

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

جامعة عمار ثليجي بالأغواط

UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

كلية العلوم

FACULTE DES SCIENCES

قسم البيولوجيا

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



## Mémoire

*En vue de l'obtention du diplôme de Master*

*Domain: Sciences de la Nature et de la Vie*

*Filière : Sciences Biologiques*

*Option : Biochimie appliquée*

### THEME

Etude *in silico* de l'inhibition de la principale protéase du SARS-CoV-2 par quelques métabolites secondaires de la plante *Artemisia campestris*

*Présenté par :*

M<sup>lle</sup>. BOUTAIBA OUM ELKHIR

M<sup>lle</sup>. DOUA ZINEB

*Devant le jury :*

<b>Président :</b>	M. Chaïbi Rachid	Maitre Assistant Classe A	Université de Laghouat
<b>Rapporteur :</b>	M. GOUZI Hicham	Maitre Assistant Classe A	Université de Laghouat
<b>Examinatrice :</b>	M. ZERROUKI Mohammed Hocine	Maitre Assistant Classe A	Université de Laghouat
<b>Co-Rapporteur :</b>	M. LEBOUKH Mourad	Maitre Assisant Classe A	Université de Laghouat

**Soutenu publiquement : Juin 2022**

# *Dédicace*

*Je dédie ce travail à mes parents généreux, sans les prières et les soins desquels je n'aurais pas atteint ce stade*

*Je le dédie également à mes frère et sœurs, à toute ma famille, à tous mes professeurs du primaire à l'université, et à tous ceux qui m'ont aidé à combattre les obstacles pour atteindre ce jour, j'espère que vous accepterez ce travail de ma part comme un cadeau pour ce que vous m'avez donné, merci*

*Oumelkheir*

# *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail*

*À mes parents ... À l'être le plus cher de ma vie, mamere*

*À mes frères...*

*À tous les membres de ma famille*

*À mesamies...*

*ZINEB*

## Remerciements

*En tout premier lieu, je remercie الله, le tout puissant, de m'avoir fait ce que j'esuis aujourd'hui, de m'avoir donné la force, la volonté et le courage pour réussir toutes mes années scolaires et universitaire, et pour l'achèvement de ce travail avec persévérance.*  
**الحمد لله.**

*A mes cher monsieur et président de mémoire, Pr. GOUZI*

**HICHAM**

*Je tiens à exprimer mes remerciements aux membres du jury : Le président ; M. Chaïbi Rachid et l'examineur M. ZERROUKI Mohammed Hocine et le co-encadrant M. LEBOUKH Mourad.*

*Je vous remercie de nous avoir confié ce travail et de me faire l'immense honneur de présider le jury de notre mémoire. Pendant notre étude, j'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et de vos conseils précieux. Je vous exprime toute ma gratitude et mon respect profond.*

# Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral respiratory disease that infects many people and leads to death. There is no effective treatment for this epidemic and current treatment is limited to the use of pharmaceutical substances, often resulting in negative side effects. Therefore, it is necessary to resort to natural substances extracted from medicinal plants, especially those currently used in the treatment of covid 19 symptoms, such as the *Artemisia campestris* L plant.

The objective of this research is to study the molecular docking of 15 plant compounds of *Artemisia campestris* L. by the MOE program.

The results obtained showed that the compounds 1-Methoxyoxalyl-3,5-dicaffeoylquinic acid; 3,4,5-Tricaffeoylquinic acid; 4,5-Dicaffeoylquinic acid, have an energy value  $< -11$  kcal/mol. The Acerosin compound forms hydrogen bonds with the amino acids essential for the effectiveness of the Mpro enzyme (His41, Gly143). The results of Lipinski's rule confirm that these compounds are non-toxic and can be used in the pharmaceutical field for the treatment of Covid 19 as inhibitors of the main protease.

**Key words:** Covid-19, main protease Mpro, *Artemisia campestris* L, MOE, Docking moléculaire.



## Résumé :

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire virale infecte de nombreuses personnes et conduit à la mort. Il n'existe pas de traitement efficace contre cette épidémie et le traitement actuel se limite à l'utilisation de substances pharmaceutiques, entraînant souvent des effets secondaires négatifs. Par conséquent, il est nécessaire de recourir à des substances naturelles extraites de plantes médicinales, en particulier celles actuellement utilisées dans le traitement des symptômes du covid 19, telles que la plante *Artemisia campestris* L.

L'objectif de cette recherche est d'étudier l'amarrage moléculaire de 15 composés végétaux d'*Artemisia campestris* L par le programme MOE.

Les résultats obtenus ont montré que les composés 1-Methoxyoxalyl-3,5dicaffeoylquinic acid ; 3,4,5-Tricaffeoylquinic acid ; 4,5-Dicaffeoylquinic acid, ont une valeur énergétique  $< -11$  kcal/mol. Le composé Acerosin forme des liaisons hydrogène avec les acides aminés essentiels à l'efficacité de l'enzyme  $M_{\text{pro}}(\text{His41}, \text{Gly143})$ . Les résultats de la règle de Lipinski confirment que ces composés sont non toxiques et peuvent être utilisés dans le domaine pharmaceutique pour le traitement du covid 19 en tant qu'inhibiteurs de la protéase principale.

**Mots clés :** Covid-19, protéase principale  $M_{\text{pro}}$ , *Artemisia campestris* L, MOE, amarrage moléculaire

## الملخص

مرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد-19) هو مرض تنفسي فيروسي يصيب العديد من الأشخاص ويؤدي إلى الوفاة. لا يوجد علاج فعال لهذا الوباء والعلاج الحالي يقتصر على استخدام المواد الصيدلانية، وغالبا ما يؤدي إلى آثار جانبية سلبية. لذلك، من الضروري اللجوء إلى المواد الطبيعية المستخرجة من النباتات الطبية، خاصة تلك المستخدمة حاليا في علاج أعراض كوفيد 19، مثل نبات الدققت

الهدف من هذا البحث هو دراسة الالتحام الجزيئي لـ 15 مركبا نباتيا من *Artemisia campestris* L

بواسطة برنامج MOE

وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن المركبات 1-ميثوكسيوكسليل-3، 5-ديكافويلكوينيك حمض؛ 3، 4، 5- تريكافويلكوينيك حمض؛ 4، 5-ديكافويلكوينيك حمض، لها قيمة الطاقة >-11 كيلو كالوري/مول. مركب أسيروسين يشكل روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية الأساسية لفعالية انزيم م برو (هيس 41، غلي 143). تؤكد نتائج قاعدة ليبينسكي أن هذه المركبات غير سامة ويمكن استخدامها في المجال الصيدلاني لعلاج كوفيد 19 كمثبطات للبروتياز الرئيسي

**الكلمات المفتاحية:** *Artemisia campestris* L ; كوفيد-19، البروتياز م برو، الإرساء الجزيئي

## Listes des figures

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure1</b>	Classifications de la corona virus.	<b>4</b>
<b>Figure2</b>	Structure et genome de sars cov 2	<b>9</b>
<b>Figure3</b>	Site actif de l'enzyme 3Clpro ou Mpro du SRAS-CoV-2 (PDB ID : 6Y7M) avec petite molécule soulignée et désignation de la poche sur la droite. Les résidus du site actif sont représentés par un modèle linéaire de couleur verte, avec une surface transparent	<b>11</b>
<b>Figure4</b>	Cycle de réplication virale dans les cellules eucaryotes. Le virus se lie à un récepteur à la surface des cellules (ACE2 pour le SARS-CoV et le SRAS-Cov-2; DPP4 pour le MERS-CoV et le SARS-Cov 2).	<b>12</b>
<b>Figure5</b>	Modes de transmission du SARS-CoV-2	<b>19</b>
<b>Figure6</b>	Représentation schématique du Docking moléculaire	<b>22</b>
<b>Figure7</b>	La structure de la protéine 6LU7 avec l'inhibiteur N3	<b>24</b>
<b>Figure8</b>	Ligand 4 avec la protéine 6lu7 (MOE)	<b>25</b>
<b>Figure9</b>	Site d'interactions du 6lu7	<b>29</b>
<b>Figure10</b>	Valeurs de RMSD données par le logiciel MOE	<b>32</b>
<b>Figure11</b>	les interactions de L13 avec la protéine 6lu7	<b>33</b>
<b>Figure12</b>	Les interactions de L8 avec la protéine 6lu7	<b>34</b>

## Listes de tableaux

<b>N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 1</b>	La description du covid et l'année de chaque type de coronavirus.	<b>3</b>
<b>Tableau 2</b>	Structure 2D des 15 ligands et leur code en Pubchem	<b>26</b>
<b>Tableau 3</b>	Résultats de RMSD et SCORE de l'enzyme 6LU7 avec les ligands étudiés	<b>31</b>
<b>Tableau 4</b>	Résultats d'application de la Règle de Lipinski pour les inhibiteurs de SARS-COV 2	<b>35</b>

## Liste des abréviations

COVID 19	Corona virus disease en 2019
ICTV	Comité international de taxonomie du virus
IBV	Bronchite infectieuse aviaire
TGEV	Virus de la gastroentérite du porc
MHV	Virus de l'hépatite murine
SRAS-CoV	syndrome respiratoire aigu sévère
CoV	Corona virus
H CoV	Corona virus humain
MERS-CoV	Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
VOC	Variants préoccupants
VOI	Variantes d'intérêt
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONU	Organisation des nations unies
S30	La semaine 30 de l'année 2021
S42	La semaine 42 de l'année 2021
PCR	Polymerase chain reaction
RT-PCR	Reverse transcriptase-polymerase chain reaction
RT-LAMP	L'amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse
IgM	Immunoglobuline M
IgG	Immunoglobuline G
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
S	Spikprotein

E	Enveloppe
M	Matrice
N	Nucléocapside
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
ORF	Open Reading frames
PP1a	Polyprotéine 1a
PP1b	Polyprotéine 1b
NSP	Protéine non structurale
Mpro	Protéase principale
3Clpro	3-C likeprotease
Plpro	Protéase de type papaine
DPP4	Dipeptidyl peptidase-4
VC	Variant of concern
SGTF	Spike genetargetfailure
RBD	Receptorbindingdomain
3D	TroisDimentions
PDB RCSB	Protéien data bank Research collaboratory for structural bioinformatics
RMN	Résonance mangétique nucléaire
MOE	Molecular Operating Environmant
AA	Acides aminés
RMSD	Root-Mean-Square Deviation
CQ	la chloroquine
HCQ	l'hydroxychloroquine
Log p	Logarithme partition coefficient
HBA	hydrogen bond acceptor
HBD	hydrogen bond donors

## Table des matières :

Remerciments.....	I
Dédicace.....	II
Dédicace.....	III
Abstract.....	IV
Résumé.....	V
الملخص.....	VI
Liste des figures.....	VII
Liste des Tableaux.....	VIII
Liste des abréviations.....	IX
Table des matières.....	XII
Introduction générale: .....	1
I. Généralités sur le coronavirus : .....	3
2. Le Coronavirus (SARS-Cov-2) .....	3
3. Épidémiologie du Covid-19 .....	4
4. Diagnostic de l'infection par le SRAS-CoV-2 .....	6
5. La composition biochimique .....	8
6. Cycle de réplication.....	11
7. Modes de transmission.....	12
II. Classification et taxonomie : .....	13
1. Mutation : .....	13
2. Variantes :.....	13
3. Variante dominant en Algérie.....	16
4. Les plantes médicinales : .....	16

<b>III. Généralités sur <i>Artémisia campestris</i> :</b>	17
1. Description botanique:	17
2. Répartition géographique :	19
3. Composition chimique :	20
4. Utilisations de la plante :	20
<b>IV. Généralités sur le docking moléculaire:</b>	21
Amarrage moléculaire :	21
<b>I. Matériels et Méthodes:</b>	24
1. Préparation de protéines :	24
2. Préparation du ligand :	25
3. Doking moléculaire :	29
<b>II. Résultats et Discussion :</b>	31
1. Le score :	32
2. RMSD :	32
3. Les résidus d'AA :	33
4. La règle de lipiniski :	34
<b>III. Conclusion et Perspectives :</b>	38
<b>IV. Références bibliographique :</b>	39
<b>Annexe</b>	44

# ***Introduction générale***



## **Introduction générale**

La pandémie mondiale COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), s'est propagée rapidement depuis son apparition initiale à Wuhan en Chine, fin 2019. Le virus appelé «coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2)» est responsable du déclenchement de cette pandémie. Le SRAS-CoV-2 appartient au sous-groupe des coronavirus de la famille des Coronaviridae et s'est avéré être lié au coronavirus du syndrome respiratoire aigu (SRAS-CoV), qui est apparu précédemment en Chine en février 2003 et a provoqué une épidémie en Chine et s'est propagé à plusieurs autres pays. Le SRAS-CoV-2 infecte spécifiquement les humains en provoquant une pneumonie atypique, qui présente des symptômes spécifiques légers à sévères, notamment une toux sèche, de la fatigue, de la fièvre, un essoufflement, une pneumonie progressive sévère, une défaillance multiviscérale et éventuellement la mort (**Sobia et al., 2021**).

