrophobes avec les acides aminés **Tyr508 ; Val407 ; Arg408**.

Le troisième ligand l'acide 3_4_5_Tricaffeoylquinique montré la formation de sept liaisons : quatre liaison hydrogènes avec les acides aminés **Asn440 ; Asn448 ; Lys444 ; Asn450** et trois liaisons hydrophobes avec les résidus **Arg346 ; Leu441 ; Lys444**.

L'Acide 5_O_Caffeoylquinique et l'acide 3_4_dicaffeoylquinique sont stabilisés par former une liaison hydrogène avec **Asn501**, tandis que l'acide 5_O_Caffeoylquinique établie une liaison hydrophobe avec l'acides aminés **Arg403** et l'acide 3_4_dicaffeoylquinique établie trois liaisons hydrophobes avec les résidus **Tyr505 ; Tyr495; Arg403**.

L'Acide 3_O_Caffeoylquinique présenté quatre interactions : trois liaisons hydrogènes avec les résidus **Asn501; Arg403; Tyr453** et une seule liaison hydrophobe avec **Lys353**.

Le septième ligand stabilisé par formé cinq interactions : quatre interactions hydrogènes avec les résidus **Phe347; Arg509; Tyr451; Ser34** et une seule liaison hydrophobe avec **Leu441**.

Le dernier ligand l'acide 3_Feruoyl_4_caffeoyl_quinique stabilisé par former quatre liaisons hydrogènes avec les résidus **Tyr505; Asn501; Gln498; Gly496**.

D'après les résultats de **tableau 09** :

- L'Acide4,5-Dicaffeoylquinique et l'acide1_Feruloyl_5_caffeoylquinique possédant la meilleure affinité (meilleure score) avec 3CL_{pro} égale 11 kcal/mol

- L'Acide4,5-Dicaffeoylquinique, l'acide1_Feruloyl_5_caffeoylquinique et l'acide3_4_5_Tricaffeoylquinique possédant la meilleure affinité (meilleure score) avec RBD égale 10 kcal/mol
- Mol 5 (l'acide 3_4_dicaffeoylquinique) possèdent le grand nombre d'interaction avec 8 résidus de 3CLpro.
 - Mol3 et Mol 4 possédant un nombre d'interaction égale 6 avec 3CLpro
 - Mol2 et Mol 6 possédant un nombre d'interaction égale 7 avec 3CLpro
 - Mol 3 possèdent le plus grand nombre d'interaction avec 7 résidus de RBD .
 - Mol 2 possèdent un nombre important d'interaction avec 6 résidus de RBD.
- La plupart des interactions formé sont des interaction hydrogènes
- Mol 2 et Mol 5 forme un nombre important des liaisons hydrogènes inférieure à 4 liaison
- La stabilité de ces complexes inhibiteurs 3CLpro est assurée par les liaisons H
- Selon l'Energie d'interaction en peut classer Mol 1, Mol2 comme des meilleurs inhibiteurs de l'enzyme 3CLpro.
- Selon l'énergie d'interaction en peut classé Mol1 , Mol2 et Mol 3comme des meilleurs inhibiteurs de l'enzyme RBD.
- Selon la formation de liaison hydrogène et l'énergie d'interaction en peut classer Mol 2 comme le meilleur inhibiteur de 3CLpro et Mol 3 comme le meilleur inhibiteur de l'enzyme RBD.
- Les molécules qui ont énergie d'interaction épuisante , on peut considérer comme des inhibiteurs , donc comme un traitement contre le COVID-19 soit pour bloquer la multiplication viral (6LU7) , ou bloqué la reconnaissance cellule-cellule (6M17).

Nos résultats sont en accord avec ceux trouvé par plusieurs études ^[172-174].

1.3. Prédiction des propriétés pharmacocinétiques

Les résultats de la prédiction des propriétés pharmacocinétiques des composés d'*Artemisia campestris* obtenus, sont rapportés dans le (**tableau10**). Dans la plupart des cas, les principaux facteurs qui déterminent la biodisponibilité orale d'un médicament sont probablement le métabolisme et l'absorption au niveau intestinal.

D'après les résultats de ce tableau, on remarque une absorption gastro-intestinale élevée qui dépasse 30% pour presque la moitié des ligands, respectivement 41.915%, 36.377% et 44.225% pour les molécules Mol3, Mol4 et Mol7dépasse 30% , estimé à 44.225% ,41.915% ,

36.377% respectivement ,tandis que le reste des ligands ont une faible absorption gastro-intestinale par rapport aux autres ligands .

Concernant le volume de distribution à l'état d'équilibre (VD_{ss}) chez l'être humain, on remarque que la majorité des dérivés de l'acide quinique ont un VD_{ss} supérieur à 0 Log L/Kg, à l'exception de Mol 6 et Mol8 qui présentent des valeurs de -1.178 et -0.099 Log L/Kg respectivement. Pour les ligands Mol1 à Mol5 et Mol7, les valeurs sont comprises entre 0.581 logL/kg et 1.7 logL/kg.

Pour le paramètre de la perméabilité BBB, tous les composés présentent une valeur de log BB négative, ce qui indique qu'ils ont une moindre capacité de se dissoudre dans les lipides et, par conséquent, sont peu susceptibles de traverser la BBB (la barrière hémato-encéphalique).

Ainsi, pour le paramètre de la perméabilité CNS, tous les ligands donnent des valeurs inférieures à 0 log PS, sauf Mol 3 qui enregistre une valeur supérieure de 1.521 log PS, ce qui indique une grande capacité de la substance (Mol 3) à traverser la barrière hémato-encéphalique.

Le résultat de la clairance totale montre que la moitié des ligands ont des valeurs négatives (Mol1, Mol3, Mol8, Mol7), tandis que les autres ligands présentent des valeurs positives. En fin, sur le plan de toxicité, on remarque que les ligands ne présentent aucun effet toxique sur le corps humain.

Tableau 11 : Propriétés pharmacocinétiques des composés à partir du serveur pré ADME

Compounds	Absorption		Distribution		Métabolisme							Excretion	Toxicité
	Intestinal (human)	VDss (human)	BBB permeability	CNS Permeability	Substrate					Inhibitor		Total Clearance	AMES toxicity
					CYP					2D6	3A4		
	Numeric (% Absorbed)	Numeric (Log L/kg)	Numeric (Log BB)	Numeric (Log PS)	2D6	3A4	1A2	2C19	2C9			Categorical (Yes/No)	
Mol1					29.037	1.633	-2.08	-3.804	Non	Oui	No	No	Non
Mol2	21.924	0.621	-1.679	-3.876	Non	Non	No	No	Non	Non	Non	0.066	Non
Mol3	41.915	1.521	-2.603	1.521	Non	Oui	No	No	Non	Non	Non	-0.203	Non
Mol4	36.377	0.581	-1.407	-3.856	Non	Non	No	No	Non	Non	Non	0.307	Non
Mol5	29.037	1.633	-2.08	-3.804	Non	Oui	No	No	Non	Non	Non	-0.042	Non
Mol6	11.227	-1.178	-1.31	-4.097	Non	Non	No	No	Non	Non	Non	1.379	Non
Mol7	44.225	1.7	-2.069	-2.069	Non	Oui	No	No	Non	Non	Non	-0.044	Non
Mol8	29.98	-0.099	-1.708	-3.902	Non	Non	No	No	Non	Non	Non	0.044	Non

CONCLUSION

Conclusion

Actuellement, il existe un besoin urgent et opportun pour découvrir un traitement antiviral efficace et spécifique pour le COVID-19. De ce fait, cette étude constitue une base scientifique pour une éventuelle utilisation d'une plante locale, *Artemisia campestris* en tant qu'un remède naturel anti-COVID-19.

