



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم الالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة1
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale.. قسم: بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

Les plantes comme source prospective de composés antiviraux naturels contre le coronavirus COVID-19

Présenté et soutenu par : RAMOUL Rayane

Le : 19 /09/2021

BOULELLI Mohamed Amir

BOUHROUM Zahrat-El Oula

Jury d'évaluation :

Président du jury : IHOUAL Safia(MCB- UFM Constantine 1).

Rapporteur : AMRANI Amel (Professeur- UFM Constantine 1).

Examineur : ZOUAGHI Youcef (MCA- UFM Constantine 1).

Année universitaire
2020- 2021

Remerciements

Avant tout, nous remercions ''Allah'' le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, le courage et la patience la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles afin d'accomplir ce modeste travail

*Nous tenons à remercier notre encadreur « **Madame Amrani Amel** » Professeur à l'université Mentouri de Constantine à la faculté des sciences de la nature et de la vie qui nous a fait l'honneur d'avoir guidé et diriger cette étude. Nous voudrions également lui témoigner notre gratitude pour sa simplicité, sa patience, sa prudence et son soutien. Ses compétences et sa détermination nous a apporté beaucoup de résultat.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury le maitre de conférences Classe A **Mr ZOUAGHI** à l'université Mentouri de Constantine à la faculté des sciences de la nature et de la vie et **Mme IHOUAL** maitre de conférence à l'université Mentouri de Constantine à la faculté des sciences de la nature et de la vie pourquoi ont bien voulu examiner ce travail.*

Enfin avec un réel plaisir que nous réservons ces lignes en signe de profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce Mémoire de Master

A ma très chère mère Alya fadila, Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, votre prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mon très cher père Mounder tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection je t'aime papa.

A mon grand-père DJaloul et ma grand-mère fatima que je l'aime, chez eux j'ai grandi et avec leurs prières j'ai été soutenu.

A ma seule et unique sœur:Amira.

A mes deux chers frères : Naim et abdarhamne.

A mes tantes : fatiha et halouma, surtout à ma tante semouna que je considère comme ma Deuxième mère. Des tantes en or qui ont été d'un grand soutien moral.

A mon adorable Kenza : ma tante ma sœur mon amie mais surtout un exemple de réussite. Merci d'être chaque jours à mes côtés.

A ma cousine sofia : tu es à la fois ma cousine,masœur,ma meilleure amie ...je t'adore ma belle, je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien le long de mes études .

A mes cousins : dina, amine, bessmla ,sami ,linda,mounia.

A mes chères amis :ABD ALHAK mouna,wafa ,zahra,khalil ,chaima,lina,djihane ,sara ,sara R ,

,maya, pour votre amour, pour tous nos moments inoubliables ensemble, je vous souhaite que du bonheur.

RAYANE RAMOUL

Dédicaces

Je dédie ce travail

*A ma très chère mère **FARIDA** qui était toujours à mes côtés et à mon très cher père **ABDEL
HAMID***

*A mes frères **AMINE, ANIS** et **IYED***

*A ma petite famille **BOUHROUM** et **LEDRAA***

*A mes tantes **HAFIDA** et **LEILA***

*A mes cousins **HICHAM** et **AHMED***

*A ma chère tante décédée **FATMA** qui restera toujours dans mon cœur*

*A toute la famille **ARIBA***

Dédicaces

C'est avec un grand plaisir et une profonde gratitude que je dédie ce modeste travail :

*À Mes très chers parents **Zinedine** et **Fairouz**,*

À qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, magratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices que vous avez enduré pour mon éducation et pour mon bien être.

*À mes frères **Wassim** et **Doudi** que Dieu le tout puissant exhausse tous leurs vœux les plus sincères et les plus chers.*

À Chiraz ma deuxième maman en espérant la rendre fière, par ce modeste travail.

A toutes les personnes de ma grande famille mes oncles et tante surtout

A toutes mes amis Adam Khalil Sohaib Mehdi Mouha Seif Salah Rami Yacine fares

Abdou Rabah Akram et tous mes amis

Un grand MERCI.

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

Chapitre 1 : Les virus

1	Les virus.....	3
2	Propriétés des des virus.....	3
3	La structure des virus	4
3.1	Le génome	4
3.2	La capside.....	4
3.3	L'enveloppe virale	5
4	Classification des virus.....	5
4.1	La classification actuelle.....	6
4.2	La classification Baltimore	6
5	Transmission	6
6	Conditions de multiplication des virus.....	7
7	Traitement de l'infection virale.....	8
7.1	La prophylaxie	8
7.2	Les vaccins	8
7.3	La chimiothérapie antivirale.....	8
8	La phytothérapie.....	9
8.1	Les phytothérapies dans les infections virales émergentes.....	9

Chapitre 2 : SARS COV2

1	Historique.....	11
2	Classification.....	11
3	Origine	13
4	Structure.....	13
4.1	La protéine de spicule (S).....	13
4.2	La protéine de nucléocapside (N).....	14