Le coronavirus est un virus à ARN mono souche positif, encapsulé et non segmenté. Le coronavirus appartient à l'ordre des Nidovirales, famille des Coronaviridae. Les Coronaviridae sont divisés en deux sous-familles différenciées par le sérotype et les caractéristiques génomiques. Il existe quatre genres, à savoir l'alpha coronavirus, le bêtacoronavirus, le deltacoronavirus et le gamma coronavirus. Les coronavirus ont des capsules, des particules sphériques ou elliptiques, souvent pléimorphes d'un diamètre d'environ 50-200 nm. Tous les virus de l'ordre des Nidovirales sont des virus à capsule, non segmentés, et les virus à ARN positif ont également de très longs génomes à ARN. La structure du coronavirus forme une structure cubique avec la protéine S située à la surface du virus. La protéine S ou protéine de pointe est l'une des principales protéines antigéniques des virus et également la principale structure d'écriture des gènes. Cette protéine S joue un rôle dans le collage et l'entrée du virus dans la cellule hôte (l'interaction de la protéine S avec ses récepteurs dans la cellule hôte). La glycoprotéine CoVspike (S) est la principale cible des vaccins, des anticorps thérapeutiques et des diagnostics. (**Destriaet al,2020**)

Les scientifiques s'efforcent de trouver des médicaments antiviraux spécifiques. De nombreux médicaments tels que la chloroquine, l'arbidol, le remdesivir et le favipiravir faisaient l'objet d'essais cliniques pour traiter le COVID-19, mais aucun n'a fourni de preuves convaincantes d'innocuité et d'efficacité. Par conséquent, un médicament efficace contre le SRAS-CoV-2 doit encore être découvert.

Dans la présente étude, nous avons cherché à évaluer les composés de l'*Artemisia campestris* L pour l'inhibition de la protéase principale du SARS-CoV-2. La liaison comparative a également été réalisée avec des mutants asiatiques de Mpro(Ijaz et al,2021)

La protéase principale du SRAS-CoV-2, appelée Mpro, est une enzyme clé qui joue un rôle important dans la médiation de la réplication et de la transcription virales. Les deux ont montré une excellente activité inhibitrice et une forte activité infectieuse anti-SARS-CoV-2. La structure cristalline aux rayons X du SARS-CoV-2 Mpro dans un complexe avec 11a ou 11b, tous deux déterminés à une résolution de 1,5 Å, indique que les groupes aldéhydes 11a et 11b sont liés de manière covalente à Cys 145 Mpro. Les deux composés présentent de bonnes propriétés pharmacocinétiques in vivo, et 11a présente également une faible toxicité, ce qui suggère que ce composé est un candidat-médicament prometteur. (Destria et al,2020)

L'objectif de cette étude est d'évaluer *in silico* l'effet inhibiteur de 15 phytoligands de l'espèce d'*Artemisiacampestris*L. sur la protéase principale du sars-Cov-2 (3CLpro).

Ce manuscrit est divisé en quatre parties disposées comme suit :

- La première partie est une revue bibliographique, qui décrit une brève description de littérature sur les symptômes et la pathologie du covid 19, avec description de plante médicinale.
- La deuxième partie concerne les matériaux et les méthodes, dont nous avons défini les différentes méthodes utilisées dans cette étude in silico.
- La troisième partie est les résultats et la discussion, ici ; nous avons présenté nos résultats et discutez en avec les articles publiés les plus récents.
- La dernière partie est la conclusion et les perspectives.

---

---

## I. Généralités sur le coronavirus

### 1. Historique

Le nom de « coronavirus » n'a pas été initialement donné, mais est apparu plus tard dans le premier rapport de l'ICTV en 1971(Ahmedou, 2021):

**Tableau 01** : La description du covid et l'année de chaque type de coronavirus.

Année	Description du CoVID	Maintenant appelé	Anciennement appelé
1912	la feline	Coronavirus	(PIF) la péritonite infectieuse féline (Bouzidi Basma, 2020).
1937	le poule	coronavirus aviaire	IBV (virus infectieux des bronches inflammatoires)
1946	les porcs	alphacoronavirus 1	TGEV (virus de la gastro-entérite transmissible)
1949	les souris	coronavirus murin	MHV (virus de l'hépatite murine)

Chez l'homme, le premier CoV a été isolé des sécrétions respiratoires de patients atteints d'infections respiratoires aiguës en culture cellulaire dans les années 1960. Parmi les premiers isolats de coronavirus humain (HCoV), les souches 229E, B814, OC43, OC48 et 692, dont seulement 2 (appartenant aux espèces de coronavirus humain 229E et de coronavirus humain OC43) ont été isolées en 1965 et conviennent aux cellules adhérentes ont été cultivé et constitué seulement deux souches prototypes de HCoV en plus de 40 ans. De 1967 à 2004, les HCoV ont été éliminé en médecine humaine et n'ont pas été trouvés dans les laboratoires de diagnostic virologique. La connaissance biologique de ces virus est obtenue à partir de l'étude des CoV animaux IBV, TGEV et MHV. (Ahmedou,2021).

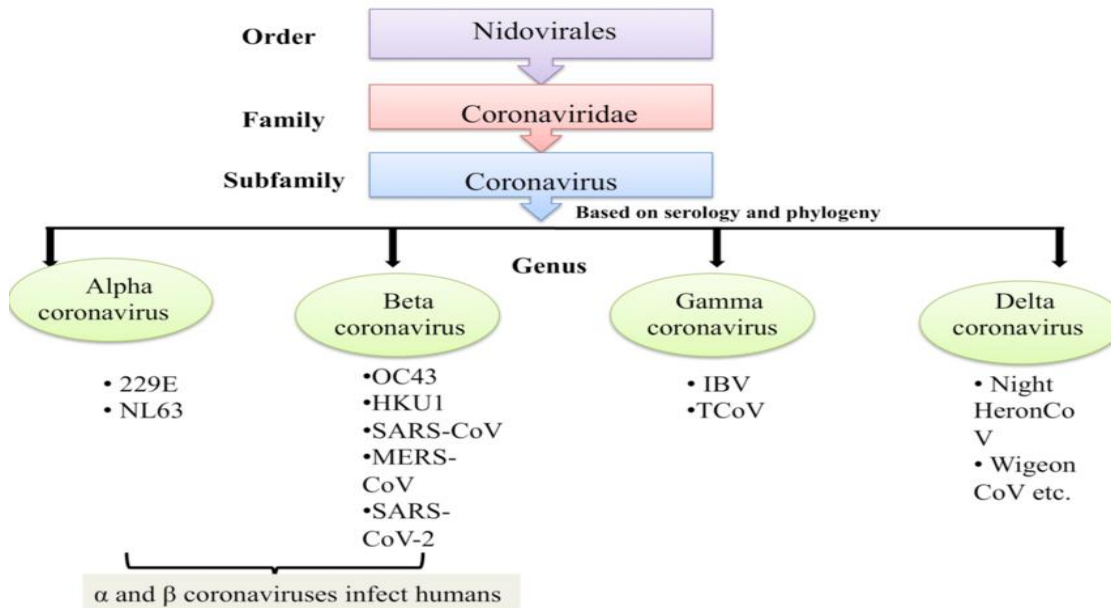
### 2. Le Coronavirus (SARS-Cov-2)

Les coronavirus (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae), ces virus tirent leur nom de leur halo en forme de couronne. (Ahmedou,2021).

Le nouveau coronavirus (2019-nCoV), appelé encore le Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (ICTV), appartient à la famille Coronaviridae (sous-type Coronavirinae et genre bêtacoronavirus). Ces virus sont retrouvés majoritairement chez les oiseaux et les mammifères. Cette famille est composée de quatre genres: les Alpha-, Beta-, Gamma- et Delta-coronavirus, le SARS-Cov-2 est un BétaCoronavirus. Il a été transmis à l'homme probablement par le pangolin, sur un marché de fruits de mer à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, en décembre 2019. La découverte d'une pneumonie d'étiologie

inconnue a poussé les chercheurs chinois à isoler rapidement l'agent pathogène en janvier 2020. La rapidité de la transmission interhumaine a causé une pandémie. (Jamai,2020)

L'OMS a nommé, le 11 février, la maladie respiratoire provoquée par le Sars-CoV-2 : le Covid-19 ("Co" : corona, "vi" : virus, "d" : disease, "19" : 2019). Elle est considérée comme urgence de santé publique à portée internationale. (Ahmedou, 2021 ;Jamai,2020)



**Figure 1:** Classifications de la corona virus(Yadav, 2020)

### 3. Épidémiologie du Covid-19

#### 1. Épidémiologie mondiale

Selon les experts de l'OMS, l'épidémiologie mondiale du SRAS-CoV-2 se caractérise par la poursuite de la propagation mondiale rapide du variant Omicron, tandis que tous les autres variants, y compris les variants préoccupants (VOC) Alpha, Beta, Gamma et Delta, et les variantes d'intérêt (VOI) Lambda et Mu, continuent de diminuer dans les six régions de l'OMS.

---

Parmi les 426.363 séquences téléchargées dans la base de données internationale GISAID avec des spécimens collectés au cours des 30 derniers jours, 96,7 % étaient Omicron, tandis que 3,3 % étaient Delta. Aucune séquence n'a été signalée pour un autre variant, y compris pour les VOI Mu et Lambda.

La pandémie a fait officiellement plus de 396,5 millions de cas dont 5.745.032 morts dans le monde depuis fin décembre 2019, selon un décompte établi jeudi par l'OMS. A la date du 7 février 2022, plus de dix milliards de doses de vaccin ont été administrées dans le monde.

A ajouté l'Organisation basée à Genève « Toutefois, bon nombre des pays qui ont signalé une augmentation précoce du nombre de cas dus au variant Omicron ont maintenant signalé une baisse du nombre total de nouveaux cas depuis le début de janvier 2022 ».

La Covid-19 reste toujours « une urgence de santé publique de portée internationale », et il est donc « trop tôt » pour réduire la qualité de la surveillance.

## 2. Épidémiologie en Algérie

Le 1er cas, un ressortissant italien, a été notifié le 25 février 2020 dans une base de vie à Hassi Messaoud dans la wilaya d'Ouargla. A partir du 02 mars 2020 un foyer a été détecté dans la wilaya de Blida pour donner suite à une alerte lancée par la France après la confirmation au COVID-19 de deux citoyens Algériens résidant en France ayant séjourné en Algérie. Depuis l'épidémie s'est étendue à l'ensemble du territoire national.

Le nombre le plus élevé de cas notifiés en une semaine depuis le début de la pandémie a été enregistré lors de la semaine S30/2021 (26 juillet – 01 août 2021) avec 10 409 cas, suite à une augmentation progressive depuis avril 2021. Il s'agissait du 3ème pic épidémique observé en Algérie, qui s'est avéré plus élevé que ceux des mois de juillet et novembre 2020.

Après une baisse significative pendant douze semaines jusqu'à atteindre 536 cas en semaine S42/2021 (18-24 octobre 2021), le nombre hebdomadaire de nouveaux cas confirmés est reparti à la hausse pour revenir à 1317 cas. Le nombre hebdomadaire de nouveaux décès est également en augmentation par rapport à la semaine précédente et s'élève à 45 décès.

Globalement, au cours de la semaine du 4 au 10 avril 2022, le nombre de nouveaux cas de COVID-19 a continué de baisser pour la troisième semaine consécutive, avec une baisse de 24 % par rapport à la semaine précédente. Le nombre de nouveaux décès hebdomadaires poursuit également sa tendance à la baisse (-18% par rapport à la semaine précédente).

Au 10 avril 2022, plus de 496 millions de cas confirmés et plus de 6 millions de décès ont été signalés dans le monde. (WHO, 2021)

#### **4. Diagnostic de l'infection par le SRAS-CoV-2**

Pour faire face à l'émergence du Sars-CoV-2 responsable d'une pandémie mondiale, de très nombreux tests diagnostiques ont été développés et mis sur le marché dans un délai très court. La RT-PCR sur prélèvement rhino-pharyngé est la méthode de référence pour le diagnostic et le dépistage de l'infection à Sars-CoV-2 mais les tests développés présentent de grande variabilité en termes de sensibilité et de délai de rendu des résultats. Les tests antigéniques présentent en général une sensibilité plus faible mais présentent l'avantage d'une mise en œuvre plus simple et plus rapide. Devant des tableaux évocateurs de Covid-19 avec un résultat de RT-PCR négatif, une sérologie peut être recommandée avec le dosage des IgM et des IgG. La sérologie est également un outil pertinent pour les études épidémiologiques.

Néanmoins il est important de rappeler que le taux d'anticorps anti-Sars-Cov-2 décroît avec le temps et peut ainsi impacter les résultats d'études séro-épidémiologiques. Malgré la nécessité de répondre rapidement à un besoin diagnostique urgent, il demeure indispensable de valider les méthodes choisies sur un panel d'échantillons bien caractérisé, les performances de certains tests étant parfois insatisfaisantes pour assurer un diagnostic fiable.(Hantzet al,2020)

Pour dépister le coronavirus SARS-COV-2, il existe trois tests de dépistage dont les principes et les buts diffèrent. (Eléonore, 2020)

### **1. Test moléculaire**

#### **1.1. RT PCR**

Le test PCR permet de savoir si une personne est contaminée par le SARS-CoV-2 au moment où le test est réalisé. Il débute généralement par un prélèvement nasopharyngé, fait avec un écouvillon. Bien qu'il soit possible de l'effectuer grâce à un prélèvement salivaire, puisque cette méthode n'est pas considérée suffisamment fiable. Ensuite, le génome du coronavirus est détecté par méthode RT-PCR. Ce qui signifie Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction. C'est-à-dire que le génome du coronavirus, détecté sous forme d'ARN, est d'abord rétrotranscrit en ADN - « rétro » car ce processus a normalement lieu de l'ADN vers l'ARN.

Avant que cet ADN soit amplifié, grâce à une réaction en chaîne par polymérase. Autrement dit, grâce à des enzymes nommées ADN polymérases, un nombre initialement faible de séquences d'ADN est dupliqué - à la chaîne - jusqu'à être aisément détectable.