Les résultats du docking moléculaire montrent que l'énergie libre d'interaction de l'acide 4,5-dicaffeoyl quinique, l'acide 1-feruloyl 5-caffeoyl-quinique et l'acide 3, 4, 5-tricaffeoylquinique avec la protéine principale (Mpro) et la protéine Spike (RBD) sont les plus fiable et sont donc les meilleurs inhibiteurs pour le SARS Cov-2. Les complexes ainsi formé sont stabilisé par des liaisons hydrogène et des interactions hydrophobe.

D'après les résultats des propriétés pharmacocinétiques ces composés ont une bonne absorption et sans risque de toxicité pour l'organisme.

Pour compléter notre travail, il serait envisageable d'évaluer *in vivo* la toxicité des dérivés d'acides quinique et leurs effets sur le SARS Cov-2. Il serait également intéressant d'étudier la simulation dynamique.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bushnell LD, Brandly CA. Laryngotracheitis in chicks. *Poult Sci* [Internet]. 1933;12(1):55–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.3382/ps.0120055>
2. McIntosh K. Coronaviruses: A Comparative Review. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology / Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsforschung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1974. p. 85–129. Available from : https://doi.org/10.1007/978-3-642-65775-7_3
3. Derya HB. Définition d'un cas COVID ambulatoire par le biais d'une étude narrative et d'une étude typologique d'une cohorte de 1 500 patients ambulatoires. THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE]. [ACADÉMIE DE VERSAILLES UNIVERSITÉ DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES U F R SIMONE VEIL – SANTÉ]; 2021.
4. Sardon J-P. De la longue histoire des épidémies au Covid-19. *Les Analyses de Population & Avenir* [Internet]. 2020; N° 26(8):1–18. Available from: <https://hal.science/hal-02557027v1/file/epidemie-covid-19-les-analyses-de-population-et-avenir-jean-paul-sardon-2148%20%281%29.pdf>
5. Agut H. Coronavirus humains : une histoire d'émergences oubliées, avortées ou abouties [Internet]. *hal.sorbonne-universite.fr*. 2023 [cited 2023 Jun 11]. Available from: <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-04081726>
6. Pierron J-P. De quoi le Covid-19 est-il le nom ? L'impact du langage sur la prise en charge et le positionnement éthique par temps de pandémie. *Ethique Sante* [Internet]. 2020;17(3):137–41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1765462920300726>
7. Hulswit RJG, de Haan CAM, Bosch BJ . Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. In: *Advances in Virus Research* [Internet]. ELSEVIER; 2016 [cited 2023 Jun 5]. p. 30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065352716300434?via%3Dihub>
8. Mollarasouli F, Zare-Shehneh N, Ghaedi M. A review on corona virus disease 2019 (COVID-19): current progress, clinical features and bioanalytical diagnostic methods. 2022 Feb 14; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00604-022-05167-y>
9. Samuel Nko'oAmvene, Jeanne Mauricette Mbole, Jérémie Mbo A, Robert M, Roger J, Guy Calvin Mbongo'o, et al. Le Coronavirus (COVID-19) : Mise au Point pour les Personnels de Santé en Afrique. *the journal of Medicine and Biomedical sciences* [Internet]. 2020 May 2;21(5):1–6. Available from: <file:///C:/Users/Bureau/Downloads/agboranderson2000,+111+aedito+nkoo+covid+def-3.pdf>
10. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *DiabetesMetabSyndr* [Internet]. 2020;14(4):407–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
11. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(5):667–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
12. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus disease 2019-COVID-19. *ClinMicrobiol Rev* [Internet]. 2020;33(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
13. Alexandre Flageul. Gamma coronavirus aviaires : dynamique évolutive des populations virales au cours d'infections expérimentales chez les poulets et les dindes. *Sciences agricoles*. Université de Rennes,

Référence bibliographique

2020. Français. NNT : 2020REN1B045ff. tel-03359760. Available from: <https://theses.hal.science/tel-03359760>
14. De Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, Van Nieuwkoop S, Bestebroer TM. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:4875–84.
 15. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020; 10:587269. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>
 16. Slater A, a freelance scientific Illustrator and graduate of The Glasgow School of Art – University of Glasgow Masters in Medical Visualisation and Human Anatomy;, scientists at MRC-University of Glasgow Centre for Virus Research; and experts from the School of Simulation and Visualisation at the GSA (SimVis). Detailed 3D Model of SARS-CoV-2 Revealed [Internet]. University of Glasgow. 2020. Available from: https://www.gla.ac.uk/research/covid/headline_723737_en.html
 17. Gupta D, Sharma P, Singh M, Kumar M, Ethayathulla AS. Structural and functional insights into the spike protein mutations of emerging SARS-CoV-2 variants. 2021 Nov 3; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04008-0>
 18. Rastogi M, Pandey N, Shukla A. SARS coronavirus 2: from genome to infectome. 2020 Dec 1; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01581-z>
 19. Yadav R, KumarChaudhary J, Jain N, KumarChaudhary P, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. 2021 Apr 6; Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/4/821#B12-cells-10-00821>
 20. Hu Q, Xiong Y, Zhu G, Zhang Y, Zhang Y, Huang P, et al. The SARS-CoV-2 main protease (M^{pro}): Structure, function, and emerging therapies for COVID-19. *MedComm* [Internet]. 2022 Jul 14;3(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mco2.151>
 21. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. *Rev Med Interne.* 2020 Jun;41(6):375-389. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.003. Epub 2020 May 27. PMID: 32507520; PMCID: PMC7250743.
 22. says J, Osman S, Coveney S. What is a Receptor-Binding Domain (RBD)? *News-Medicalnet* [Internet]. 2020 Jul 6; Available from: [https://www.news-medical.net/health/What-is-a-Receptor-Binding-Domain-\(RBD\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-is-a-Receptor-Binding-Domain-(RBD).aspx)
 23. Sakib MMH, Nishat AA, Islam MT, RaihanUddin MA, Iqbal MS, Bin Hossen FF, et al. Computational screening of 645 antiviral peptides against the receptor-binding domain of the spike protein in SARS-CoV-2. *Computers in Biology and Medicine* [Internet]. 2021 Sep [cited 2021 Aug 22];136:104759. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010482521005539>
 24. Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. *www.who.int.* 2023 [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