4.3	La protéine de membrane (M).....	14
4.4	La protéine d'enveloppe (E).....	15
5	Génome.....	15
6	Transmission.....	16
6.1	Transmission par contact et gouttelettes.....	16
6.2	Transmission aérienne.....	16
6.3	Transmission par des surfaces infectées.....	16
7	Le parasitisme intracellulaire et reproduction.....	16
8	Réponse immunitaire à l'infection à coronavirus.....	19
9	Diagnostic.....	21
9.1	Diagnostic cliniques (Symptôme).....	21
9.2	Diagnostic biologique.....	21
9.3	Test viraux.....	22
9.3.1	Teste d'acide nucléique (RT-PCR).....	22
9.3.2	Test d'anticorps (Test sérologique).....	22
9.4	Les signes biologiques.....	22
10	Traitement.....	23
10.1	Diverses cibles pour les médicaments antiviraux.....	23
10.1.1	Thérapies antivirales.....	25
10.1.2	Transfusion de sérum de convalescence et anticorps monoclonal.....	28
11	Vaccination.....	28
11.1	Les effets secondaires des vaccins.....	29
12	Phytothérapie comme axe de recherche.....	30

Chapitre 3 : Potentiel thérapeutique des plantes médicinales contre Covid-19

1	La médecine traditionnelle et SARS-CoV-2(Covid-19).....	31
2	Les plantes médicinales.....	31
2.1	Composants des plantes médicinales.....	31
2.1.1	Les composants phénoliques.....	31
2.1.2	Alkoloïd.....	35
2.1.3	Les terpnoid.....	36

3	Mécanismes des plantes médicinales agissent sur ces protéines et récepteurs cibles spécifiques.....	36
3.1	Plantes médicinales connues agissant sur le récepteur ACE-2.....	36
3.2	Produits naturels ciblant la protéinase de type papaïne (PI ^{PTO}).....	37
3.3	Plantes médicinales ciblant la RdRp.....	37
3.4	Plantes médicinales ciblant la protéase de type chymotrypsine [3CL Pro].....	37
4	Aspects mécanistiques de l'utilisation de produits phytochimiques contre le SRAS-CoV-2.....	40
4.1	Alcaloïde et leurs mécanismes d'action contre COVID-19.....	47
4.1.1	Inhibition de l'entrée du SRAS-CoV par les alcaloïdes.....	48
4.1.2	Inhibition de la réplication dans le SRAS-CoV par les alcaloïdes.....	48
4.2	Les polyphénols et leurs mécanismes d'action contre COVID-19.....	49
4.2.1	Inhibant la fusion/entrée du SARS-CoV-2.....	50
4.2.2	Perturbant la réplication du SARS-CoV-2.....	52
4.2.3	Supprimant la réponse inflammatoire de l'hôte.....	53
4.2.4	Polyphenols et Stress Oxydatif Viral.....	54
5	La médecine traditionnelle en Algérie.....	55
	Conclusion	59

Liste des figures

Figure 1 : Schéma illustrant les principaux constituants d'un virus enveloppé	5
Figure 2 : Classification du coronavirus.....	12
Figure 3: Aspect des particules infectieuses de coronavirus (CoV).....	14
Figure 4: Organisation génomique du SARS-CoV-2.....	16
Figure 5 : Entrer et réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes	17
Figure 6: Principales étapes de la transcription discontinue des coronavirus (CoV-19) dans le cytoplasme de la cellule infectée.....	18
Figure 7: Réponse immunitaire et pathogénèses de COVID-19	20
Figure 8: Mécanisme typique de la maladie virale et diverses cibles pour les médicaments antiviraux.....	25
Figure 9: Principales stratégies antivirales proposées comme traitement potentiel de la COVID-19.....	27
Figure 10: Principales classes des composés phénoliques	32
Figure 11 : Les points d'intervention de produits phytochimiques contre SARS-CoV-2	41
Figure 12: Les mécanismes pharmacologiques et les cibles thérapeutiques des composés phytochimiques contre les lésions pulmonaires associées au coronavirus	46
Figure 13: Cibles majeures des alcaloïdes dans la lutte contre le SRAS-CoV-2.	47
Figure 14 : Mécanismes possibles des polyphénols contre l'infection par SARS-CoV-2.....	49
Figure 15 : Effet des polyphénols sur différentes étapes du cycle de vie du SRAS-CoV-2	50

Liste des tableaux

Tableau 1 : Propriétés des micro-organismes unicellulaires et virus	4
Tableau 2 : Classification des virus par type de génome	6
Tableau 3: Classification taxonomique du SARS-CoV-2	12
Tableau 4: Plantes antivirales inhibant les coronavirus	39
Tableau 5 : Alcaloïde et leurs mécanismes d'action contre les lésions pulmonaires	42
Tableau 6: Flavonoïde et leurs mécanismes d'action contre les lésions pulmonaire	43
Tableau 7: Terpenoïdes et leurs mécanismes d'action contre les lésions pulmonaires.....	44
Tableau 8 : Plantes médicinales utilisées contre la Covid-19 dans le nord de l'Algérie.....	56
Tableau 9 : Molécule active, valeurs thérapeutiques et action biologique des plantes médicinales utilisées pour la Covid-19 dans le nord d'Algérie	57