---

---

Les résultats peuvent être disponibles en 24 heures, c'est le test utilisé pour dépister les patients. En conséquence, le délai avant l'obtention des résultats est généralement de plusieurs jours. **(Eléonore,2020)**

## **1.2 RT-LAMP**

L'amplification isotherme médiée par boucle (Lamp) est une technique développée par Notomi et al. en 2000. C'est une méthode d'amplification visuelle rapide, sensible et efficace des acides nucléiques. Dans une étude qui avait pour but de comparer l'efficacité de la RT-PCR et RT-Lamp a révélé que la sensibilité des deux tests est identique, mais la spécificité de cette technique est supérieure à la sérologie. **(Jamai,2020)**

## **2. Test sérologique**

Le test sérologique montre si une personne a été contaminée par le SARS-CoV-2 avant le test. Les anticorps produits lors d'une infection par le coronavirus sont recherchés dans le sérum sanguin. Actuellement, ces tests ne sont pas pratiqués à grande échelle, car leur fiabilité est jugée insuffisante.

Un test sérologique peut toutefois être pratiqué par souci de rapidité. S'il nécessite normalement une prise de sang, il existe une version rapide où une simple goutte suffit. Dans tous les cas, le résultat sera considéré comme indicatif. Et devra parfois être confirmé par un test PCR.

## **3. Test antigénique**

Le test antigénique détecte si la personne est contaminée par le coronavirus au moment du test. À l'instar du test PCR, il s'effectue via un prélèvement au fond du nez. Mais il se différencie sur les molécules recherchées. Puisque le test antigénique cherche des antigènes, c'est-à-dire des protéines présentes à la surface des virus. Par la suite, et c'est là tout son avantage, le prélèvement ne sera pas analysé en laboratoire. Mais sur le même principe que les tests de grossesse, avec une bande qui se colore. Ce qui rend ce test très rapide : à peine 15 à 30 minutes pour obtenir un résultat !

Le test antigénique a tout de même un inconvénient. Sa fiabilité est moindre par rapport au test PCR. Mais depuis peu, il est jugé suffisamment fiable pour être proposé par les Agences régionales de santé. Mais uniquement pour des opérations collectives, afin de désengorger les laboratoires médicaux. Les personnes symptomatiques et les cas contacts doivent toujours passer par un test PCR. **(Eléonore,2020)**

#### **4. Diagnostic radiologique**

La pandémie de COVID-19 est une crise sanitaire mondiale sans précédent. Compte tenu des délais d'obtention des résultats de la RT-PCR, technique diagnostique de référence, 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 scanographique typique de la pneumonie COVID-19 consiste en des plages de verre dépoli bilatérales, périphériques sous-pleurales, souvent postérieures et basales.

Le scanner thoracique s'est rapidement imposé comme un outil diagnostique intéressant, compte tenu de la présentation souvent assez caractéristique des 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 (Lodé et al, 2020).

#### **5. La composition biochimique**

##### **1. Structure du virus**

Les coronavirus prennent la forme de virus enveloppés, plutôt sphériques et mesurent 80 à 220 nanomètres de diamètre (Ahmedou, 2021) comprend de l'extérieur vers l'intérieur, la glycoprotéine Spike (S) (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique, d'où le préfixe latin « corona » à la particule virale).(Ahmedou,2021 ; Bonny et al,2020)

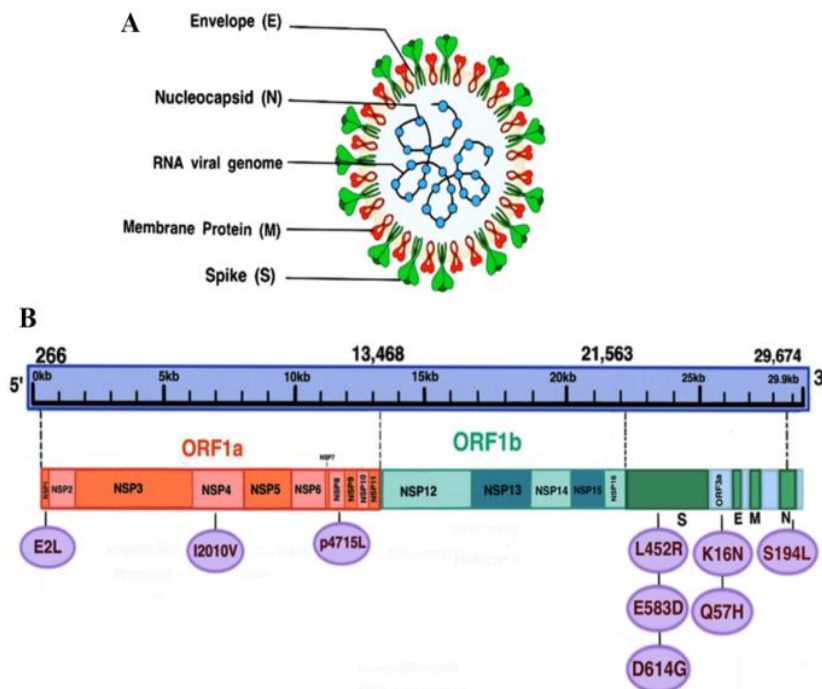
La protéine d'enveloppe (E), la protéine de matrice (M) et la membrane et la nucléocapside (N) elle-même, icosaédrique à symétrie cubique. Cette dernière contient une molécule de génome viral : de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif (29 881 paires de bases).(Bonnyet al,2020), soit un génome 100 000 fois plus petit que le génome humain, Ce génome est coiffé en 5' et polyadénylé en 3'.Il comporte un grand transcrit se traduisant en 16 protéines coupées par des protéases.Ces protéines réalisent la structure du virus et permettent la réplication virale.(Ahmedou,2021)

La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire.(Bonny et al,2020).

## 2. Organisation génomique

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte.

L'étude de Wu et al. A montré une similitude génomique et phylogénétique avec le Sars-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S. Ont analysé le génotype de différents patients atteints du Covid-19 et ils ont constaté des modifications rares et spontanées du génome viral. L'étude de Tang et al. A analysé 103 génomes de patients infectés par le Covid-19 et a permis d'identifier deux souches de Sar-CoV-2 : la souche L et la souche S. La souche L est plus agressive et contagieuse.(Jamai,2020)



### **3. La protéase principale (M<sub>pro</sub>) du SRAS-CoV-2**

M<sub>pro</sub>, 3CL est une enzyme critique pour le cycle de vie du virus. Son activité produit des protéines non structurales qui sont cruciales pour la réplication du génome et la production de virions de coronavirus : l'ARN polymérase dépendante de l'ARN, une hélicase, des ribonucléases et 3CL<sub>pro</sub> lui-même, à partir de deux types de polyprotéines (pp1a et pp1ab). La maturation du virus SARS-Cov2 (coronavirus du SRAS) dépend du clivage des grandes pp1a et pp1ab qui se chevauchent par deux protéases virales :M<sub>pro</sub> (protéase principale) et PL<sub>pro</sub> (protéase de type papaine).

SARS-CoVM<sub>pro</sub>, 3CL existe sous forme d'homodimère et chaque protomère a un site actif. Le clivage protéolytique de la pp1ab par M<sub>pro</sub> se produit sur 11 sites : 7 sites dans la pp1a et 11 sites dans la pp1ab. Il en résulte la maturation de 16 protéines virales non structurales. La protéase M<sub>pro</sub> forme un homodimère fonctionnel. Il a été démontré que l'extrémité N-terminale et l'extrémité C-terminale de M<sub>pro</sub> sont essentielles pour la formation de dimères et pour la fonction enzymatique.

La protéase M<sub>pro</sub>, 3CL<sub>pro</sub>, est une cible idéale pour la conception de médicaments antiviraux en raison de sa grande conservation entre les différentes souches de coronavirus et de l'absence d'analogues fonctionnels dans le protéome humain. Les protéases M<sub>pro</sub> du SARS-CoV1 et du SARS-CoV2 sont fonctionnellement identiques.

M<sub>pro</sub>, la protéase 3CL (protéase de type 3C) est la principale protéase du coronavirus humain SARS-CoV-2. La protéase M<sub>pro</sub> 3CL est une protéase à cystéine. La protéase M<sub>pro</sub> clive les protéines avec des séquences comprenant LQ[S/A/G) c-terminal au résidu glutamine. (Ahmedou,2021)

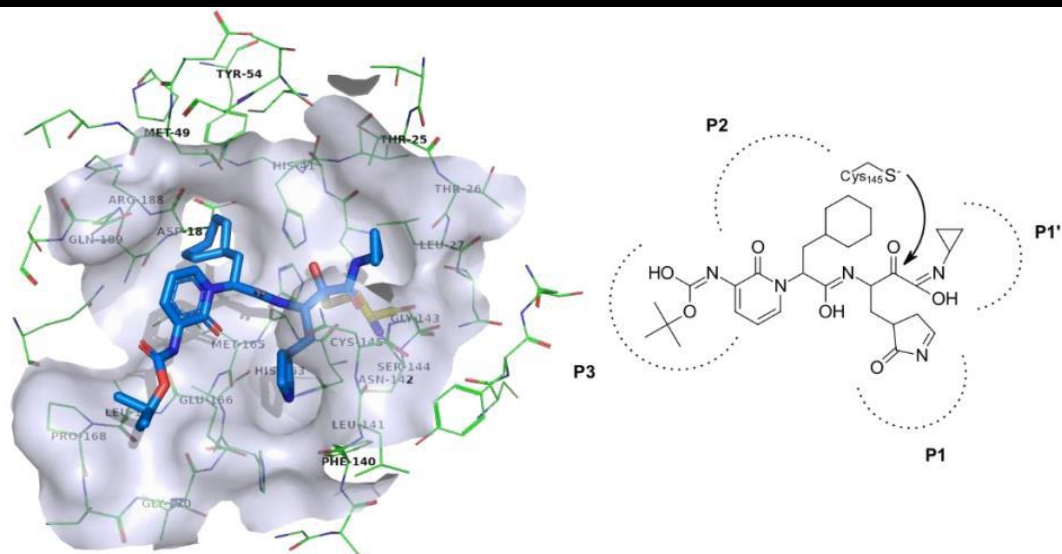


Figure 03: Site actif de l'enzyme 3Clpro ou Mpro du SRAS-CoV-2 (PDB ID : 6Y7M) avec petite molécule soulignée et désignation de la poche sur la droite. Les résidus du site actif sont représentés par un modèle linéaire de couleur verte, avec une surface transparent.(Ahmedou,2021).

## 6. Cycle de réplication

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales.(Bonny et al,2020). La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication.

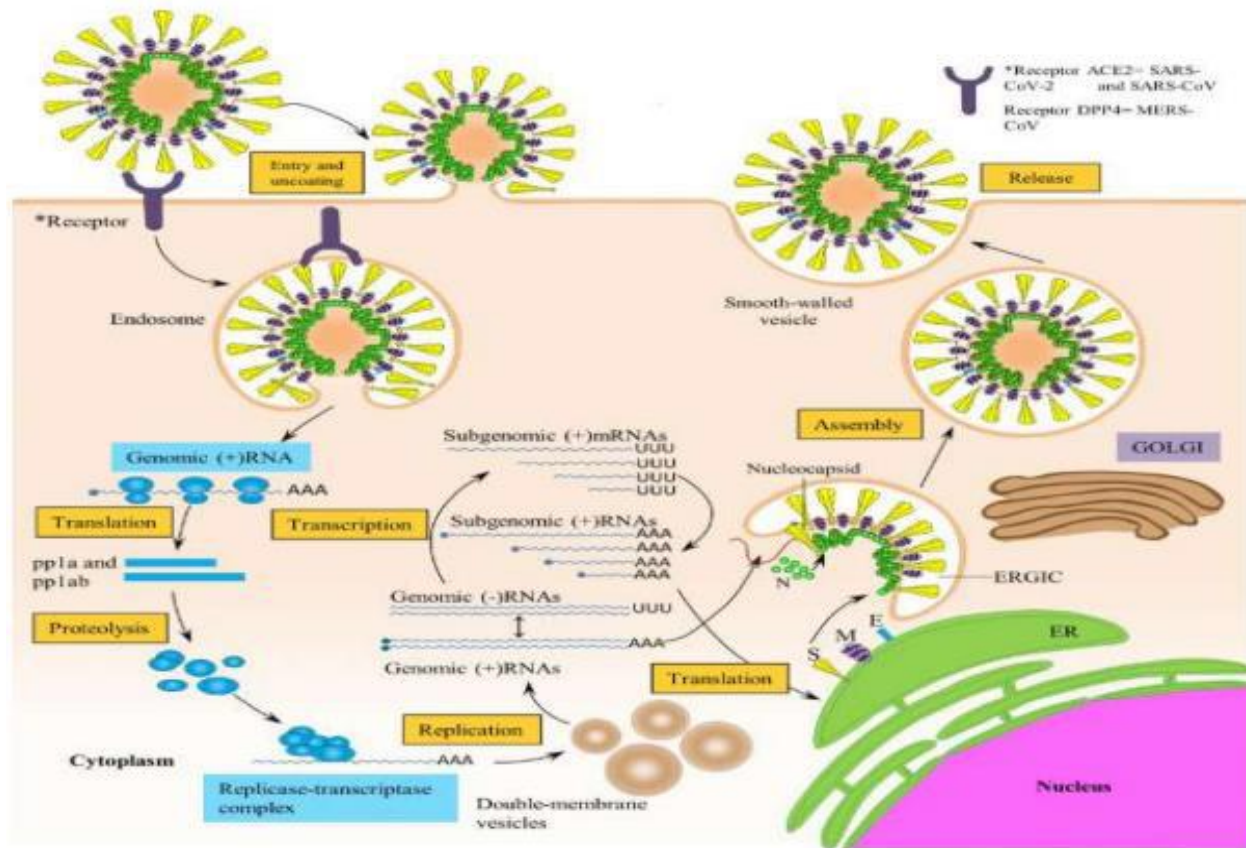


Figure 04: Cycle de réplication virale dans les cellules eucaryotes. Le virus se lie à un récepteur à la surface des cellules (ACE2 pour le SARS-CoV et le SRAS-Cov-2; DPP4 pour le MERS-CoV et le SARS-Cov 2). (Ahmedou, 2021)