Référence bibliographique

25. Tout savoir sur le Sars-Cov-2 et la Covid-19 [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. 2022 [cited 2023 Jun 17]. Available from: https://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses/virus-emergents/tout-savoir-sur-le-coronavirus-covid-19?_gl=1
26. Les variants du virus de la COVID-19 | Biron [Internet]. www.biron.com. 2022 [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://www.biron.com/fr/actualites/sante-a-a-z/les-variants-du-virus-de-la-covid-19/>
27. Farhud DD, Mojahed N. SARS-COV-2 Notable Mutations and Variants: A Review Article. Iranian Journal of Public Health [Internet]. 2022 Jul 17; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9529736/>
28. Katella K. Omicron, Delta, Alpha, and More: What To Know About the Coronavirus Variants [Internet]. Yale Medicine. 2023. Available from: <https://www.yalemedicine.org/news/covid-19-variants-of-concern-omicron>
29. Nunn A, Morrissey A, Crocker A, Patterson K, Stares J, Smith K, et al. Écllosion communautaire de COVID-19 du variant B.1.1.7 (Alpha) préoccupant à Terre-Neuve, février à mars 2021. Relevé des maladies transmissibles au Canada [Internet]. 2023 Mar 8;49(2/3):66–74. Available from: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2023-49/issue-2-3-february-march-2023/ccdrv49i23a05f-fra.pdf>
30. Liu H, Zhang Q, Wei P, Chen Z, Aviszus K, Yang J, et al. The basis of a more contagious 501Y.V1 variant of SARS-CoV-2. Cell Research [Internet]. 2021 Apr 23;1–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8063779/>
31. Korsia-Meffre S. COVID19 : mutations, variants, lignées, N501Y, E484K... de quoi parleton ? [Internet]. VIDAL. 2021. Available from: <https://www.vidal.fr/actualites/26672-covid-19-mutations-variants-lignees-n501y-e484k-de-quoi-parle-t-on.html>
32. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Gupta RK, de Oliveira T, Kosakovsky Pond SL, et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. Nature Reviews Genetics [Internet]. 2021 Sep 17; 22 (12):1–17. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41576-021-00408-x#Sec13>
33. Ramesh S, Govindarajulu M, Parise RS, Neel L, Shankar T, Patel S, et al. Emerging SARS-CoV-2 Variants: A Review of Its Mutations, Its Implications and Vaccine Efficacy. Vaccines [Internet]. 2021 Oct 18;9(10):1195. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8537675/>
34. Shiehzadegan S, Alaghemand N, Fox M, Venketaraman V. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. Clinics and Practice [Internet]. 2021 Oct 21;11(4):778–84. Available from: <https://www.mdpi.com/2039-7283/11/4/93>
35. Mohammadi M, Shayestehpour M, Mirzaei H. The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. The Brazilian Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2021 Jul 1;25(4):101606. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867021000751#fig0002>
36. Callaway E. Heavily Mutated Coronavirus Variant Puts Scientists on Alert. Nature [Internet]. 2021 Nov 25; Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-03552-w>

Référence bibliographique

37. RAPPORT DE SITUATION SUR L'ÉPIDÉMIE DU COVID-19 en Algérie [Internet]. 2020 Aug [cited 2023 Jun 20]. Available from: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2020-08/Sitrep%20140_08082020.pdf
38. MIDOUN N. Bulletin trimestriel, numéro 8 SERVICE D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE MÉDECINE PREVENTIVE [Internet]. 2021 Mar [cited 2023 Jun 20]. Available from: https://facmed.univoran1.dz/images/EHUO_FAC_DE_MEDECINE_BULLETIN_NUMERO_8.pdf
39. Coronavirus : record de contaminations en Algérie, avec 753 nouveaux cas en vingt-quatre heures. Le Monde.fr [Internet]. 2020 Nov 12 [cited 2023 Jun 21]; Available from: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2020/11/12/coronavirus-record-de-contaminations-en-algerie-avec-753-nouveaux-cas-en-vingt-quatre-heures_6059460_3212.html
40. Recrudescence. Covid-19 : l'Algérie rattrapée par la deuxième vague et les polémiques [Internet]. Courrier international. 2020 [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://www.courrierinternational.com/revue-de-presse/recrudescence-covid-19-lalgerie-rattrapee-par-la-deuxieme-vague-et-les-polemiques>
41. COVID-19 : COMMUNIQUÉ N°14 - Institut Pasteur d'Algérie [Internet]. www.pasteur.dz. [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://www.pasteur.dz/fr/dz/397-communique-n-14>
42. Chibani S. Le Delta devient dominant en Algérie : quelles conséquences sur les vols ? [Internet]. Visas Voyages Algérie. 2021 [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://www.visa-algerie.com/le-delta-devient-dominant-en-algerie-queelles-consequences-sur-les-vols/>
43. B L. Covid-19 : les particularités graves de la 4e vague [Internet]. Algérie Eco. 2022 [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://www.algerie-eco.com/2022/01/22/covid-19-les-particularites-graves-de-la-4e-vague/>
44. COMMUNIQUÉ D'INFORMATION N°23 - Institut Pasteur d'Algérie [Internet]. www.pasteur.dz. [cited 2023 Jun 21]. Available from: <https://www.pasteur.dz/fr/espace-presse/443-communique-d-information-n-24>
45. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. Rev Med Interne [Internet]. 2020;41(6):375–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
46. Feng B, Xu K, Gu S, Zheng S, Zou Q, Xu Y et al (2020) Multiroute transmission potential of SARS-CoV-2 in healthcare facilities. J Hazard Mater 402:123771
47. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020;382(16):1564–7
48. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019, Nature 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
49. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0)

Référence bibliographique

50. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARSCoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020:e203786, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
51. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020:m1443.
52. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc1669>
53. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020:e204621, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
54. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res* [Internet]. 2020; 99 (5):481–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0022034520914246>
55. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(5):667–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
56. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim M-S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J Enzyme Inhib Med Chem* [Internet]. 2020;35(1):145–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14756366.2019.1690480>
53. Wong NA, Saier MH Jr. The SARS-Coronavirus infection cycle: A survey of viral membrane proteins, their functional interactions and pathogenesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(3):1308. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22031308>
54. SARS-CoV-2 and COVID-19 pathogenesis: A review [Internet]. *Lsbio.com*. [cited 2023 Jul 2]. Available from: <https://www.lsbio.com/media/whitepapers/sars-cov-2-and-covid-19-pathogenesis-a-review>
55. Vijayakumar BG, Ramesh D, Joji A, JayachandraPrakasan J, Kannan T. In silico pharmacokinetic and molecular docking studies of natural flavonoids and synthetic indolechalcones against essential proteins of SARS-CoV-2. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020;886(173448):173448. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173448>
56. Bordallo B, Bellas M, Cortez AF, Vieira M, Pinheiro M. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Adv Rheumatol* [Internet]. 2020;60(1):50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-020-00151-7>
57. Veenma V. The Pathogenesis of SARS-CoV-2 The life cycle of SARS-CoV-2 and the consequence for the human body Master Thesis. University of Groningen, faculty of science and engineering. 2020.
58. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2020;14(4):407–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>