Liste des abréviations

3CLpro : Protéase de type 3-chymotrypsine.
ACE2 : Angiotensin converting enzyme 2.
ADN : Acide désoxyribonucléique.
Akt : protéine kinase B
ARN : Acide ribonucléique.
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ATP: Adénosine triphosphate.
BALF:Bronchoalveolar lavage fluid.
Bax/Bcl-2 : Lymphome à cellules B-2.
CAT: Catalase.
CC50 : Concentration cytotoxique provoquant la mort de 50 % des cellules.
CE50 : Concentration efficace médiane.
COVID-19 : Maladie à coronavirus 2019.
COX-2 : Cyclooxygénase-2.
CPA : Cellules présentatrices d'antigènes.
DPP4 : Dipeptidyl peptidase-4.
ERGIC : ER-Golgi intermediate compartment.
ERK : Extracellulare signal-Regulating kinase .
FDA :Food and Drug Administration.
GPx : Glutathion peroxydase.
Gpx1 : Glutathion peroxydase 1.
GSH : Glutathion.
GST : Glutathion S Transférase.
HCoV : human coronavirus.
HMGB1 :High mobility group box 1 protein /Amphotericine.
HO-1 : Hémeoxygénase-1.
HSV : Herpes virus.
ICAM-1: Intercellular adhesion molecule /CD54.
IFITM3 : Interferon-induced transmembrane protein.
IFN- β : Interféron- β .
IgG : Immunoglobuline de type G.
IgM: Immunoglobuline de type M.
IL-18 : Interleukine 18.
IL-1 β : Interleukine 1 bêta.
IL-6 : Interleukine-6.
iNOS :Inducible nitric oxide synthase.
IPP :Inhibiteurs de la pompe a proton.
ISG : Institut en santé génésique.
JNk : kinases c-Jun N-terminales.
LC-3II:Like cystéine 3.
LDH : Lactatedehydrogenase.
LPO: Lactoperoxidase.
LPS : Lipopolysaccharides.
MAPK :Mitogen-activated protein kinase.
MAVS :Mitochondrial antiviral – signaling protein.
MCP-1 : Monocytes chemotactic protein-1.

MDA : Malondialdéhyde.
MERS : Middle East Respiratory Syndrome.
MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.
MFN-2 : Mitofusin-2.
MH: Maladie de Huntington.
MIP-2 : Macrophage Inflammatory protein-2.
MMP9 : Matrix Metalloproteinase 9.
MMPs : Matrix Metalloproteinase.
MPO : Myeloperoxidase.
MyD88 : Myeloid Differebtiation primary response 88.
NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotidephosphate.
NAFT : Nuclear Factor of activated T cells.
nCoV-2019 : Novel coronavirus.
NF-κB : Nuclear Factor-kappa B.
NLRP3 : NOD-,LRR-, and Pyrin domain-containing 3.
NO : Oxyde nitrique.
NOS :Nitric oxide synthase.
NRF2 : Nuclear Factor erythroid-2-related factor 2.
NSPs :Non structural proteins.
OMS : Organisation mondiale de la santé.
ORF : Open reading farmses.
OXS: Stress Oxydatif.
P44/42 MAPK: Mitogen-activated protein kinases.
PCR : Polymerase chain reaction.
PDB : Protein Data Bank.
PI3K : Phosphoinositide 3-kinase.
PLPro : papain-like protease .
RBD : Receptor binding domain.
RdRp:RNA-dependent RNA polymerase.
ROS :Reactive oxygen species.
RT-PCR : Real Time-polymerase Chain Reaction.
SAPK: kinases activated by stress.
SARS-CoV : Severe Acute Syndrome Respiratory coronavirus.
SARS-CoV-2 : Severe Acute Syndrome Respiratory coronavirus 2.
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu.
SOD : Super Oxide Dismutase.
SRAS : Syndrome respiratoire aigu sévère.
TGF : Transforming Growth Facteur.
TGF-β :Transforming Growth Facteur-Beta.
TLR : Toll-Like Receptors.
TLR4: Toll-Like Receptors.
TMPRSS2 : Transmembrane Protease serine 2.
TNF-a :Tumor necrosis factor-a.
TNFR :TNF receptors.
TRAF6 :TNF receptor-associated factor 6.
UTR :Untranslated Transcribed Region.
VIH : Virus d'immunodéficience humaine.

Introduction

En décembre 2019, la Chine a signalé une épidémie d'une nouvelle maladie infectieuse causée par un virus appelé Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [1]. Par la suite, le virus s'est propagé dans 187 pays et régions en raison de sa forte infectiosité interhumaine. Au 3 juillet 2020, il avait infecté 10 710 005 personnes et le nombre total de décès était de 517 877 [2].

Les Coronaviridae ou Coronavirus sont un grand groupe de virus qui peuvent provoquer des maladies chez les mammifères et les oiseaux. Chez l'homme, les virus peuvent provoquer des maladies allant du simple rhume à des maladies respiratoires graves. Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est apparu en 2002, et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) est apparu en 2012 - les deux sont des β -coronavirus transmis des animaux aux humains [3].

Le COVID-19 affecte principalement les voies respiratoires. Les premiers symptômes sont le rhume, la fièvre, la toux, la fatigue, la congestion nasale, le mal de gorge et la diarrhée, puis une pneumonie sévère, des difficultés respiratoires et éventuellement la mort du patient [4].

Le COVID-19 se propage rapidement d'une personne à l'autre, provoquant des crises sanitaires et économiques dans le monde. Plusieurs techniques sont utilisées pour diagnostiquer le COVID-19 ; en détectant des génomes viraux, des protéines ou des complexes immuns [5].