## 7. Modes de transmission

Initialement, on pensait que ce virus est transmis de l'animal à l'homme, puisque plus de la moitié des sujets atteints avaient fréquenté le marché de fruits de mer, cependant les jours suivants ont permis d'écarter cette hypothèse. Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission. Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/sécrétions d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées. (Jamai, 2020)

---

---

## **II. Classification et Taxonomie**

### **1. Mutation**

Tout changement dans la séquence génétique du virus qui se produit lors de sa multiplication dans une cellule hôte. Il est à noter que les mutations dans le génome du virus peuvent être silencieuses ou entraîner un remplacement, une insertion ou une délétion d'un ou plusieurs acides aminés dans les protéines virales. En règle générale, ces changements n'ont pas d'effet sur les propriétés biologiques du virus (ex. : la contagiosité ou la virulence). (Grégory et al, 2021)

Dans le cas des variantes du SARS-CoV-2 largement médiatisés, ces mutations sont essentiellement des substitutions. Par exemple, la mutation **N501Y** signifie que, en position du 501<sup>e</sup> acide aminé de la protéine S, une tyrosine (Y) a remplacé une asparagine (N). De la même manière, **E484K** signifie qu'une lysine (K) a remplacé un acide glutamique (E) comme 484<sup>e</sup> acide aminé de la protéine S. Lorsqu'on suit le devenir de ces mutations dans le temps (leur transmission, l'ajout de nouvelles mutations, etc.), on obtient des « **lignées** » de virus que l'on peut visualiser comme des branches dans l'arbre généalogique de SARS-CoV-2. Sur ces branches, un groupe de virus partageant un même ensemble de mutations est appelé « **variant** ». (Stéphane, 2021)

### **2. Variantes**

Un variant du SRAS-CoV-2 se distingue par plusieurs mutations qui modifient ses propriétés biologiques comparativement à la souche de référence (Wuhan-Hu-1) isolée en Chine en décembre 2019 (ex. : une plus grande transmissibilité). (Grégory, Laurianne. 2021).

**1. La lignée B.1.1.7 (variant 501Y.V1) dite « britannique » (Alpha)**  
Également appelée *Variant of concern – VC – 202012/01*, variant « **Kent** » ou **20I/501Y.V1**, le variant 501Y.V1 de la lignée B.1.1.7 a été observé pour la première fois au Royaume-Uni, en décembre 2020 (mais il y était présent depuis au moins le mois de septembre).

Par rapport à la lignée B.1, B.1.1.7 présente 19 mutations principales, dont 8 sur la protéine S. Parmi celles-ci :

- **N501Y** qui, en modifiant légèrement l'extrémité de la protéine S, semble améliorer la liaison entre cette protéine et le récepteur ACE2 des cellules cibles ;
- **P681H** qui semble augmenter la production de protéine S par les cellules infectées ;
- **deux délétions (H69-V70 et Y144/145)** qui pourraient modifier la structure tridimensionnelle de la protéine S. (Stéphane, 2021)

En plus d'être détecté par séquençage génomique, le variant B.1.1.7 a été identifié dans un test commercial fréquemment utilisé caractérisé par l'absence d'échantillons de PCR du gène S (défaillance de la cible du gène S, SGTF). Le variant B.1.1.7 comprend 17 mutations dans le génome viral. Parmi celles-ci, huit mutations (délétion  $\Delta$ 69-70, délétion  $\Delta$ 144, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H) se trouvent dans la protéine de pointe (S). N501Y montre une affinité accrue de la protéine de pointe pour les récepteurs ACE 2, améliorant la fixation virale et l'entrée ultérieure dans les cellules hôtes (**Aleemet al, 2022**)

**2. La lignée B.1.351 (variant 501Y.V2) dite « sud-africaine » (Béta)**  
Également connue sous le nom de **20H/501Y.V2** (ou parfois de E484K dans la presse grand public), le variant 501Y.V2 de la lignée B.1.351 a d'abord été identifié en Afrique du Sud en 18 décembre 2020. Par rapport à la lignée B.1, B.1.351 présente 13 mutations principales, dont 8 sur la protéine S. Parmi celles-ci :

- **N501Y et K417N** qui semblent améliorer la liaison entre la protéine S et le récepteur ACE2 des cellules cibles ;
- **E484K** qui, en modifiant la forme de l'extrémité de S, pourrait permettre au virus d'échapper partiellement aux anticorps issus d'une infection ou d'une vaccination utilisant la protéine S. (**Stéphane, 2021**)

La variante B.1.351 comprend neuf mutations (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G et A701V) dans la protéine de pointe, dont trois mutations (K417N, E484K et N501Y) sont situées dans le RBD et augmenter l'affinité de liaison pour les récepteurs ACE. Le SARS-CoV-2 501Y.V2 (lignée B.1.351) a été signalé aux États-Unis fin janvier 2021.

Ce variant aurait un risque accru de transmission et une neutralisation réduite par la thérapie par anticorps monoclonaux, les sérums de convalescence et les sérums post-vaccination. (**Alem et al, 2022**)

**3. La lignée P.1 ou B.1.1.248 (variant 501Y.V3) dite « brésilienne » (Gamma)**  
Également connu comme **20J/501Y.V3**, le variant 501Y.V3 de cette lignée a d'abord été signalé au Japon, chez des personnes de retour du Brésil. On estime que cette lignée a émergé vers octobre 2020 dans la région de Manaus, en Amazonie, où elle est rapidement devenue la lignée prédominante. Bien que proche de la lignée B.1.351, elle n'en fait pas partie et descend d'une autre lignée appelée B.1.1.28.

---

---

Néanmoins, elle présente des mutations communes avec B.1.351:

- **N501Y et K417T** (proche de K417N chez B.1.351) qui semblent favoriser la transmission ;
  - **E484K** qui, comme pour B.1.351, semble favoriser une résistance à l'immunité.
- (Stéphane, 2021)

La variante B.1.1.28 héberge dix mutations dans la protéine de pointe (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I V1176, K417T, E484K et N501Y). Trois mutations (L18F, K417N, E484K) sont localisées dans le RBD, similaire à la variante B.1.351.

D'après la mise à jour épidémiologique de l'OMS du 30 mars 2021, cette variante s'est propagée dans 45 pays. Il est important de noter que cette variante peut avoir une neutralisation réduite par les thérapies par anticorps monoclonaux, les sérums de convalescence et les sérums post-vaccination.(Aleem et al, 2022).

#### **4. Omicron (lignée B.1.1.529)**

Identifiée pour la première fois en Afrique du Sud le 23 novembre 2021 après une légère augmentation du nombre de cas de COVID-19.

Omicron a été rapidement reconnu comme un COV en raison de plus de 30 modifications de la protéine de pointe du virus ainsi que de la forte augmentation du nombre de cas observés en Afrique du Sud. Les mutations rapportées incluent T91 dans l'enveloppe, P13L, E31del, R32del, S33del, R203K, G204R dans la protéine de la nucléocapside, D3G, Q19E, A63T dans la matrice, N211del/L212I, Y145del, Y144del, Y143del, G142D, T95I, V70del, H69del, A67V dans le domaine N-terminal du pic, Y505H, N501Y, Q498R, G496S, Q493R, E484A, T478K, S477N, G446S, N440K, K417N, S375F, S373P, S371L, G339D dans le domaine de pointe, D796Y dans le peptide de fusion de la pointe, L981F, N969K, Q954H dans l'heptade répétée 1 de la pointe ainsi que plusieurs autres mutations dans les protéines non structurales et la protéine de pointe.

La modélisation initiale suggère qu'Omicron montre une augmentation de 13 fois de l'infectiosité virale et est 2,8 fois plus infectieuse que la variante Delta. Les anticorps monoclonaux précédemment autorisés ont démontré une efficacité réduite contre la variante Omicron et ont ensuite vu leurs autorisations d'utilisation d'urgence révoquées. Le seul anticorps monoclonal autorisé à ce jour est le sotrovimab car il reste efficace contre ce variant.(Aleemet al,2022).

### **3. Variante dominant en Algérie**

Si le président Abdelmadjid Tebboune assure que la situation épidémiologique est "*sous contrôle*", l'Algérie, pays le plus peuplé du Maghreb, s'approche de son record de 1.133 cas quotidiens. Le 9 juillet, le pays dépassait la barre des 800 contaminations quotidiennes, pour la première fois depuis novembre 2020, en raison notamment de la multiplication des variantes Delta et Alpha. **(TV 5 Monde, 2021)**

L'Institut Pasteur d'Algérie a annoncé que l'Omicron reste le variant prédominant actuellement dans le pays, avec 95% des variantes circulants et 5% pour le variant Delta.

Par ailleurs, les taux d'infection 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 2022 sont passés de 52% à 44% pour le BA.1 et de 48% à 56% pour le BA.2. **(Direct Santé, 2022)**

### **4. Les plantes médicinales**

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, voire 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. **(Boudjouref, 2018)**

La médecine traditionnelle à base de plantes médicinales est l'une des plus vieilles médecines du monde, elle représente une alternative intéressante pour soigner différentes affections parmi les affections respiratoires, grâce aux effets : assainissant ; antiseptique ; antioxydant ; antibactérien ; antiviral que présentent certaines plantes comme : l'eucalyptus ; le thym ; le lierre grimpant ; l'anis vert ; etc. Aujourd'hui l'utilisation des plantes comme remède aux troubles respiratoires est de plus en plus reconnue par des études scientifiques. **(Djihene, 2021)**

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'activité thérapeutiques, parmi les espèces les plus connues se trouve *Artemisia campestris* L. **(Boudjouref, 2018)**

---

---

### **III. Généralités sur *Artemisiacampestris*L**

L'*ArtemisiaCampestris*, en arabe *dgouft*, est une plante spontanée connue dans notre pays, elle très utilisée par la population locale en médecine traditionnelle En Algérie, plus d'une dizaine d'armoises sont répertoriées. Certaines sont très rares dans les hautes montagnes. En revanche, d'autres sont très répandues et abondantes dans les régions steppiques et sahariennes. Sa détermination est très connue des populations, car elle est vivace et d'une odeur aromatique très caractéristique. Cette armoise champêtre est très connue dans le Nord, dans les Hauts-Plateaux et dans l'Atlas saharien, Les espèces qui appartiennent au genre *Artemisia* possèdent des propriétés thérapeutiques, elles sont non seulement utilisées dans la médecine traditionnelle, mais aussi dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique. **(Ballout et Chegrouche, 2020).**

Le genre *Artemisia* appartient à la famille des Astéracées: c'est l'un des genres le plus répandu et le plus étudié de cette famille; il contient un nombre variable d'espèces allant jusqu'à 400 espèces (Mucciarelli and Maffei., 2002).

Il a été rapporté que le genre *Artemisia* est riche en métabolites secondaires tels que les flavonoïdes, les acides cafféoylquinic, les coumarines, les huiles essentielles, les stérols et les acétylènes **(Boudjouref, 2018).**

#### **Nomenclature d'*Artemisia campestris* L : (Ammari et al., 2021)**

✓**Noms français** : Armoise champêtre, Armoise des champs, Armoise rouge.

✓**Noms anglais** : Field Sageort, Field Sagewort, Field Wormwood.

✓**Noms vernaculaires** : Taguq, tguft, degoufet, Tadjouq, tedjokAlala, hellala.

#### **1. Description botanique**

*A.campestris*L. est un sous-arbuste vivace, hermaphrodite, presque inodore buissonnante (30-150cm), avec des tiges ramifiées à rameaux étalés, subligneuses et couchées à la base puis ascendantes qui forment une forme de panicule; il est généralement rouge brunâtre et glabre, et acquiert une forme lignifiée à la partie inférieure et une forme pubescente au sommet. Les feuilles sont vertes, séricilleuses lorsqu'elles sont jeunes, souvent glabrescentes à maturité; les feuilles basales sont 2-3 pinnatisectes, pétiolées ou même auriculées, les supérieures sont les plus simples.

La plante a une inflorescence composée: le capitule, ovoïde et hétérogame, contenant 8 à 12 fleurs, organisé sur des réceptacles convexes et glabres, et entouré de bractées glabres involuquées organisées en plusieurs rangées, ces fruits sont des akènes.(Ballout et al, 2020 ; Touil, 2012)

### **Taxonomie**

Selon Caratini (1971), la plante *Artemisiacampestris* est classée dans (GHOUAR. M, SABEG. K, 2018) :

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 L.</i>



**Figure 05 :** la plante d'*Artemisia campestris* L.

## **2. 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 États de la côte de l'Atlantique.

Certains auteurs ANDERSON 1959; HULTEN 1968; ROLAND et al, 1969 disent que cette plante est plus fréquente dans la partie nord de l'Amérique du nord. Elle occupe des sites du détroit de Béring et l'Alaska, au Labrador, au Canada et se produit dans les États des Grands Lacs et dans le Colorado.

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.