59. Basu A, Sarkar A, Maulik U. Molecular docking study of potential phytochemicals and their effects on the complex of SARS-CoV2 spike protein and human ACE2. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):17699. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-74715-4>
60. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human Coronavirus diseases. *ACS Cent Sci* [Internet]. 2020;6(3):315–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>
61. Q Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. *Who.int*. [cited 2023 Jun 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>
62. Al-Awwal N, Dweik F, Mahdi S, El-Dweik M, Anderson SH. A review of SARS-CoV-2 disease (COVID-19): Pandemic in our time. *Pathogens* [Internet] 2022; 11(3):368. <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens11030368>
63. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(8):727–33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
64. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
65. D. Wu, T. Wu, Q. Liu, Z. Yang, The SARS-CoV-2 outbreak: what we know, *Int.J. Infect. Dis.* 94, (2020) 44e48, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>
66. Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie* [Internet]. 2020;179:85–100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.018>
67. Coronavirus Disease 2019 Symptoms. Available online: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/> symptoms.html (accessed on 24 February 2022).
68. Coronavirus Overview. Available online: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1 (accessed on 12 February 2022).
69. Omicron Variant: What We Know so Far about this COVID-19 Strain. Available online: <https://health.ucdavis.edu/coronavirus/> COVID-19-information/omicron-variant (accessed on 26 February 2022).
70. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020; 159(1):81–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
71. Silva FAF da, Brito BB de, Santos MLC, Marques HS, Silva Júnior RT da, Carvalho LS de, et al. COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2020;53:e20200714. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0714-2020>
72. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J BiolChem* [Internet]. 2020;295(37):12910–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.REV120.013930>

Référence bibliographique

73. Iacobucci G. Covid-19: Runny nose, headache, and fatigue are commonest symptoms of omicron, early data show. *BMJ* [Internet]. 2021; 375: n3103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n3103>
74. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In: Statpearls [internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing.
75. BeigParikhani A, Bazaz M, Bamehr H, Fereshteh S, Amiri S, Salehi-Vaziri M, et al. The inclusive review on SARS-CoV-2 biology, epidemiology, diagnosis, and potential management options. *CurrMicrobiol* [Internet]. 2021;78(4):1099–114. <http://dx.doi.org/10.1007/s00284-021-02396-x>
76. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Caractéristiques cliniques de la maladie à coronavirus 2019 en Chine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(18):1708–20. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
77. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* [Internet]. 2020;584(7821):430–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
78. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020;180(7):934–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> .
79. Hu, Ben Guo, Hua Zhou, Peng Shi, Zheng-Li. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2021 Mar 1;19:141–54. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
80. Hamida A, Amal O. Short review of the covid-19 pandemic. *Clin Med Rev Case Rep* [Internet]. 2021;8(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.23937/2378-3656/1410373>
81. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *BiosensBioelectron* [Internet]. 2021;172(112752):112752. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2020.112752>
82. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *BiosensBioelectron* [Internet]. 2021;174(112830):112830. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2020.112830>
83. Mollarasouli F, Zare-Shehneh N, Ghaedi M. A review on corona virus disease 2019 (COVID-19): current progress, clinical features and bioanalytical diagnostic methods. *MikrochimActa* [Internet]. 2022;189(3):103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00604-022-05167-y>
84. Hantz S. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *RevFrancophLab* [Internet]. 2020;2020(526):48–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1773-035x\(20\)30313-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1773-035x(20)30313-0)
85. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *J D ImagDiagnInterv* [Internet]. 2020;3(4):249–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jidi.2020.04.011>
86. Segondy M. Human coronaviruses. *Rev Francoph Lab* [Internet]. 2020;2020(526):32–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30311-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30311-7)

87. B. Shanmugaraj, K. Siri wattananon, K. Wangkanont, W. Phoolcharoen, Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19), *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 38 (2020), <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>.
88. Lamers, M.M., Haagmans, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 20, 270–284 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
89. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020;181(2):271-280.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
90. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2022 Mar 30;20(DOI <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>):1–15
91. Pécheur È-I, Polyak SJ. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses. *Med Sci MS* 2016; 32:1056–9.
92. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019- nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269–71.
93. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020:ciaa237, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
94. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viro J* [Internet]. 2005;2:69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>.
95. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne* [Internet]. 2020;41(6):375–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>.
96. Yadav M, Dhagat S, Eswari JS. Emerging strategies on in silico drug development against COVID-19: challenges and opportunities. *Eur J PharmSci* [Internet]. 2020;155(105522):105522. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105522>.
97. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio* [Internet]. 2018;9(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
98. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020:2–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
99. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>.
100. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol* [Internet]. 2021; 74(1):168–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031>.
101. Sediqi N, Sediqi M. A review on pathophysiology and pharmacological treatment of COVID-19. *IntInnov Res Sci Stud.* 2020;3(2):110–22.
102. BeigParikhani A, Bazaz M, Bamehr H, Fereshteh S, Amiri S, Salehi-Vaziri M, et al. The inclusive review on SARS-CoV-2 biology, epidemiology, diagnosis, and potential management options. *CurrMicrobiol* [Internet]. 2021;78(4):1099–114. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00284-021-02396-x>