De nombreux essais sont en cours pour trouver un traitement contre le COVID-19 en testant des vaccins ainsi que des médicaments existants. Outre les nombreux composés chimiques synthétiques, les composés à base de plantes pourraient fournir une gamme de candidats appropriés pour les tests contre le virus. Des études ont confirmé le rôle de nombreuses plantes contre les virus respiratoires lorsqu'elles sont utilisées sous forme d'extraits bruts ou de leurs ingrédients actifs sous forme pure [6].

Les produits phytochimiques ont démontré une activité contre les coronavirus grâce à des mécanismes tels que l'inhibition de l'entrée virale, l'inhibition des enzymes de réplication et le blocage de la libération du virus. Il a également été observé que les produits phytochimiques ont des efficacités multiples sur diverses cibles du SRAS CoV-2 [11], il existe donc plusieurs cibles principales pour les produits phytochimiques contre le coronavirus, telles le récepteur ACE-2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), l'enzyme 3CLpro (3 protéase de type chymotrypsine), PLpro (protéase de type papaine), RdRp (ARN polymérase ARN-dépendante) [7].

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce projet de mémoire dont le but est de souligner l'importance de la phytothérapie contre le COVID-19. L'objectif principal est d'examiner les aspects mécaniques des composés phytochimiques les plus importants qui ont montré un potentiel contre les coronavirus.

Introduction

Pour réaliser cet objectif, la présente étude est divisée en 3 chapitres. Le premier chapitre décrit les caractéristiques générales des virus. Le deuxième chapitre traite Covid 19 (Structure, types, caractéristiques génétiques, symptômes du SRAS-CoV-19, épidémiologie, sa transmission, prévention, traitement et renforcement immunitaire pour la prévention de la maladie). Et le troisième chapitre met en évidence l'utilité des plantes médicinales dans la lutte contre le COVID-19 et passe en revue les composés dérivés de plantes importants pour une application immédiate dans l'atténuation des symptômes, et les métabolites secondaires importants en tant que candidats pour la découverte de médicaments anti-COVID-19.

1 Les virus

La virologie est l'étude des virus, complexes des acides nucléiques et des protéines qui ont la capacité de réplication dans les cellules animales, végétales et bactériennes. Pour se répliquer, les virus utilisent des fonctions des cellules hôtes sur lesquelles ils sont des parasites.

Le parasite viral provoque des changements dans la cellule, en particulier son antigénicité; de plus, diriger le métabolisme de la cellule hôte vers la production de nouvelles particules virales peut entraîner la mort cellulaire [8].

Les virus sont des associations organisées de macromolécules :

- acide nucléique (qui porte le schéma directeur pour la réplication des virions descendants) contenu dans une enveloppe protectrice d'unités protéiques.
- À lui seul, un virus peut être considéré comme un complexe biochimique inerte puisqu'il ne peut pas se répliquer en dehors d'une cellule vivante. Une fois qu'il a envahi une cellule, il est capable de diriger la machinerie de la cellule hôte pour synthétiser de nouvelles particules virales infectieuses intactes (virions).
- Parce que les virus ne sont pas mobiles, ils sont entièrement dépendent de facteurs physiques externes pour le hasard mouvement et se propagent pour infecter d'autres cellules sensibles[8].

2 Propriétés des virus

Les virus sont un groupe unique d'agents infectieux (parasite obligatoire) dont la particularité réside dans leur organisation simple et acellulaire et leur mode de reproduction

Les virus diffèrent des cellules vivantes d'au moins trois manières, c'est pourquoi ils sont appelés « lien de connexion entre les êtres vivants et non vivants ».

- Leur organisation simple et acellulaire ;
- La présence d'ADN ou d'ARN, mais pas des deux, dans presque tous les virions, à l'exception du cytomégalovirus humain, a un génome d'ADN et quatre ARNm
- Leur incapacité à se reproduire indépendamment des cellules et à effectuer la division cellulaire comme le font les procaryotes et les eucaryotes. Parce qu'ils sont incapables de se reproduire indépendamment des cellules vivantes, les virus ne peuvent pas être cultivés de la même manière que les bactéries et les micro-organismes eucaryotes.

Tableau 1 : Propriétés des micro-organismes unicellulaires et virus [8].

Property	Bacteria	Rickettsiae	Chlamydiae	Virus
diameter(nm)	1000	500	300	250~25
Type of nucleic acid	DNA and RNA	DNA and RNA	DNA and RNA	DNA or RNA
Binary fission	+	+	+	-
Synthesis of proteins	+	+	+	-
Machinery of energy production	+	+	-	-
Growth out of cellular hosts	+	-	-	-

3 La structure des virus

Le virion est constitué de trois parties

*Son génome

*sa capsid

*son enveloppe

3.1 Le génome :

Il renferme l'ensemble de l'information génétique ; selon les virus on compte de quelques gènes à quelque centaines. Le génome à A.D.N est en générale, linéaire et bicaténaire (sauf pour les papovirus et le virus de l'hépatite B : là il est circulaire). Le génome à A.R.N est en générale linéaire et monocaténaire .mais dans certain cas il peut être constitué de plusieurs fragments (virus influenza et reovirus) : ceci permettra une grande variabilité génétique [9].