On la retrouve sous la forme actuelle dans le berbère, couvrant d'immenses étendus dans la partie méridionale et sous saharienne des hautes plaines d'Algérie- Tunisie (anonyme, 1980). Très répandue dans le sud de la Tunisie. (Khrilifa, 2011)

### **3. Composition chimique**

Il a été rapporté que le genre *Artemisia* est riche en métabolites secondaires tels que les flavonoïdes, les acides cafféoylquinic, les coumarines, les huiles essentielles, les stérols et les acétylènes, l'analyse chimique des huiles essentielles de l'armoise rouge montre la dominance des monoterpènes avec une proportion de 62,11%, suivie par les sesquiterpènes avec 9,1% et les monoterpènes et les sesquiterpènes oxygénés avec 3% pour chaque composé. **(Ballout et al, 2020)**

Les résultats de l'analyse phytochimique des parties aériennes d'*Artemisiacampestris* L traduit la présence des composants chimiques flavonoïdes tanins, alcaloïdes. Les flavonoïdes identifiés chez *Artemisiacampestris* L sont : flavone (apéginie), flavonol (kaempférol 7-méthyle), flavanone (naringénine), dihydroflavonols (taxifoline-7-méthyle).

Les composés des huiles essentielles les plus abondants chez la plante *Artemisiacampestris* sont :  $\gamma$ -terpinène, capillène, 1-phenyl-2,4-pentadiyne, spathulenol, méthyleugenol p-cymène et  $\beta$  - piène. **(Ammari et al. 2021)**

### **4. Utilisations de la plante**

*Artemisiacampestris* L est largement utilisée en médecine traditionnelle grâce à ses propriétés bactéricides, antifongiques, anti-inflammatoires, antihelminthiques, antivenins et analgésiques. La plante a été utilisée par certaines tribus indigènes nord amérindienne comme un abortif pour interrompre une grossesse difficile. La partie aérienne est utilisée dans le traitement de brûlures, de la diarrhée, les morsures de serpent, les piqûres de scorpions, l'eczéma, la gastroentérite, la dysenterie, le rhumatisme, elle est également utilisée pour traiter les infections urinaires, la fièvre la toux et les problèmes menstruels.

En usage externe, l'*Artemisiacampestris* L est un cataplasme sédatif sur le bas ventre (règles difficiles, crampes musculaires) et cicatrisant sur les blessures. Les fleurs d'*Artemisiacampestris* L ont été utilisées comme agent hypoglycémique, dépurative, Antilithiasique, ainsi que pour le traitement de l'obésité et pour diminuer le taux de cholestérol. **(Ghouar et al, 2018) et (Touil, 2012)**

## **IV. Généralités sur le docking moléculaire**

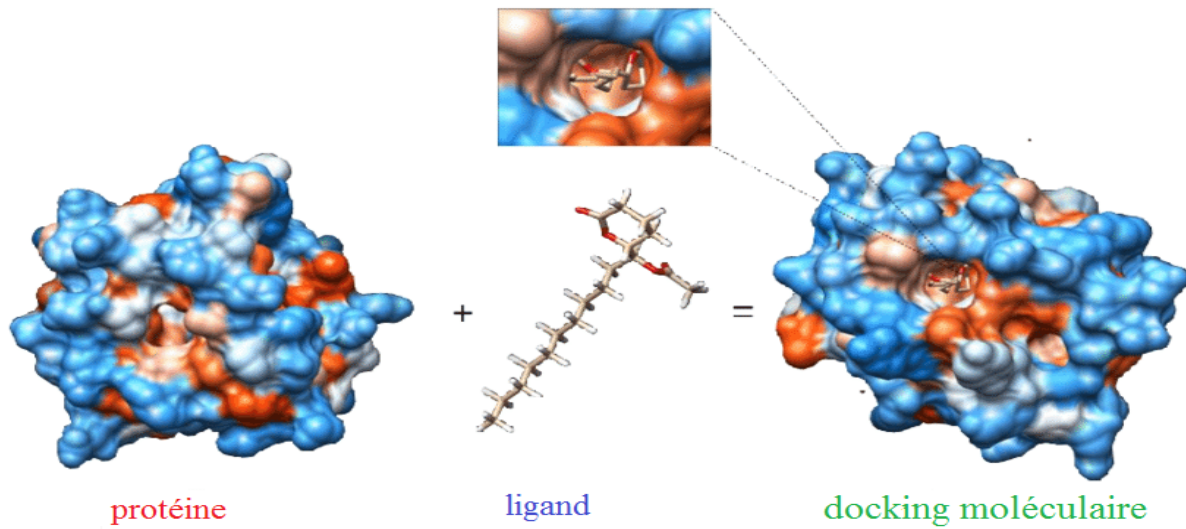
### **Amarrage moléculaire**

Est une méthode empirique qui permet de prédire l'affinité entre deux molécules (généralement ligand pour une protéine), la position et l'orientation la plus favorable pour un ligand venant en interaction avec une protéine cible. Cet outil est actuellement très sollicité dans la recherche de nouvelles molécules à visée thérapeutique. Il est utilisé pour faire des criblages très rapides et peu coûteux afin d'identifier une molécule pouvant avoir une forte activité sur une protéine cible ou au contraire d'identifier la cible d'une molécule ayant des activités biologiques intéressantes.

D'autres parts, lorsque la structure 3D d'une protéine cible est définie, le docking permet de mettre en évidence les régions et les résidus à explorer pour optimiser l'affinité d'un ligand avec cette cible. Ainsi, il est également utilisé pour optimiser la sélectivité d'une molécule entre deux ou plusieurs protéines. Le principe général est, considérant une cible de géométrie donnée, d'essayer de placer le ligand en interaction avec la protéine de la façon la plus favorable possible. Lors du docking, la protéine cible est généralement figée alors qu'une certaine flexibilité est attribuée au ligand (angle de torsion). Il existe de nombreux logiciels de docking, qu'on peut répartir en deux catégories selon la méthode utilisée : la simulation de trajectoire et l'ajustement de fragments.

A partir d'une position initiale aléatoire, la simulation de trajectoire consiste à explorer plusieurs positions (avec différentes conformations du ligand) par évaluation de l'énergie d'interaction ligand/protéine. La meilleure position est celle qui est la plus basse en énergie, donc correspond au complexe ligand/protéine le plus stable. La seconde approche, ajustement de fragments, est basée sur la complémentarité des formes. Dans cette méthode, le ligand est décomposé en plusieurs fragments puis reconstruit dans le site actif, en essayant de faire correspondre les géométries et les fonctions chimiques. Cette méthode est beaucoup plus rapide que la simulation de trajectoire et permet généralement le criblage rapide de vastes bibliothèques de molécules. La méthode par simulation de trajectoire est plus lente mais prend mieux en compte la flexibilité du ligand et permet l'exploration de régions plus vastes. **(Traore, 2016)**

Le Docking : est l'étape des algorithmes utilisés pour la prédiction de la conformation du ligand ainsi que sa position et son orientation dans le site actif de la protéine (généralement appelés pose). (Hazhazi, 2021)



**Figure 06:** Représentation schématique du Docking moléculaire. (Silva et al, 2022)

## **Partie Pratique**

## I. Matériels et Méthodes

### 1. Préparation de protéines

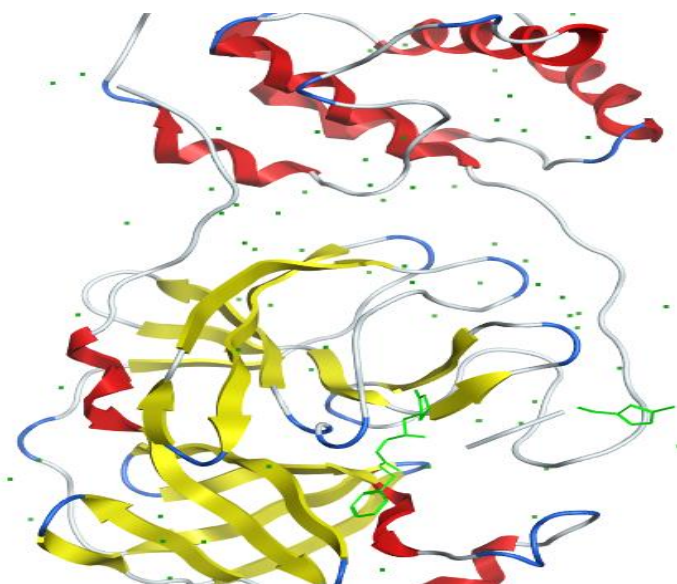
Tout d'abord, la structure cristallographique de Mpro SARS-COV-2 utilisée dans ce travail, est téléchargé à partir de la banque de données sur les protéines (RCSB PDB) <https://www.rcsb.org/3d-view/6lu7> présentant une haute résolution de 2.16 Å.

La protéine 6lu7 contient deux chaînes, A et B qui forment un homodimère. La chaîne A a été utilisée pour la préparation de macromolécules, contenant 306 AA, et environ 31.4 kDa de masse moléculaire.

Chaîne B, composée de 6 résidus, représente un ligand co-cristallin natif présent dans la structure cristalline nommée N-[(5-MÉTHYLISOXAZOL-3-YL) CARBONYL]ALANYL-L-VALYL-N-1-((1R,2Z)-4-(BENZYLOXY)-4-OXO-1-[(3R)-2-OXOPYRROLIDINE-3-YL]MÉTHYL)BUT-2-ÉNYL)-L-LEUCINAMIDE.

Dans l'amarrage moléculaire, la protéine doit être préparée en suivant 3 étapes principales :

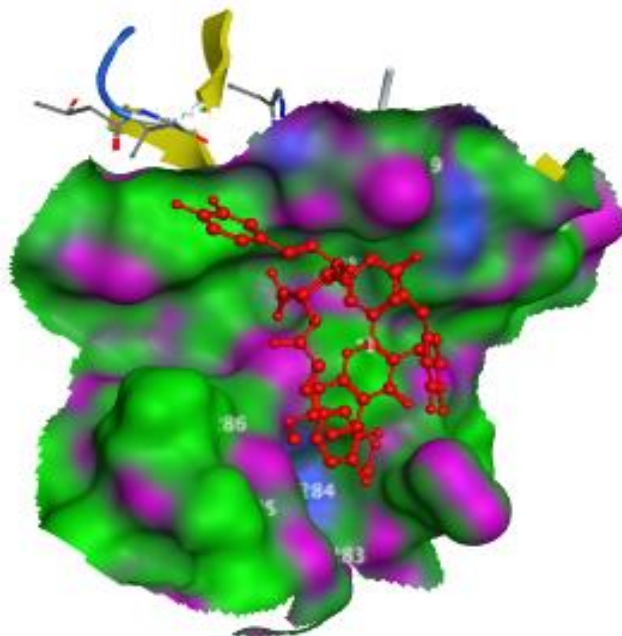
1. Élimination de toutes les molécules d'eau, les hétéroatomes, tous les ligands et le solvant co-cristallisé.
2. Les inhibiteurs co-cristallisés ont été supprimés à l'aide des outils MOE 2018
3. Minimiser l'énergie de la protéine



**Figure 07 :** La structure de la protéine 6LU7 avec l'inhibiteur N3

## 2. Préparation du ligand

Il a été rapporté que les quinze composés naturels présentait des bioactivités antivirales, nous avons étudié l'effet de ces 15 composés en tant qu'inhibiteurs potentiels du covid-19 Mpro (RCSB PDB :6lu7) en utilisant amarrage moléculaire.

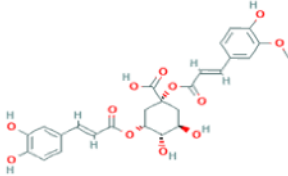
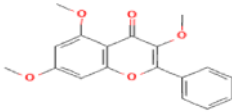
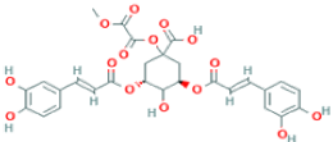
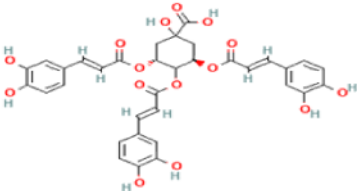
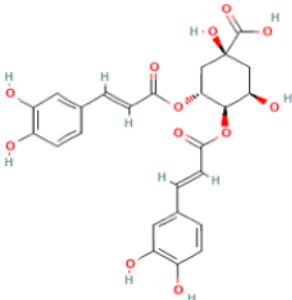


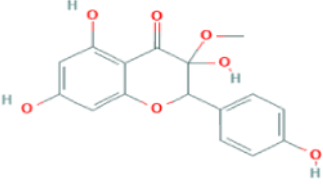
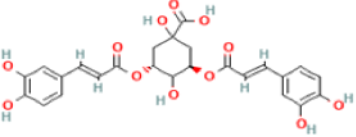
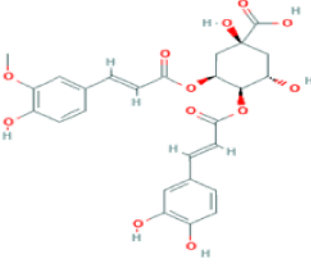
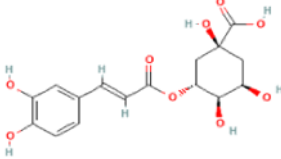
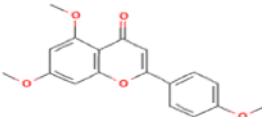
**Figure 08:** Ligand 4 avec la protéine 6lu7 (MOE).