Référence bibliographique

103. National Library of Medicine (US) (2020) Search result, 115 studies found for:interferon|COVID19.Clinicaltrial.gov.<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID19&term=interferon&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>
104. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol* [Internet]. 2021;74(1):168–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.031>
105. Palmer, G., 1975. Shuswap Indian ethnobotany. *Syesis* 8, 29–5.
106. Abad MJ, Bedoya LM, Apaza L, Bermejo P. The artemisia L. Genus: a review of bioactive essential oils. *Molecules* [Internet]. 2012;17(3):2542–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules17032542>
107. Benkiki N, Etude phytochimique des plantes médicinales algériennes : *Rutamontana, Matricariapubescens* et *Hypericumperfoliatum*. Thèse de doctorat ; Université El Hadj Lakhdar. Batna, 2006
108. Hopkins, W.G. (2003). *Physiologie végétale*. 2eme édition. De Boeck. Espagne : 139-276
109. Wright CW. *Artemisia Introduction to the Genus* [Internet]. 1ère édition. London, England: CRC Press; 2001. Available from: <http://dx.doi.org/10.1201/9780203303061>
110. Ali Esmail, Al-Snafi, “The Pharmacological Importance Of Artemisia Campestris”, *Asian J. Pharm. Res.*, V. 5, n° 2, (2015), 88-92.
111. BOUDJOUREF MOURAD. (2018). Etude de l’activité antioxydante et antimicrobienne d’extraits d’*Artemisiacampestris*L.2011.Mémoire de magister en biochimie appliquée : université ferhatabbes, sétif. p16-20.
112. Dib I, El Alaoui-Faris FE. *Artemisia campestris* L.: review on taxonomical aspects, cytogeography, biological activities and bioactive compounds. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;109:1884–906. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.149>
113. Quézel P, Santa S. *Artemisia L. (Armoise)*. In: *Nouvelle Flore de l’Algérie et des Régions Désertiques Méridionales*. Tome IIthed. Paris: C.N.R.S; 1962. p. 988–90.
114. Beach Wormwood, *Artemisia campestris caudat*, Aster family (Asteraceae) , http://www.illinoiswildflowers.info/prairie/plantx/beach_wv.html[12 Aug 2011]
115. Dib I, Fauconnier M-L, Sindic M, Belmekki F, Assaidi A, Berrabah M, et al. Chemical composition, vasorelaxant, antioxidant and antiplatelet effects of essential oil of *Artemisia campestris* L. from Oriental Morocco. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2017;17(1):82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-017-1598-2>
116. Chalchat J-C, Cabassu P, Petrovic S, Maksimovic Z, Gorunovic M. Composition of essential oil of *Artemisia campestris* L. from Serbia. *J Essent Oil Res*. 2003; 15(4):251–53.
117. Tutin TG, Heywood VH, Burges NA, Valentine DH. *Artemisia L.* In: *Flora Europea*, volume 4, Plantaginaceae to Composite (and Rubiaceae). 4th ed. Cambridge:CambridgeUniversityPress; 1976. p. 178–86.
118. Dib I, Angenot L, Mihamou A, Ziyat A, Tits M. *Artemisia campestris* L.: Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological review. *J Herb Med* [Internet]. 2017;7:1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hermed.2016.10.005>

Référence bibliographique

- 119.R. Filigheddu, M. Urbani, *Artemisia variabilis* Ten.(Asteraceae) in Sardinia (Italy),*FloraMediterr.* 4 (1994) 191–195.
- 120.H.M. Hall, F.E. Clements, *Artemisia campestris* Linnaeus, The phylogenetic method in taxonomy: the North American species of *Artemisia*, *Chrysothamnus*, and *Atriplex*, The Carnegie Institution of Washington, Washington, DC, 1923, pp.120–129.
- 121.Kawada K, Suzuki K, Suganuma H, Smaoui A, Isoda H. Plant biodiversity in the semi-arid zone of Tunisia. *J Arid Land Stud.* 2012;22:83–6.
- 122.El-Mokasabi FM. Floristic composition and traditional uses of plant species at Wadi .Alkuf, Al-jabal Al-Akhder, Libya. *Am Eurasian J Agric Environ Sci.* 2014;14: 685–97.
- 123.Brahmi F, Berrached R, Kebbouche Gana S, Kadik L, Lenchi N. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of methanolic extracts of the Algerian *Artemisia campestris* L. at different stage of growth. *Vegetos* [Internet]. 2023; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s42535-023-00651-z>
- 124.Abidi A, Sebai E, Dhibi M, Alimi D, Rekik M, B’chir F, et al. Chemical analyses and anthelmintic effects of *Artemisia campestris* essential oil. *VetParasitol* [Internet]. 2018;263:59–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.10.003>
- Touil S, Benrebiha FZ. COMPOSITION CHIMIQUE ET ACTIVITE ANTIMICROBIENNE DES HUILES ESSENTIELLES D’ARTEMISIA HERBA ALBA ASSO ET ARTEMISIA CAMPESTRIS L DE LA REGION ARIDE DE DJELFA. *LRBPV* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 3];4(1):40–5. Available from: <https://www.asjp.cerist.dz/en/article/119039>
- 126.Bruneton, J., 1999. Pharmacognosie, Phytochimie –Plantes médicinales- 3^{ème} Ed Techniques et documentations. Parie. p-p: 227-310-312-313-314.
- 127.Akrouf A, Gonzalez LA, El Jani H, Madrid PC. Antioxidant and antitumor activities of *Artemisia campestris* and *Thymelaeahirsuta* from southern Tunisia. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2011;49(2):342–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.11.003>
128. Ben Sassi A, Harzallah-Skhiri F, Anounil M Investigation of some medicinal plants from Tunisia for antimicrobial activities.(2007) *J. pharmaco. Bio.* 45, n°5, p-p 421-428.
- 129.Boulanouar B, Abdelaziz G, Aazza S, Gago C, Miguel MG. Antioxidant activities of eight Algerian plant extracts and two essential oils. *Ind Crops Prod* [Internet]. 2013;46:85–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.01.020>
- 130.Fakchich J, Elachouri M. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. *J Ethnopharmacol.* 2014;154(1):76–87.
- 131.Bammou M, Daoudi A, Sellam K, El Rhaffari L, Ibjibjen J, Nassiri L. Étude Ethnobotanique des Astéracées dans la Région Meknès-Tafilalet (Maroc) [Ethnobotanical Survey of Asteraceae Family used in Meknes-Tafilalet Region (Morocco)]. *Int J Innov Appl Stud.* 2015;13(4):789–815.
132. El Hassani M, Douiri E, Bammi J, Zidane L, Badoc A, Douira A. Plantes médicinales de la Moyenne Moulouya (Nord-Est du Maroc). *Ethnopharmacologia.* 2013;50:39–53.
133. I. Dib, M. Tits, L. Angenot, J.N. Wauters, A. Assaidi, H. Mekhfi, M. Aziz, M. Bnouham, A. Legssyer, M. Frederich, Antihypertensive and vasorelaxant effects of aqueous extract of *Artemisia campestris* L. from Eastern Morocco, *J. Ethnopharmacol.* 206 (2017) 224–235.