3.2 La capsid :

Elle va protéger le génome.il s'agit d'une structure polymérisée formée par la répétition d'une seule ou de quelque unité protéique. La capsid présente deux types de symétrie une

symétrie hélicoïdale et une symétrie cubique. La symétrie hélicoïdale est constituée de sous-unité protéique qui s'enroule en manchon au tour de l'acide nucléique. La symétrie cubique elle, est formée de sous-unité qui se regroupent par cinq ou par six pour réaliser des capsomères des derniers s'organisent ensuite en structure géométrique.

*Les rôles de la capsid sont les suivants :

- Contient et protège l'acide nucléique
- Permet l'attachement du virus à la cellule hôte dans le cas des virus nus : spécificité tropisme de l'hôte et de la cellule
- Contient des déterminants antigéniques importants pour la protection classification immunologique et antigénique des virus (stéréotypes) [9].

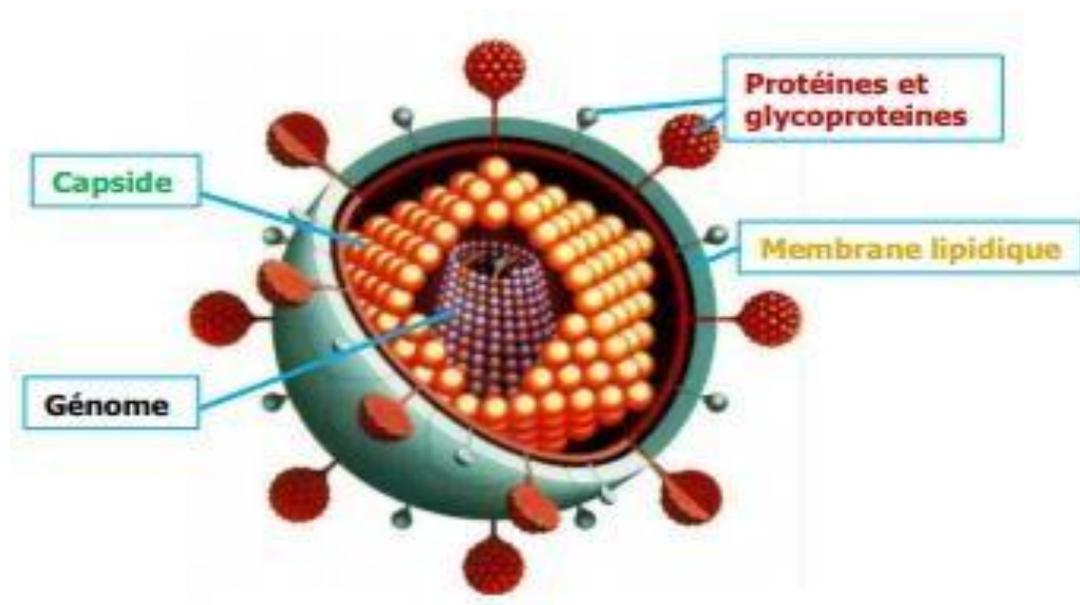


Figure 1 : schéma illustrant les principaux constituants d'un virus enveloppé [10].

3.3 L'enveloppe virale :

Il s'agit d'une structure propre à certains virus. Ceux qui ne la posséderont pas, seront appelés des virus nus. L'enveloppe virale est composée de glucide, de lipide et de protéine. Elle provient des systèmes membranaires de la cellule hôte : soit de la membrane nucléaire, soit dans l'appareil de Golgi, soit de son réticulum endoplasmique, soit de la membrane cytoplasmique. Cette enveloppe ne constitue pas un élément de protection pour le virion ; au contraire, elle le rend plus sensible au milieu extérieur [9].

4 Classification des virus :

Pendant longtemps, les virus ont été distingués selon des éléments liés à leur pathologie : (bactériophages, virus des végétaux, virus des animaux), le tropisme et l'épidémiologie.

4.1 La classification actuelle

Adopté par l'ensemble de la communauté scientifique ; prend en compte l'ensemble des données génomiques, biochimiques et morphologiques des virus. Elle est périodiquement remise à jours par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV). Ainsi les virus sont classés en ordres, familles, sous-familles, genres et espèces. Pour toutes les catégories, les noms doivent commencer par une majuscule et être en italique.

4.2 La classification Baltimore

Est un système de classification scientifique, plus facile d'utilisation, basé sur :

- le type d'acide nucléique du génome viral (à ADN ou à ARN, simple brin, double-brin),
- le mode d'expression dans la synthèse de l'ARN messager viral,
- le procédé de répllication de l'ADN.
- On distingue 07 classes de virus (classe I, II, III ... à VII) résumés dans le tableau 2 [10].

Tableau 2 : Classification des virus par type de génome [10].

Types de génome		Groupes	Exemples de virus
Virus à ADN	double brin	Groupe I	Herpesvirus , phage T4, phage λ
	simple brin à polarité positive	Groupe II	
Virus à ARN	double brin	Groupe III	Reovirus
	simple brin à polarité positive	Groupe IV	Coronavirus
	simple brin à polarité négative	Groupe V	Ebola , virus la rougeole, des oreillons, de la grippe
Virus à transcription inverse	Rétrovirus à ARN simple brin polarité (+)	Groupe VI	HIV
	Pararétrovirus à ADN double brin	Groupe VII	Hepadnavirus

5 Transmission :

Les virus pénètrent dans l'organisme par diverses voies ou la transmission se manifeste à partir du réservoir humain ; Soit par contact direct ou indirect via l'environnement extérieur.