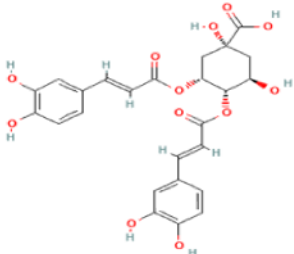
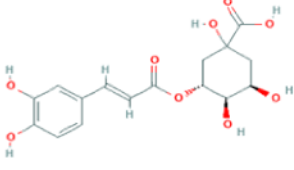
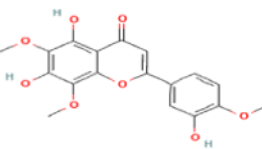
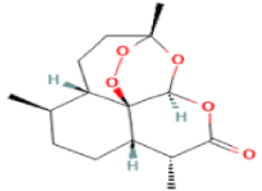
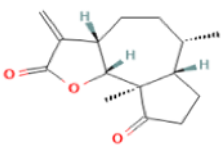
Les quinze composés sont codés pour faciliter leur discussion et leur citation dans les sections suivantes de ce travail.

Les structures 2D des quinze composés cliniques ont été extrait au format SDF de la base de données Pubchem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) . Et Discovery studio visualizer 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 02: Structure 2D des 15 ligands et leur code en Pubchem

Ligands	Nom des ligands	Structure 2D	Code Pubchem CID
L1	1-Feruloyl-5-Caffeoylquinic Acid		131753173
L2	3,5,7-Trimethoxyflavone		117900
L3	1-Methoxyoxalyl-3,5-dicaffeoylquinic acid		6474367
L4	3,4,5-Tricaffeoylquinic acid		6440783
L5	3,4-Dicaffeoylquinic acid		5281780

L6	3,4',5,7-Tetrahydroxy-3-methoxyflavone	 <p>The structure shows a flavone core with a methoxy group at C-3, and hydroxyl groups at C-3', C-4', C-5, and C-7.</p>	129819971
L7	3,5-Dicaffeoylquinic acid	 <p>The structure shows a central quinic acid core with two caffeoyl groups attached at the 3 and 5 positions.</p>	6474310
L8	3-O-Feruloyl-4-O-caffeoyl quinic acid	 <p>The structure shows a central quinic acid core with a feruloyl group at the 3 position and a caffeoyl group at the 4 position.</p>	101024372
L9	Chlorogenic acid	 <p>The structure shows a central quinic acid core with a caffeoyl group attached at the 3 position.</p>	1794427
L10	4',5,7-Trimethoxyflavone	 <p>The structure shows a flavone core with methoxy groups at C-4', C-5, and C-7.</p>	79730

L11	4,5-Dicaffeoylquinic acid	 <p>The structure shows a central quinic acid core with two caffeoyl groups attached at the 4 and 5 positions. Each caffeoyl group consists of a propenoic acid chain linked to a 3,4-dihydroxyphenyl ring.</p>	6474309
L12	5-O-Caffeoylquinic acid	 <p>The structure shows a central quinic acid core with a single caffeoyl group attached at the 5 position. The caffeoyl group consists of a propenoic acid chain linked to a 3,4-dihydroxyphenyl ring.</p>	5282098
L13	Acerosin	 <p>The structure shows a coumarin core with a 3,4-dihydroxyphenyl group at the 2-position and a 3,4-dimethoxyphenyl group at the 7-position.</p>	177696
L14	Artemisinin	 <p>The structure shows a complex bicyclic sesquiterpene lactone with a peroxide bridge and a lactone ring.</p>	68827
L15	Damsin	 <p>The structure shows a complex bicyclic sesquiterpene lactone with a peroxide bridge and a lactone ring, similar to artemisinin but with different substituents.</p>	14631

### 3. Doking moléculaire

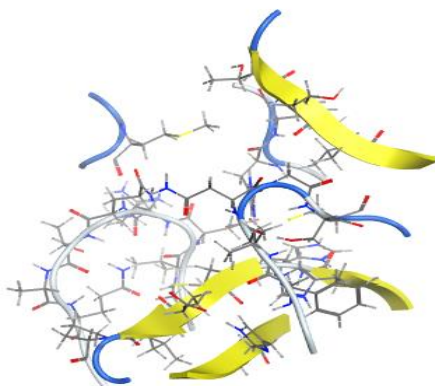
L'amarrage moléculaire a été réalisé pour prédire le mode de liaison de quinze composés d'*Artemisiacampestris L* avec une cible du covid-19, la protéase principale (code PDB : 6lu7), en utilisant le programme MOE sur un ordinateur fixe :

Mémoire (RAM)	4,00 Go (3,83 Go utilisable)
Processeur	Intel(R) Core(TM) i5-10400 CPU @ 2.90GHz 2.90 GHz
Système d'exploitation	Windows 11 Professionnel
Type de système	64 bits

Le nombre des pistes d'amarrage ont été fixées à quinze pistes. Le logiciel utilise des boîtes rectangulaires pour le site de reliure, le centre de la boîte a été défini et affiché à l'aide de MOE.

Le nombre de solutions obtenues est égal à 10 conformations pour chaque ligand et enzyme. Les conformations préférées étaient celles de plus faible énergie de liaison et plus faible RMSD dans le site actif et respectent la règle de Lipiniski.

Enfin, les résultats d'amarrage générés ont été directement chargés dans Discovery studio visualizer 2021, pour étudier les modes d'amarrage possibles entre les composés et la principale protéase du covid 19.



**Figure 09** : Site d'interactions du 6lu7.

## **Résultats et Discussion**

## II. Résultats et Discussion

Ce chapitre présente les résultats de notre étude des interactions entre différents inhibiteurs avec l'enzyme (6LU7) par la méthode du Docking moléculaire à l'aide du logiciel MOE. Nous avons présenté les résultats du score et du RMSD des meilleures poses pour chaque ligand (Tableau 06). Sachant que : **Le score** : Le choix de la pose est correspondu à la structure qui a l'énergie la plus basse ; **RMSD** : Le choix de la pose est correspondu à la structure qui le plus petit valeur possible de RMSD (Hazhazi et al, 2021).

**Tableau 03** : Résultats de RMSD et SCORE de l'enzyme 6LU7 avec les ligands étudiés.

L	RMSD	S-score (kcal/mol)	Résidud'acideaminé
L1	1.49	-7.97	Arg4,Lys5
L2	1.43	-6.21	Lys5, Ser284
L3	1.98	-11.25	Arg4, Lys5,Ser284
L4	2.02	-11.83	Arg4, Lys5,Ser284
L5	2.01	-10.47	Arg4, Lys5,Ser284
L6	1.12	-7.41	Arg4, Lys5,Ser284
L7	1.31	-9.77	Lys5, Ser284, Ser139
L8	1.75	-6.82	Ser284 ,Glu166
L9	1.55	-9.24	Lys 137, Lys5,Ser284
L10	1.44	-6.32	Arg4, Lys5,Ser284
L11	2.02	-11.41	Arg4, Lys5,Ser284
L12	1.58	-9.91	Arg4, Lys5,Ser284
L13	1.11	-9.55	Gly143,Thr190,His164, Arg188, His41
L14	1.74	-6.36	Lys5,Ser284, Arg4
L15	0.65	-6.45	Arg4, Lys5,Ser284

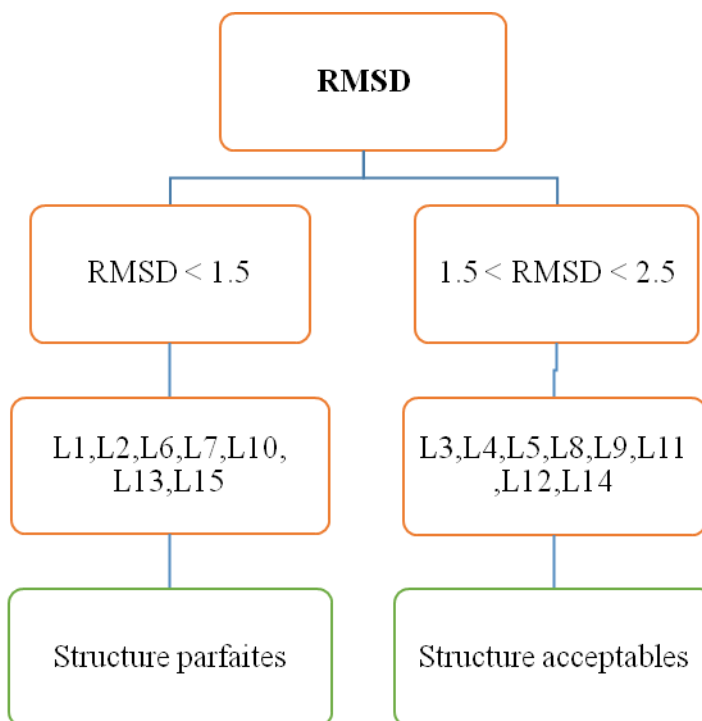
Les critères pour choisir les ligands les plus efficaces pour l'inhibition de la protéase principale du SARS-CoV-2 est :

### 1. Le score

Le résultat obtenu indique que les ligands L4, L3, L11, L5, L12, L7, L13, L9 les plus faibles énergies, et cela montre que les 8 ligands ont une forme très stable par rapport aux autres ligands. Mais les autres ligands aussi ont une valeur d'énergie  $< -6$  kcal/mol, c'est-à-dire que les 15 ligands ont une forme stable acceptable.

### 2. RMSD

Selon Destriaet al, 2020, dit que plus la valeur RMSD est grande, plus l'écart qui indique, plus la prédiction est grande, et grandeur d'interactions ligand-protéine. Une méthode d'amarrage moléculaire est dite valide si elle a un RMSD de valeur  $\leq 3$  Å. Plus la valeur RMSD est petite, est la conformation meilleure car la position du ligand rougeâtre est plus proche de la position du ligand résultant de la cristallographie.



**Figure 10** : Valeurs de RMSD données par le logiciel MOE

Les résultats expliquent que tous les ligands présentent une valeur faible de RMSD  $< 2.5$ , mais les meilleurs ligands de valeur très faible est : L1, L2, L6, L7, L10, L13, L15, c'est que montre ces ligands à une structure parfaite et une meilleure conformation.

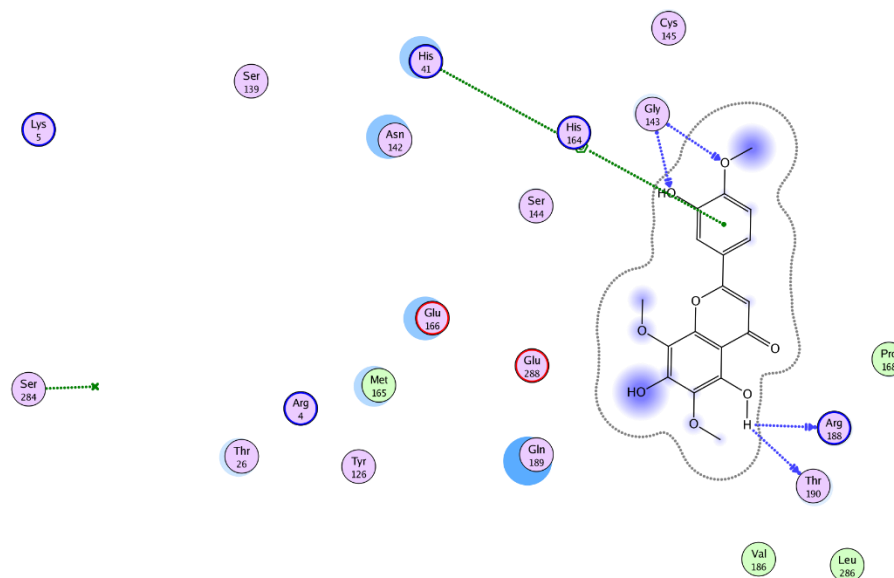
D'après les résultats regroupés dans le Tableau 7, on remarque que les ligands L3, L4 et L11 ont les énergies d'interaction les plus faibles dont ce sont les inhibiteurs les plus puissants de la protéase principale du SARS-CoV-2 (Référence).

Ces phytoligands forment ainsi des liaisons hydrogènes avec les acides aminés proches du site catalytique de l'enzyme et surtout avec l'Arg4, la Lys5, et la Ser284.

Nos résultats sont en accord avec ceux trouvés par **Ijazet al, 2021**. Ces auteurs signalent que l'interaction arène-hydrogène entre l'hydrogène du ligand et le résidu His41 de la protéine principale.

L'interaction a été principalement influencée par un changement de conformation de la chaîne latérale Gly143. His41 a également formé des interactions efficaces avec des ligands. Ainsi, His41 pourrait être utilisé comme résidu clé contre une large gamme de ligands.

Le ligand 13 peut être considéré comme un inhibiteur puissant de la protéase principale 3CLpro du SARS-CoV-2, puisqu'il forme des liaisons stables avec l'His41 et la Gly143.