- 134.M. Sefi, H. Fetoui, N. Soudani, Y. Chtourou, M. Makni, N. Zeghal, *Artemisia campestris* leaf extract alleviates early diabetic nephropathy in rats by inhibiting protein oxidation and nitric oxide end products, *Pathol. Res. Pract.* 208 (2012) 157–162.
- 135.A. Memmi, G. Sansa, I. Rjeibi, M. El Ayeb, N. Srairi-Abid, Z. Bellasfer, A. Fekhih, Use of medicinal plants against scorpionic and ophidian venoms, *Arch. Inst. Pasteur Tunis* 84 (2007) 49–55.
136. Z. Ghlissi, N. Sayari, R. Kallel, A. Bougatef, Z. Sahnoun, Antioxidant, antibacterial, anti-inflammatory and wound healing effects of *Artemisia campestris* aqueous extract in rat, *Biomed. Pharmacother.* 84 (2016) 115–122
- 137.R. Essid, F.Z. Rahali, K. Msaada, I. Sghair, M. Hammami, A. Bouratbine, K. Aoun, F. Limam, Antileishmanial and cytotoxic potential of essential oils from medicinal plants in Northern Tunisia, *Ind. Crops Prod.* 77 (2015) 795–802.
- 138.Y. Aniya, M. Shimabukuro, M. Shimoji, M. Kohatsu, M.A. Gyamfi, C. Miyagi, D. Kunii, F. Takayama, T. Egashira, Antioxidant and hepatoprotective actions of the medicinal herb *Artemisia campestris* from the Okinawa Islands, *Biol. Pharm. Bull.* 23 (2000) 309–312
- 139.M. Saoudi, R. Badraoui, H. Bouhajja, M. Ncir, F. Rahmouni, M. Grati, K. Jamoussi, A. El Feki, Deltamethrin induced oxidative stress in kidney and brain of rats: Protective effect of *Artemisia campestris* essential oil, *Biomed. Pharmacother.* 94 (2017) 955–963.
140. M. Sefi, A. Troudi, F. Hamida, N. Soudani, T. Boudawara, N. Zeghal, Protective effects of *Artemisia campestris* upon fenthion-induced nephrotoxicity in adult rats and their progeny, *Gen. Physiol. Biophys.* 32 (2013) 577–588.
- 141.Akrouit A, Gonzalez LA, El Jani H, Madrid PC. Antioxidant and antitumor activities of *Artemisia campestris* and *Thymelaeahirsuta* from southern Tunisia. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2011;49(2):342–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.11.003>
- 142.Taleghani A, Emami SA, Tayarani-Najaran Z. *Artemisia*: a promising plant for the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2020;28(1):115180. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115180>
- 143.Naili MB, Alghazeer RO, Saleh NA, Al-Najjar AY. Evaluation of antibacterial and antioxidant activities of *Artemisia campestris* (Astraceae) and *Ziziphus lotus* (Rhamnaceae). *Arab J Chem* [Internet]. 2010;3(2):79–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.02.002>
- 144.Chevrollier N. Développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin [Internet] [Thèse de doctorat]. [de l'Université Paris-Saclay Préparée à l'Université Paris-Sud]; 2019. Available from: file:///C:/Users/Bureau/Downloads/75157_CHEVROLLIER_2019_archivage.pdf
- 145.Morris GM, Lim-Wilby M. Molecular docking. *Methods Mol Biol.* 2008;443:365–82. doi: 10.1007/978-1-59745-177-2_19. PMID: 18446297
- 146.Grosdidier A. Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives. *dumasccsd.cnrs.fr* [Internet]. 2007 Jun 27 [cited 2023 Jun 30];91. Available from: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01115990>
147. Howard GC, Brown WE. *Modern protein chemistry*. CRC press
- 148.Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov

- IN, Bourne PE. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res*, 2000; 28: 235-242.
149. BOUCHAGRA S. REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE - PDF Free Download [Internet]. docplayer.fr. 2018 [cited 2023 Jun 30]. Available from: <https://docplayer.fr/131028720-Ljmhwy@-ljzy%27ry@-ldymqrty@-lsh%60by@-republique-algerienne-democratique-et-populaire-wzr@-lt%60lym-l%60ly-wlbhth-l%60my.html>
150. Lengauer T, Rarey M (Jun). Computational methods for biomolecular docking. *Current Opinion in Structural Biology*, 1996; 6(3): 402-406.
151. Tripathi A, Misra K. Central Bringing Excellence in Open Access Molecular Docking: A structure-based drug designing approach [Internet]. 2017. Available from: <https://www.jscimedcentral.com/public/assets/articles/bioinformatics-2-1015.pdf>
152. Fu Y, Zhao J, Chen Z. Insights into the Molecular Mechanisms of Protein-Ligand Interactions by Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation: A Case of Oligopeptide Binding Protein. *Comput Math Methods Med*. 2018 Dec 4;2018:3502514. doi: 10.1155/2018/3502514. PMID: 30627209; PMCID: PMC6305025.
153. Chandel TI, Zaman M, Khan MV, Ali M, Rabbani G, Ishtikhar M, Khan RH. A mechanistic insight into protein-ligand interaction, folding, misfolding, aggregation and inhibition of protein aggregates: An overview. *Int J BiolMacromol*. 2018 Jan;106:1115-1129. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.185. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28890370.
154. Goodsell DS, Zardecki C, Di Costanzo L, Duarte JM, Hudson BP, Persikova I, et al. RCSB Protein Data Bank: Enabling biomedical research and drug discovery. *ProteinSci* [Internet]. 2020;29(1):52–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pro.3730>
155. Stanzone F, Giangreco I, Cole JC. Use of molecular docking computational tools in drug discovery. *Prog Med Chem* [Internet]. 2021;60:273–343. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>
- Brown N, Cambruzzi J, Cox PJ, Davies M, Dunbar J, Plumbley D, et al. Big Data in drug discovery. *Prog Med Chem* [Internet]. 2018;57(1):277–356. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmch.2017.12.003>
157. Liu B, Zhou J. SARS-CoV protease inhibitors design using virtual screening method from natural products libraries. *J ComputChem* [Internet]. 2005;26(5):484–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jcc.20186>
158. Jia CY, Li JY, Hao GF, Yang GF. A drug-likeness toolbox facilitates ADMET study in drug discovery. *Drug Discovery Today*. 2019 Nov;
159. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a Free web Tool to Evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Reports* [Internet]. 2017 Mar 3;7(1).
160. Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2004 Dec;1(4):337–41.
161. Lagorce D, Douguet D, Miteva MA, Villoutreix BO. Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors. *Scientific Reports*. 2017 Apr 11;7(1).