Les virus fragiles (enveloppés) nécessitent un contact étroit par contre les virus résistants (nus) se propagent par contact et à distance.

Au cours d'une infection virale, les virus sont souvent transmis :

- Par diverses sécrétions biologiques : les sécrétions respiratoires, les sécrétions intestinales, au niveau de la peau, appareil génito-urinaire, transmission par la salive
- Transmission de la mère à l'enfant : transmise par le placenta, lors de l'accouchement,
- Transmission iatrogène : transfusion sanguine, greffe, soins chirurgicaux, endoscopie"
- Selon le comportement social micro : toxicomanie, relations, tatouage, piercing... [11].

6 Conditions de multiplication des virus :

Quatre types d'éléments sont nécessaires :

- L'information génétique du virus contenue dans son génome et fondée sur la séquence des bases de son ADN ou ARN.
- La matière première : de petites molécules tels les acides aminés, acides gras, nucléotides. Le virus n'a pas de réserves de petites molécules et n'a pas non plus de système, même primitif, qui lui permettrait de puiser ces composants dans le milieu extérieur.
- L'énergie : c'est l'énergie libérée par hydrolyse de composés tels que l'ATP. Le virus n'a pas de réserve d'ATP ni les moyens d'en constituer ; il n'a aucune source d'énergie propre.
- Les accélérateurs biologiques : les assemblages ne se feraient pas ou si lentement que les édifices biologiques seraient détruits durant leur construction. Les virus n'ont pas les chaînes enzymatiques des grandes voies de synthèse biologique.
- Un virus est donc incapable par lui-même de synthétiser un autre virus. Pour se multiplier, un virus n'a que son génome et doit l'introduire dans un endroit où se trouvent des sources de matière première, des sources d'énergie, des enzymes : l'intérieur d'une cellule vivante. C'est donc la cellule infectée qui va fabriquer de nouveaux virus, selon un procédé de biosynthèse que l'on appelle répllication [11].

7 Traitement de l'infection virale :

Trois moyens peuvent être évoqués dans la lutte antivirale

- la prophylaxie
- les vaccins
- la chimiothérapie

7.1 La prophylaxie

Il s'agit de mettre en place les règles de l'hygiène et de prophylaxie pour lutter contre les maladies virales. Toutefois, les dispositions ne peuvent être mises en œuvre que si la diffusion de virus est limitée (ce sont, par exemple, les mesures de mise en quarantaine lorsque le virus est étranger à une région) aussi sa transmission suit un mode bien particulier dans ce cas, on ne peut agir sur un des intermédiaires de la transmission à l'homme [12]

7.2 Les vaccins :

Il existe deux types de vaccins antiviraux

- Les vaccins vivants atténués : ils sont préparés à partir de souches vivantes dont la virulence a été réduite. Les vaccins antipoliomyélitiques, antirubéoliques et antivarioliques sont des vaccins vivants atténués
- Les vaccins inactivés : ils sont constitués de fractions de virus inactivé. Il existe des vaccins antipoliomyélitique antigrippale antirabique antihépatite-B, inactivés. [12]

7.3 La chimiothérapie antivirale

La chimiothérapie va permettre d'agir à différents stades du cycle du virus dans l'organisme humain.

Elle pourra modifier :

- L'absorption du virus sur la cellule (avec de l'héparine) ;
- La pénétration de virus dans la cellule (avec de l'amandine) ;
- La décapsulation (avec de la chloroquine) ;

- Le génome viral : Les processus de synthèse (avec de l'adénine arabinosine) ; celle-ci un analogue de nucléoside inhibiteur de la réplication de génome. Les enzymes répliquatives (avec de la rifamicine ou de l'acide phosphonoformique).
- La traduction des protéines virales : la synthèse de polysome (avec isoprinosine); La synthèse des chaînes polypeptidiques (avec du F-phenyl alanine).
- L'assemblage et synthèse des enveloppes virales (avec de la rifampicine qui est aussi un Inhibiteur de la transcription).

La chimiothérapie utilise, maintenant des molécules capables de stimuler ou de mobiliser les constituant du système immunitaire. Ce sont les immunostimulants comme l'isoprinosine ou encore lévamisole ; ce sont aussi les immunoglobulines qui pouvant être polyvalentes ou spécifiques (immunoglobuline antirabique ou antivariolique) ; et aussi et surtout les interférences, qui sont utilisés dans une affection virale graves donnent de bons résultats.

En effet, les recherches en observer que les cellules pouvant produire, dans certain cas, de l'interféron qui les protège contre l'affection virale. Il existe trois types : l'interféron alpha produit par les leucocytes, l'interféron bêta produit par les fibroblastes et l'interféron gamma produit par les cellules immunocompétentes (les lymphocytes T). La production des interférons peut être provoqué par des inducteurs non viraux : bactéries, protozoaires, acide nucléique, antibiotique, ces interférons présentent un avenir très prometteur [12].