**Figure 11:** les interactions de L13 avec la protéine 6lu7.

Ainsi, les AA His41 et Cys145, où le montant par la liaison formé a révélé une forte affinité avec le COVID - 19 3CLprotéase.(Ashraf et al, 2020), plus que les résidus : Thr24, Thr25, Thr26, Cys44, Thr45,Ser46, Met49, Asn142, Gly143, His164, Glu166 et Gln189 aussi avec des interactions significatives avec le covid 19 .(Tahir et al, 2020)

Gly143, Leu141, Ser144, His163, Cys145,Thr190 et Gln192. Par conséquent, cette molécule a été considérée comme la plus prometteuse inhibiteur. (Sobiaet al, 2021)

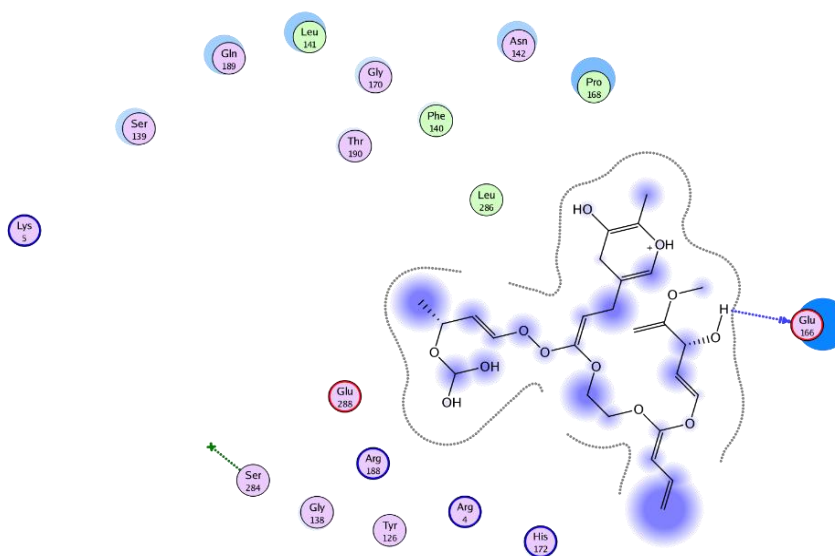


Figure 12 : Les interactions de L8 avec la protéine 6lu7.

### 3. La règle de lipinski

Cette règle est la plus utilisée pour l'identification des composés « Drug-like ». D'après cette règle, les composés ne validant pas au moins deux des critères suivants ont de très fortes chances d'avoir des problèmes d'absorption ou de perméabilité. « Règles de Lipinski » ou « la règle de 5 », comportent cinq critères physico chimiques qui décrivent la molécule (Hazhazi et al, 2021) :

- Masse moléculaire  $\leq 500$  Da
- $\text{Log P} \leq 5$
- Accepteurs de liaisons H  $\leq 10$
- Donneurs de liaisons H  $\leq 5$
- Nombre de la violation

**Tableau 04:**Résultats d'application de la Règle de Lipinski pour les inhibiteurs de SARS-COV 2

Ligands	Accepteurs de liaisons H	Donneurs de liaisons H	Nombre de la violation	Log P	Masse Moléculaire (Da)
L1	12	6	0	1.3326	530.4820
L2	5	0	1	3.2941	312.3210
L3	15	6	0	0.7535	602.5010
L4	15	8	0	2.7051	678.5990
L5	12	6	0	0.5011	515.4470
L6	7	4	1	2.3139	316.2650
L7	12	7	0	1.0296	516.4550
L8	12	5	0	3.6358	541.5700
L9	9	6	1	-0.6459	354.3110
L10	5	0	1	3.3286	312.3210
L11	12	7	0	1.0296	516.4550
L12	9	5	1	-1.8172	352.2950
L13	8	3	1	2.4454	360.3180
L14	5	0	1	2.3949	282.3360
L15	3	0	1	2.4995	248.3220

Nous distinguons que l'*Artemisiacampestris L* a un grand effet sur l'inhibition du coronavirus, grâce à cette étude que nous avons menée, et il est également possible de fabriquer des médicaments à partir des composants qu'elle contient et peut éliminer le virus de 50%, cette plante est bien meilleure que la chloroquine et l'hydroxychloroquine(HCQ et CQ) ont des effets secondaires sur la toxicité cardiaque chez les patients, qui étaient auparavant utilisées et avaient des effets négatifs et n'étaient pas fiables pour le traitement de SARS-COV-2(**Destriaet al,2020**).

## **Conclusion et Perspectives**

### III. Conclusion et Perspectives

L'amarrage moléculaire a été réalisé sur une série de 15 composés pour prédire l'affinité de chaque composé avec la cible 6LU7. Par conséquent, composés (1-Methoxyoxalyl-3,5dicaffeoylquinic acid ; 3,4,5-Tricaffeoylquinic acid ; 3,4-Dicaffeoylquinic acid ; 4,5-Dicaffeoylquinic acid ; Acerosin), ont été décrits comme de meilleurs inhibiteurs car ils ont des valeurs de score de  $-11,83 \text{ Kcal/mol}$  < Energie <  $-9,55 \text{ kcal/mol}$  et cela qualifie ces composés d'être plus stable et avoir une affinité plus élevée pour l'enzyme 6LU7 que pour la référence (N3). Ces résultats ont été confirmés par l'analyse visuelle des schémas réactionnels montrant la présence d'interactions hydrophobes et cela les a rendus plus stables.

Le composés Acerosin, présentaient de fortes liaisons avec les résidus dans le site actif, ils formaient des liaisons H avec les résidus, Cys143 et His41.

Pour approfondir nos recherches, nous avons mené une autre étude pour évaluer les propriétés médicamenteuses des composés récupérés. Cela se fait selon la règle de Lipinski, On peut voir que les composés respectent la règle de Lipinski (où toutes les valeurs de logP sont  $<5$ , poids moléculaire  $<500$ , HBA  $\leq 10$  et HBD  $<5$ ).

Cette évaluation nous a permis de constater que les composés 1-Methoxyoxalyl-3,5dicaffeoylquinic acid ; 3,4,5-Tricaffeoylquinic acid ; 3,4-Dicaffeoylquinic acid ; 4,5-Dicaffeoylquinic acid ; Acerosin avaient une bonne biodisponibilité orale parmi les 15 composés.

Au terme de ce travail, nous pouvons conclure que les trois composés 1-Methoxyoxalyl-3,5dicaffeoylquinic acid ; 3,4,5-Tricaffeoylquinic acid ; 4,5-Dicaffeoylquinic acid d'*Artemisiacampestris* sont les meilleurs inhibiteurs pour ralentir la progression du SARS-COV-2 et peuvent être proposés comme nouveaux médicaments.

## **Références bibliographiques**

- Ahmedou A. 2021. Conception de nouveaux inhibiteurs de 3CLpro-SARS-CoV-2 par approche in silico, mémoire de master en biotechnologie médicale, université Mohammed V-Rabat, pp 14-22.
- AleemA, Akbar SamadAB, SlenkerAK. Emerging variants of sars-cov-2 and novel therapeutics against coronavirus (covid 19). 2022. In: StatPearls. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing; 2022Jan. PMID: 34033342.
- Boudjouref M. 2018. Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisiacampestris*L.Mémoire de magister en biochimie appliquée : université ferhatabbes, sétif. p16-20.
- Djihene, T. 2021. Etude ethnobotanique et évaluation des activités biologiques des plantes médicinales dans les dairas de Tébessa, El kouif et Morsott (wilaya de Tébessa, Université Larbi Tébessi Tébessa.
- Ghouar. M, SABEG. K. 2018. "Etude des activités biologiques de la plante*ArtémisiaCampestris*". Mémoire de master en biologie : université l'Arbi ben MhidiOum el bouaghi .p 15-17.
- Ballout, R. et Chegrouche.B. 2020. Etude bibliographique de l'effet larvicide de l'huile essentielle d'*Artemisia campestris* à l'égard de *Culiseta longiareolata*: Aspect toxicologique, Universite laarbi tebessi tebessa.
- Ammari. H, Daoudi. Z. 2021. "Étude phytochimique de la plante-*Artemisiacampestris* L." Mémoire de master en chimie pharmaceutique : Université Mohamed khider de biskra. p 4-9.
- Touil. S. 2012. Composition chimique et activité antimicrobienne des huilles essentielles d'*Artemisia Herba Alba Asso* et *ArtemisiaCampestris* L de la région Aride de djelfa. Mémoire de magistre : Université Saad Dahlab de blida. p 18-22.
- Yadav. V, Dwivedi. V, Verma. A, Richa. A. 2020. Athreat that goes "viral" in the world: story of the covid 19. Research Gate, 15 pages.
- Bachdar.M, Dana. K,Yassin. K, Karzan. K, Hazha. J. 2022. Analyse de la séquence du génome du SRAS-COV-2 isolé d'un patient COVID-19 à Erbil, en Irak. Springer Link .Publié : 07 février 2022.

- Sobia. A, Waqas. M, Khan.A, Al-Harrasi.A. 2021. In Silico Prediction of Novel Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease through Structure-Based Virtual Screening and Molecular Dynamic Simulation. n<sup>o</sup> 896,p1-3.
- Tahir.M, Safar. M, Mubarak. A. Alamri, Ling. C,2020. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants, p313-314.journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jpa](http://www.elsevier.com/locate/jpa)
- Ashraf. A,Vikneswaran. M, 2020. Identification of Potential Inhibitors of 3CL Protease of SARS-CoV-2 From ZINC Database by Molecular Docking-Based Virtual Screening, p1-4.
- Destria. R, Rini. S, Rudi. M, Gianna. F, 2020. Chemistry Department, UniversitasNegeri Medan, Biochemical Department, InstitutPertanian Bogor, Molecular Docking of Quinine Derivative as Inhibitor in Sars-Cov-2, p2-4.
- Ijaz. M, Noor. R, Gul. N, Sadaf. N, Basharat. Z, Luca. R, Sivaraman. J, Efferth. T, Haroon. K, 2021. Screening of potent phytochemical inhibitors against SARS-CoV-2 protease and its two Asian mutants,p1-2.journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/comptbiomed>
- Bouzidi. B. 2020. Enquête de la séro prévalence Covid 19 chez les donneurs de sang dans la région Marrakech-Safi Rabatla. Master de biotechnologie medicale : Universite Mohammed V De Rabat. P 20-21.
- Dambo. M, Aherfi. S, Ninove.L, Zandotti. C, 2020. La Scola B. Épidémiologie des infections à coronavirus NL63: à propos d'une série de 64 patients. Med Mal Infect.
- Jamai. A, Lebar. Z, Yahyaoui. G, Mahmoud. M,2020. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. n<sup>o</sup> 619,p15-20.
- Hantz. S, 2020. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats [Biological diagnosis of Sars-CoV-2 infection: strategies and interpretation of results]. n<sup>o</sup> 526,p 48-56.
- Lodé. B, Jalaber. C, Orcel. T, Morcet. T, Crespin.N, Voisin. S, Billard. F, Luzi.S, Lapotre. T, Lentz. P, Revel. M, Lederlin. M, 2020. Imagerie de la pneumonie COVID-19 [Imaging of COVID-19 pneumonia]. Journal D'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle, Sepp 249–58.

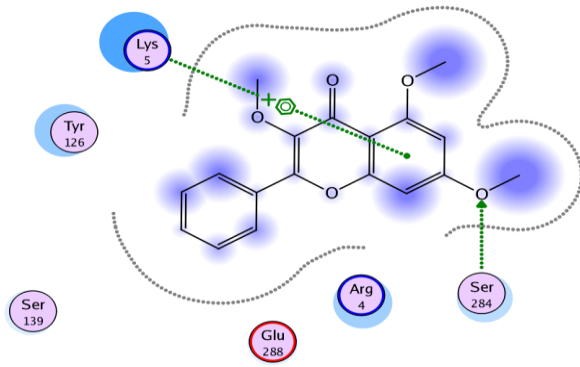
- Bonny. V, Maillard. A, Mousseaux. C, Plaçais. L, Richier. Q, 2020. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. n° 416, p 375-389.
- Hazhazi. N et Ben yahoub. M, 2021. Conception In Silico De Nouveaux Composés Antiviraux, mémoire de master en Chimie pharmaceutique, Université Mohamed Khider de Biskra, p 18-27, 50.27
- Khrilifa. E, 2011. Etude de la variabilité morphologique des espèces d'*Artemisiacampestris* provenant de deux stations de Tébessa : relation avec le rendement des huiles essentielles. Mémoire de master en sciences agronomiques : université Saad dahlab de blida. p20-25.
- Traore. M, 2016. Synthèse et étude de modélisation moléculaire dans l'optimisation de la sélectivité de nouveaux agents antiparasitaires inspirés de produits naturels, Université grenoble alpes. Français, p28.
- WHO, 2021. Algérie : Rapport de situation sur l'épidémie du COVID-19 #464 (du 05 juillet 2021), Disponible sur : <https://reliefweb.int/report/algeria/alg-rie-rapport-de-situation-sur-l-pid-mie-du-covid-19-464-du-05-juillet-2021>
- Eléonore. S, 2021. Test Covid-19 : qu'est-ce que c'est ?. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/coronavirus-test-covid-19-18898/>
- Silva. José, Alves , Thamirys. 2020. Portunidades da Química Teórica e Computacional para a Iniciação Científica. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/figure/Figura-7-Formacao-de-um-complexo-proteico-durante-o-Docking-Molecular-Nesta\\_fig2\\_345448588](https://www.researchgate.net/figure/Figura-7-Formacao-de-um-complexo-proteico-durante-o-Docking-Molecular-Nesta_fig2_345448588)
- Grégory .L, Laurianne .May15 mars 2021. Synthèse sur les variants du SRAS-CoV-2 sous surveillance rehaussée: transmission, virulence, détection et réponse immunitaire [en ligne]. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ): [consulté le 26 /03/2022].
- Stéphane Korsia-Meffre, 18 février 2021. COVID-19 : mutations, variants, lignées, N501Y, E484K... de quoi parle-t-on L'intelligence médicale au service du soin [consulté le 10 /04/2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/26672-covid-19-mutations-variants-lignees-n501y-e484k-de-quoi-parle-t-on.html>

TV 5 Monde, 12 JUIL 2021. Covid-19 : l'Algérie connaît une flambée épidémique avec le variant Delta[en ligne]. Consulté le 4 Avril 2022. Mise à jour 24.12.2021. Disponible sur :<https://information.tv5monde.com/afrique/covid-19-l-algerie-connaît-une-flambee-epidemie-avec-le-variant-delta-416678>

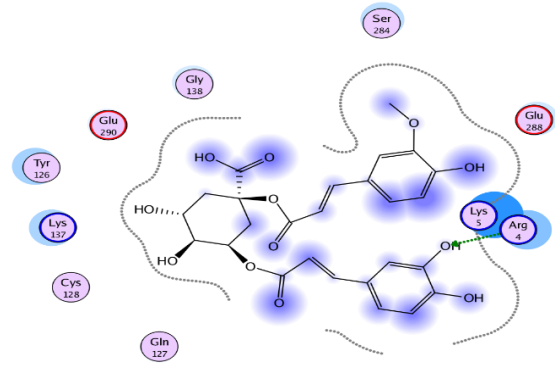
Direct Santé– Coronavirus 7 Février 2022: Omicron est le variant dominant en Algérie[en ligne]. Directinfo, l'information de dernière minute. Consulté le 4 Avril 2022. Disponible sur :<https://directinfo.webmanagercenter.com/2022/02/07/direct-sante-coronavirus-omicron-est-le-variant-dominant-en-algerie/>

## **Annexe**

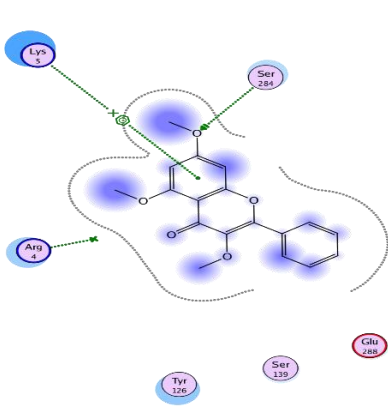
## Les interactions des Ligands avec la protéine 6lu7.