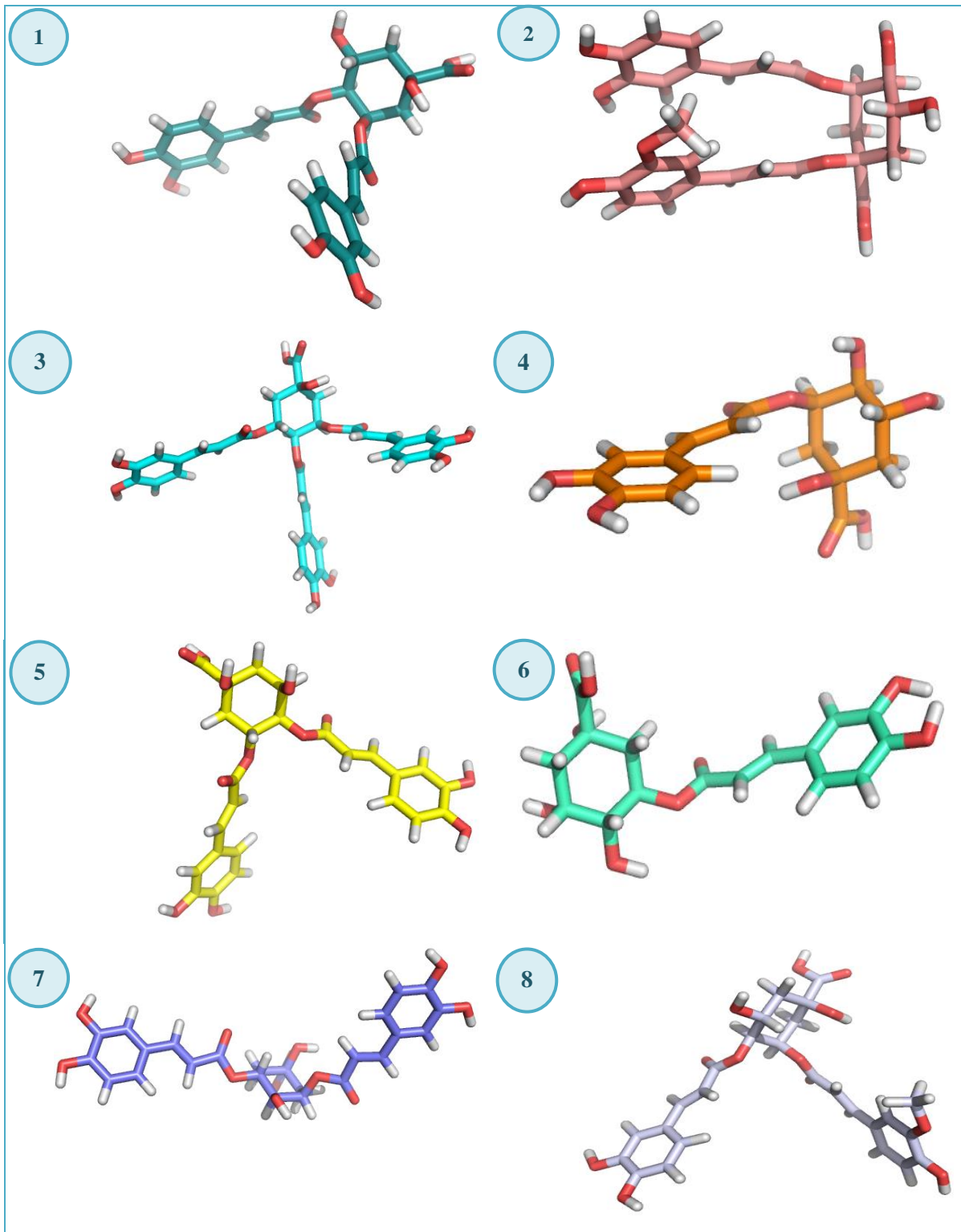
Référence bibliographique

162. Durán-Iturbide NA, Díaz-Eufracio BI, Medina-Franco JL. In Silico ADME/Tox Profiling of Natural Products: A Focus on BIOFACQUIM. *ACS Omega*. 2020 Jun 25;5(26):16076–84.
163. Zhang Z, Tang W. Drug metabolism in drug discovery and development. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2018 Sep;8(5):721–32.
164. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clinical pharmacokinetics* [Internet]. 2000;38(1):41–57.
165. Beck TC, Beck KR, Morningstar J, Benjamin MM, Norris RA. Descriptors of Cytochrome Inhibitors and Useful Machine Learning Based Methods for the Design of Safer Drugs. *Pharmaceuticals*. 2021 May 17;14(5):472.
166. Issa NT, Wathieu H, Ojo A, Byers SW, Dakshanamurthy S. Drug Metabolism in Preclinical Drug Development: A Survey of the Discovery Process, Toxicology, and Computational Tools. *Current Drug Metabolism* [Internet]. 2017 Jul 21 [cited 2019 Oct 31];18(6).
167. Pires DEV, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. 2015 Apr 22;58(9):4066–72.
168. Smith DA, Beaumont K, Maurer TS, Di L. Clearance in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2018 Oct 3;62(5):2245–55.
169. Smith DA, Beaumont K, Maurer TS, Di L. Relevance of Half-Life in Drug Design. *Journal of medicinal chemistry*. 2018;61(10):4273–82.
170. Sato T, Yuki H, Ogura K, Honma T. Construction of an integrated database for hERG blocking small molecules. Song C, editor. *PLOS ONE*. 2018 Jul 6;13(7):e0199348.
171. He S, Ye T, Wang R, Zhang C, Zhang X, Sun G, et al. An In Silico Model for Predicting Drug-Induced Hepatotoxicity. 2019 Apr 17;20(8):1897–7.
172. Sapan Shah, Dinesh Chaple, Sumit Arora, Subhash Yende, Chetan Mehta, Usha Nayak. 2022. Prospecting for Cressa cretica to treat COVID-19 via in silico molecular docking models of the SARS-CoV-2. *J Biomol Struct Dyn* 40(12):5643-5652.
173. Singh, R., Bhardwaj, V. K., Sharma, J., Kumar, D., & Purohit, R. (2021). Identification of potential plant bioactive as SARS-CoV-2 Spike protein and human ACE2 fusion inhibitors. *Computers in Biology and Medicine*, 136, 104631.
174. Putra, M. Y., & Yanuar, A. (2023). In Silico Studies of Drug Discovery and Design Against COVID-19 Focusing on ACE2 and Spike Protein Virus Receptors: A Systematic Review. *Sciences of Pharmacy*, 2(3), 73-78.

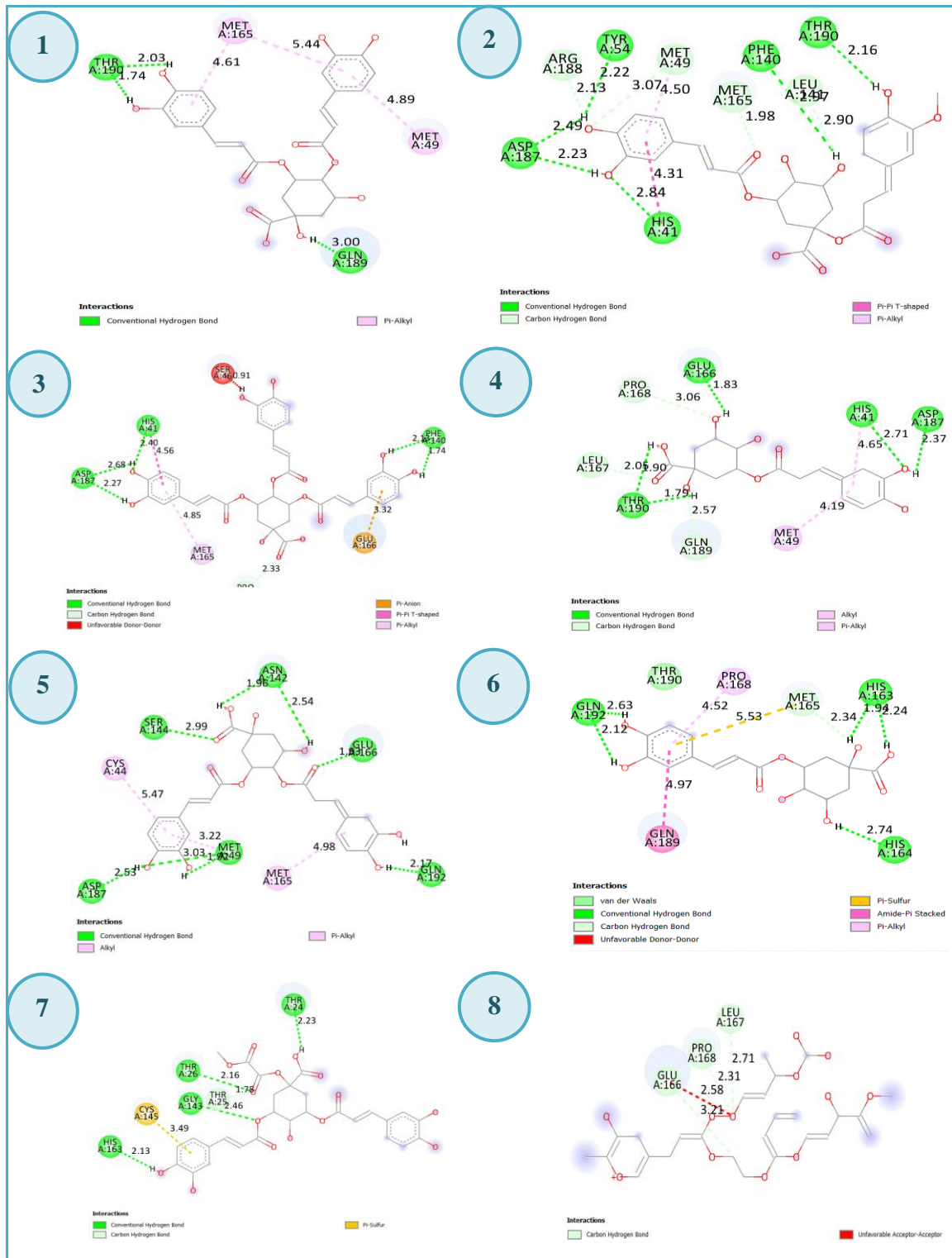
Webographie:

❖ <https://smart.servier.com/>

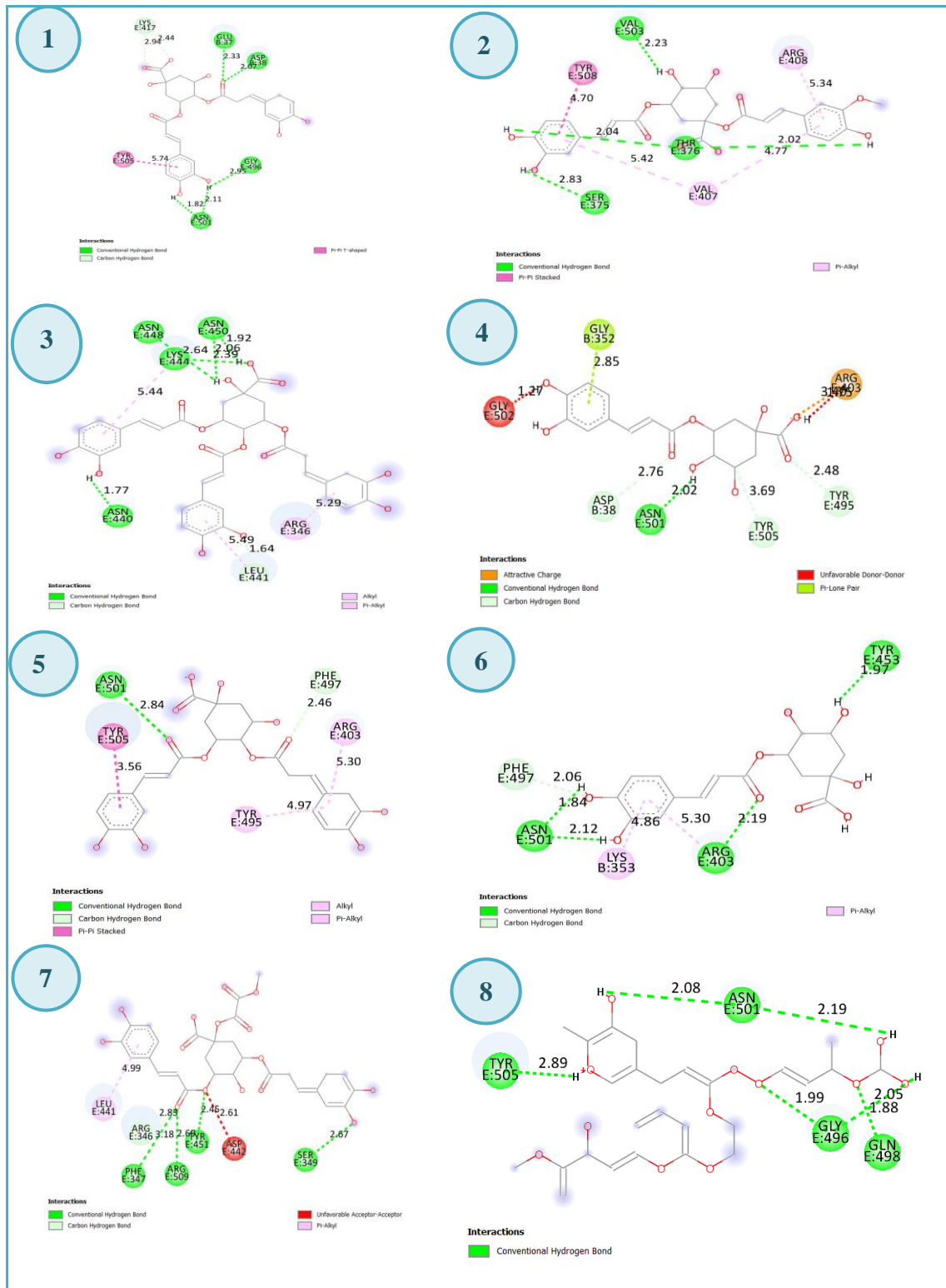
Annexes



Annexe 01 : "Représentation structurale en 3D des huit composés (des acides caféoyl-quiniques) obtenus à partir d'*Artemisia campestris* avec un potentiel d'inhibition des cibles de SARS-CoV-2." (1) Acide 4,5-Dicaffeoylquinique (mol1) représenté en **teal**, (2) Acide 1_Feruloyl_5caffeoylequinique (mol2) représenté en **dark pink**, (3) Acide 3_4_5_Tricaffeoylquinique (mol3) représenté en **cyan**, (4) Acide 5_O_Caffeoylquinique (mol4) représenté en **orange**, (5) Acide 3,4_dicaffeoylquinique (mol5) représenté en **yellow**, (6) Acide 3_O_Caffeoylquinique (mol6) représenté en **green**, (7) Acide 3,5-dicaffeoylquinique (mol7) représenté en **blue**, (8) Acide 3_Feruloyl_4_caffeoyl_quinique (mol8) représenté en **gray**.



Annexe 02 : Le diagramme en 2D représente les interactions entre les résidus proches du site actif de la protéine 3Clpro (PDB ID: 6lu7) et nos huit ligands (Des acides caféoyl-quiniques).



Annexe 03 : Le diagramme en 2D représente les interactions entre les résidus proches du site actif de la protéine RBD (PDB ID: 6m17) et nos huit ligands (Des acides caféoyl-quiniques).