8 La phytothérapie

La phytothérapie se rapporte à la médecine sur les extraits de plantes et les ingrédients actifs naturels. L'utilisation de la phytothérapie s'est répandue dans le monde entier et devient de plus en plus populaire, non seulement pour les habitants des pays en voie de développement mais aussi pour les habitants des pays où la biomédecine joue un rôle important dans le système de santé. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ 80 % de la population mondiale compte encore sur la phytothérapie comme premier choix de traitement [13].

Pendant des siècles, la médecine traditionnelle a été utilisée de nombreuses maladies, notamment les infections virales [14].

Les mécanismes moléculaires liés aux effets antiviraux des extraits de plantes varient d'un virus à l'autre. Cependant, les extraits de plantes stimulent le potentiel de défense antivirale inhérent au corps, impliquant un système immunitaire complexe, et certaines approches

courantes peuvent être utilisées. Récemment, de nombreuses études ont exploré les propriétés immunostimulantes des extraits de plantes aux propriétés antivirales [15].

La phytothérapie a également montré un effet inhibiteur sur la protéase virale, une enzyme nécessaire à la conversion protéolytique des précurseurs polyprotéiques en protéines nécessaires à l'assemblage des particules virales. Il convient de noter que HAART est le plan de traitement le plus avantageux pour le traitement des patients infectés par le VIH, et il contient également des inhibiteurs de protéase dans le cadre du cocktail de médicaments combinés. Autrefois, les composés phytochimiques, tels que les dérivés triterpéniques de nombreuses plantes médicinales, ont montré des effets inhibiteurs sur les PN [16][17][18][19].

8.1 Les phytothérapies dans les infections virales émergentes :

Les nouvelles infections virales représentent une menace majeure pour l'homme. Des herbes aux effets antiviraux étendus peuvent être incluses dans les programmes de découverte d'antiviraux pour de telles infections. Un tel exemple est la glycyrrhizine, un composant biologiquement actif de la réglisse (*Glycyrrhizauralensis*Fisch), la lycorisine isolée de *Lycoris radiata* L., utilisée à l'origine pour certaines autres indications, s'est avérée être une activité anti-SRAS-CoV très forte [20].

1 HISTORIQUE

Les coronavirus sont surtout présents chez les chauves-souris, mais également chez de nombreuses autres espèces, notamment les oiseaux, les chats, les chiens, les porcs, les souris, les chevaux, les baleines et les humains [21].

Les premiers coronavirus humains ont été découverts dans les années 1960 et ont été nommés HCoV-229E et HCoV-OC43 [22][23], Il existe 4 coronavirus humains endémiques connus sous le nom de HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 circulant dans le monde. Dans la plupart des cas, ces HCoV endémiques sont à l'origine de maladies dites « bénignes » des voies respiratoires et seraient responsables de la plupart des « rhumes communs » chez l'homme. Des infections asymptomatiques ont également été exposées. Dans certains cas, en particulier les personnes dont la fonction immunitaire est affaiblie, les enfants ou les personnes atteintes de maladies pulmonaires, ils peuvent également développer une insuffisance respiratoire aiguë [24].

En novembre 2002, un nouveau type de coronavirus provoquant le syndrome respiratoire (SRAS) est apparu dans le sud de la Chine. Après son introduction à Hong Kong en février 2003, le virus du SRAS-CoV s'est propagé rapidement dans le monde entier. Avant d'être maîtrisé en juin 2003, il a causé 916 décès sur 8 422 cas [25].

Un autre CoV nocif pour l'homme est apparu en 2012. Le MERS-CoV a été isolé pour la première fois chez un patient hospitalisé pour une pneumonie aiguë en Arabie saoudite [26].

En décembre 2019, une infection respiratoire aiguë inconnue s'est d'abord propagée à Wuhan, en Chine. L'hôpital local a commencé à accepter des patients atteints de pneumonie de cause inconnue. Le marché de la faune et de la flore du sud de la Chine à Wuhan est le principal lieu où de nouvelles infections sont apparues [27].

Le 7 janvier 2020, l'agent pathogène a été identifié comme un nouveau type de coronavirus [28] qui a ensuite été nommé 2019-nCoV par l'Organisation mondiale de la santé, puis renommé SARS-CoV-2 par le Comité international de classification des virus [29].

2 Classification

Le terme coronavirus fait référence à la sous-famille des Coronavirinae, appartenant à la famille des Coronaviridae, elle-même issue de l'ordre des Nidovirales. Les coronavirus infectent notamment de nombreuses espèces mammifères et aviaires [30].

La famille des Coronaviridae est classée en deux sous-familles : les Letovirinae et orthocoronavirinae .En outre la sous famille des orthocoronavirinae comprend : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus et Gammacoronavirus [31].

Avant, six coronavirus ont été connus comme agent causal de l'infection chez l'homme. Parmi eux, les HCoV-229E et HCoV-NL63 qui appartiennent au genre Alphacoronavirus. Les quatre autres coronavirus appartiennent au genre Betacoronavirus, les HCoV-HKU1 et HCoV-OC43, le SARS-CoV et le MERS-CoV [32].