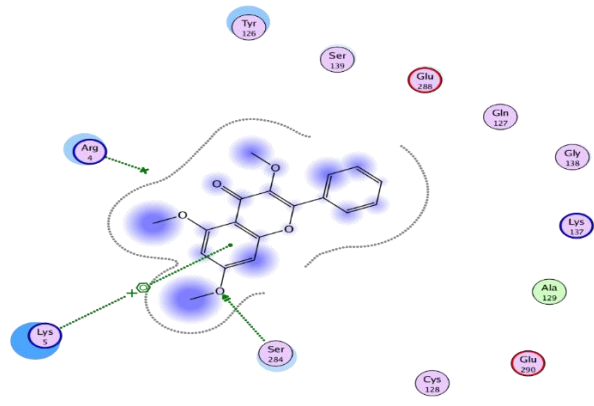
L2-6lu7



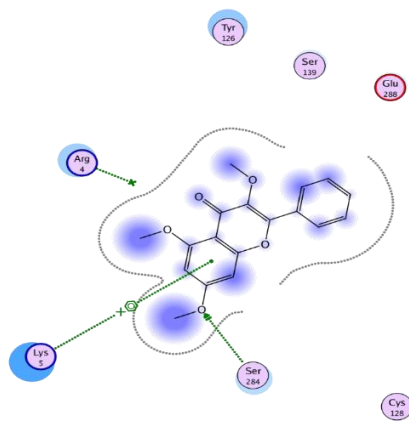
L1-6lu7



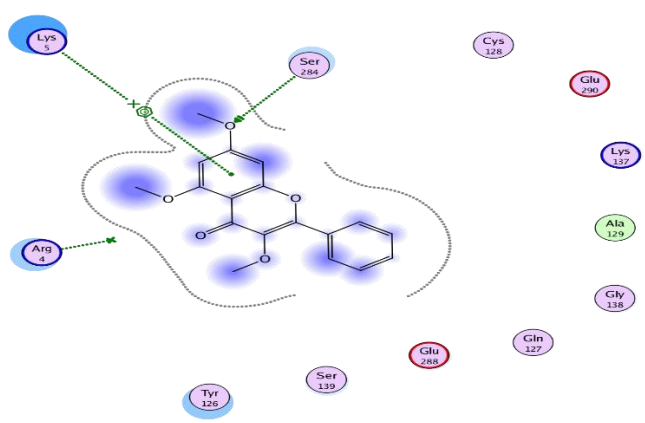
L3 -6lu7



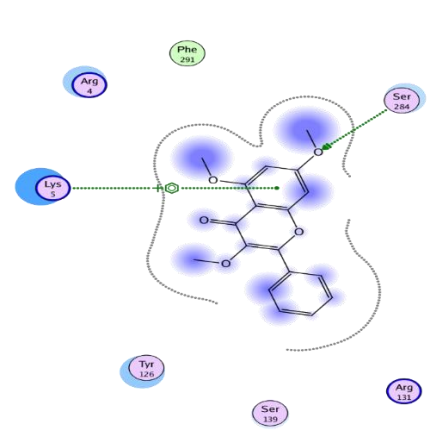
L4- 6lu7



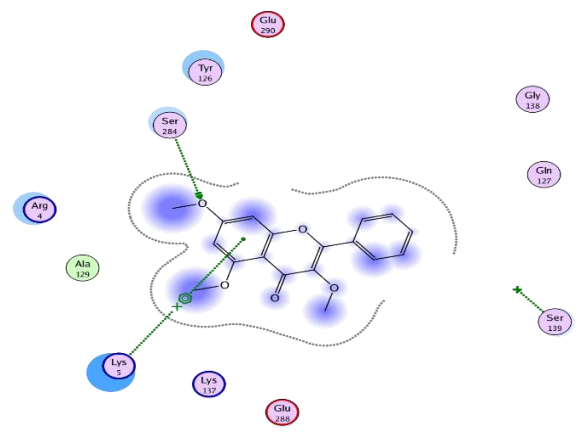
L5-6lu7



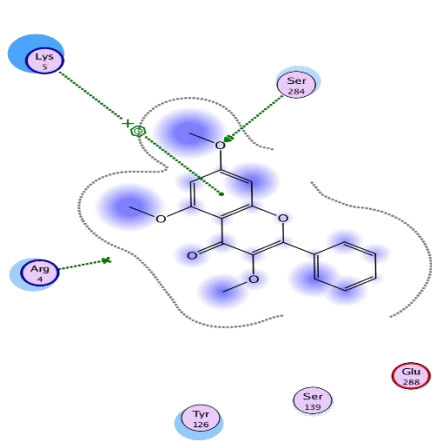
L6-6lu7



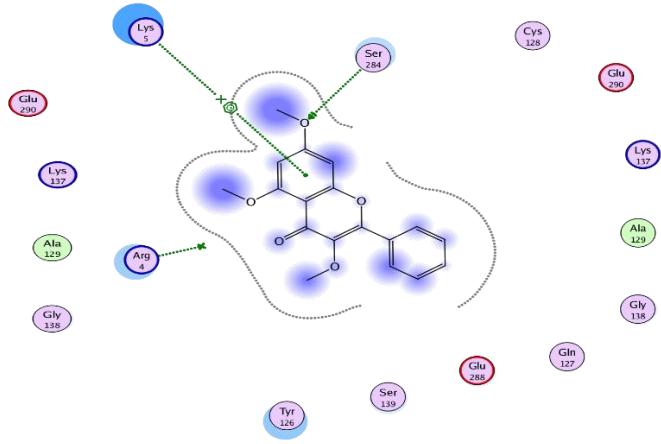
L9-6lu7



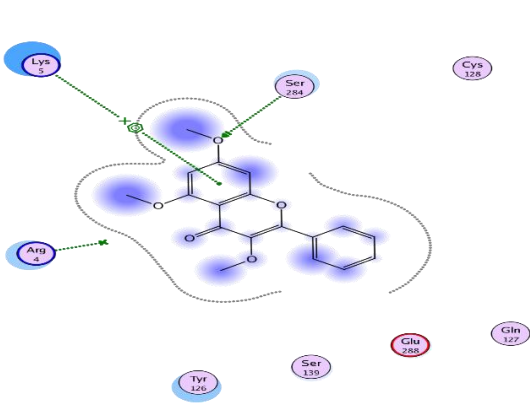
L7-6lu7



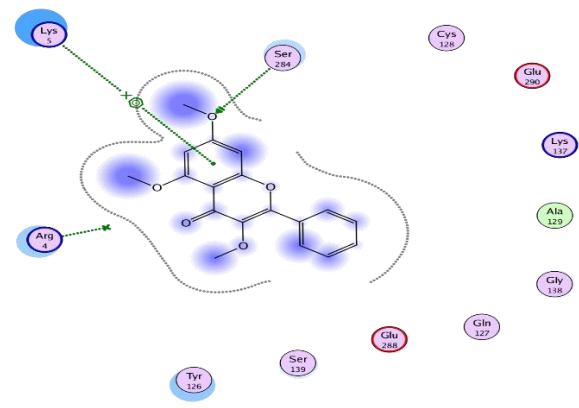
L106lu7



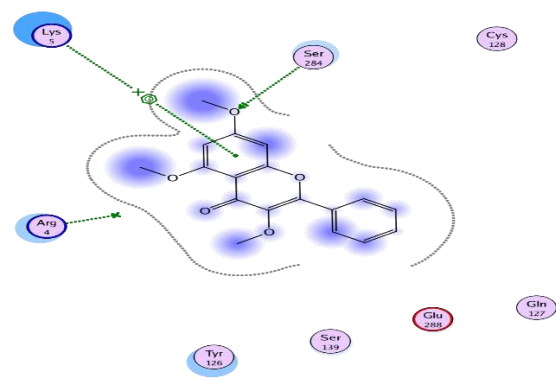
L11-6lu7



L14-6lu7



L12-6lu7



L15-6lu7

## Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral respiratory disease that infects many people and leads to death. There is no effective treatment for this epidemic and current treatment is limited to the use of pharmaceutical substances, often resulting in negative side effects. Therefore, it is necessary to resort to natural substances extracted from medicinal plants, especially those currently used in the treatment of covid 19 symptoms, such as the *Artemisia campestris* L plant.

The objective of this research is to study the molecular docking of 15 plant compounds of *Artemisia campestris* L. by the MOE program.

The results obtained showed that the compounds 1-Methoxyoxalyl-3,5-dicaffeoylquinic acid; 3,4,5-Tricaffeoylquinic acid; 4,5-Dicaffeoylquinic acid, have an energy value  $<-11$  kcal/mol. The Acerosin compound forms hydrogen bonds with the amino acids essential for the effectiveness of the Mpro enzyme (His41, Gly143). The results of Lipinski's rule confirm that these compounds are non-toxic and can be used in the pharmaceutical field for the treatment of Covid 19 as inhibitors of the main protease.

**Key words:** Covid-19, main protease Mpro, *Artemisia campestris* L, Docking moléculaire.

## Résumé :

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire virale infectée de nombreuses personnes et conduit à la mort. Il n'existe pas de traitement efficace contre cette épidémie et le traitement actuel se limite à l'utilisation de substances pharmaceutiques, entraînant souvent des effets secondaires négatifs. Par conséquent, il est nécessaire de recourir à des substances naturelles extraites de plantes médicinales, en particulier celles actuellement utilisées dans le traitement des symptômes du covid 19, telles que la plante *Artemisia campestris* L.

L'objectif de cette recherche est d'étudier l'amarrage moléculaire de 15 composés végétaux d'*Artemisia campestris* L par le programme MOE.

Les résultats obtenus ont montré que les composés 1-Methoxyoxalyl-3,5dicaffeoylquinic acid ; 3,4,5-Tricaffeoylquinic acid ; 4,5-Dicaffeoylquinic acid, ont une valeur énergétique  $<-11$  kcal/mol. Le composé Acerosin forment des liaisons hydrogène avec les acides aminés essentiels à l'efficacité de l'enzyme M<sub>pro</sub> (His41, Gly143). Les résultats de la règle de Lipinski confirment que ces composés sont non toxiques et peuvent être utilisés dans le domaine pharmaceutique pour le traitement du covid 19 en tant qu'inhibiteurs de la protéase principale.

**Mots clés :** Covid-19, protéase principale Mpro, *Artemisia campestris* L, MOE, amarrage moléculaire

## المخلص

مرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد-19) هو مرض تنفسي فيروسي يصيب العديد من الأشخاص ويؤدي إلى الوفاة. لا يوجد علاج فعال لهذا الوباء والعلاج الحالي يقتصر على استخدام المواد الصيدلانية، وغالبا ما يؤدي إلى آثار جانبية سلبية. لذلك، من الضروري اللجوء إلى المواد الطبيعية المستخرجة من النباتات الطبية، خاصة تلك المستخدمة حاليا في علاج أعراض كوفيد 19، مثل نبات الدققت الهدف من هذا البحث هو دراسة الالتحام الجزيئي لـ 15 مركبا نباتيا من *Artemisia campestris* L.

بواسطة برنامج MOE

وأظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن المركبات 1-ميثوكسيوكساليل-3،5-ديكافويلكينيول-3، 4، 5-ديكافويلكينيول حمض؛ 3، 4، 5-تريكافويلكينيول حمض؛ 4، 5-ديكافويلكينيول حمض، لها قيمة الطاقة  $>-11$  كيلو كالوري/مول. مركب أسيروسين يشكل روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية الأساسية لفعالية إنزيم م برو (هيس 41، غلي 143). تؤكد نتائج قاعدة ليبينسكي أن هذه المركبات غير سامة ويمكن استخدامها في المجال الصيدلاني لعلاج كوفيد 19 كمنظمات للبروتياز الرئيسي

**الكلمات المفتاحية:** *Artemisia campestris* L, كوفيد-19، البروتياز الرئيسي م برو، الإرساء الجزيئي