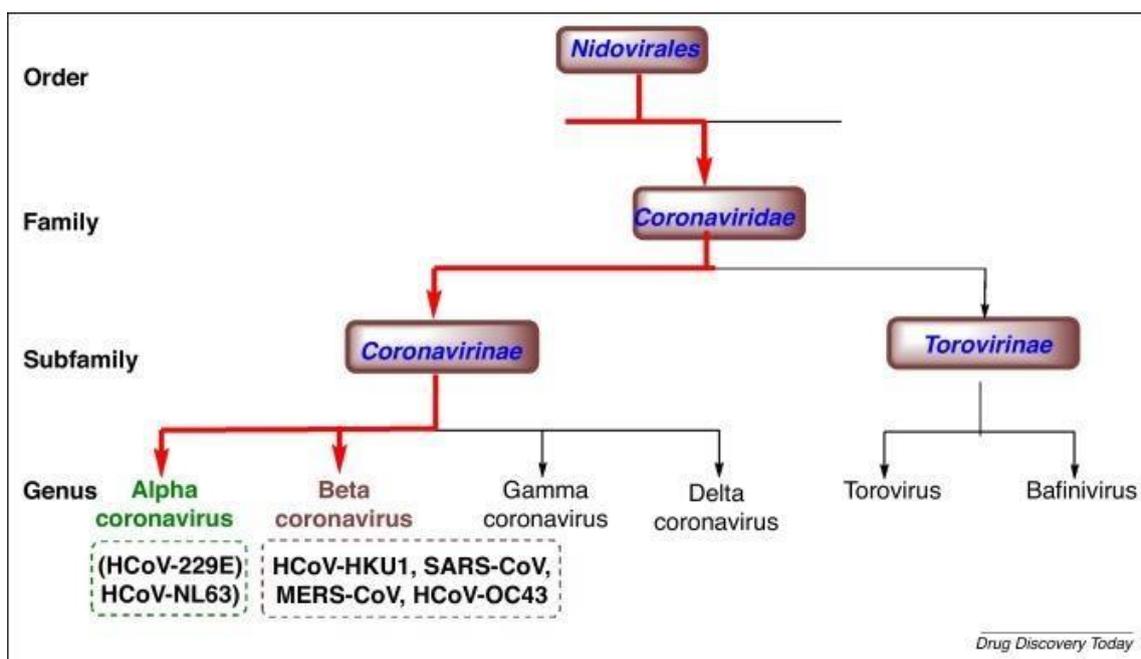


Figure 2 : Classification du coronavirus [33]

Tableau 3: Classification taxonomique du SARS-CoV-2 [34]

Domaine	Riboviria
Ordre	Nidovirales
Sous ordre	Cornidovirineae
Famille	Coronaviridae
Sous famille	Orthocoronavirinae
Genre	Betacoronavirus
Sous genre	Sarbecovirus
Espèce	<i>SARSr-CoV</i>
Souche	<i>SARS-CoV-2</i>

3 Origine

Tous les Coronavirus humains peuvent être d'origine zoonotique, les hôtes naturels de tout coronavirus actuellement connus sont très probablement présente chez les chauves-souris [35].

Des enquêtes sur les animaux en Chine ont révélé que les vecteurs pandémique de SRAS CoV en 2002 et 2003 proviennent des civettes, des chiens viverrins et aussi des blaireaux [36][37].

Concernant le SARS-CoV-2, il a été prouvé qu'une identité de séquence élevée a été découverte, avec certains coronavirus chez des chauves-souris telles que les BatCoV RaTG13 (96% d'identité nt au SARS-CoV-2) précédemment décelé dans les *Rhinolophus affinis* de la Province du Yunnan, indiquant une origine chauve-souris du SRAS-CoV-2[38][39].

Habituellement, le milieu de vie des chauves-souris est reculé des zones d'activité humaine et le virus a très certainement été transmis à l'homme par un autre animal hôte. Les CoV sont analogiques au SRAS des chauves-souris et ne peuvent infecter directement les hommes à moins de subir une mutation ou éventuellement une recombinaison chez les animaux hôtes [40].

4 Structure

Les virions de coronavirus sont sphériques avec des diamètres d'environ 125 nm, à ARN à brin positif enveloppés, contient un génome de 27-33 kb, le plus grand de tous les virus à ARN, avec des protéines de pointe en forme de massue (protéine S) qui dépassent de la surface et entraînent une apparence en forme de couronne du virion enveloppé[41]d'où le préfixe «corona» (Figure 1).

Notamment le SARS-CoV-2 possède quatre protéines principales ; la protéine de spicule(S), la protéine de nucléocapside (N), la protéine de membrane (M) et la protéine d'enveloppe (E) [42] (Figure 3).

4.1 La protéine de spicule (s) :

La protéine S est une protéine (glycoprotéine membranaire) de fusion de type I organisée en trimères. La partie globulaire, ou S1, permet la liaison du virus à son récepteur cellulaire, porte les épitopes neutralisants et présente une grande diversité génétique ; la partie « tige », ou S2, assure la fusion des membranes virales et cellulaires lors de l'entrée du virus dans la cellule [43][44].

4.2 La protéine de nucléocapside (N) :

La protéine, N, est une phosphoprotéine de 50 kd[45] qui est la nucléocapside protéine du virus. La protéine se lie à l'ARN du virion, fournissant la base structurelle de la nucléocapside hélicoïdale. L'activité de liaison à l'ARN de la protéine N a été démontrée in vitro [46] [47].

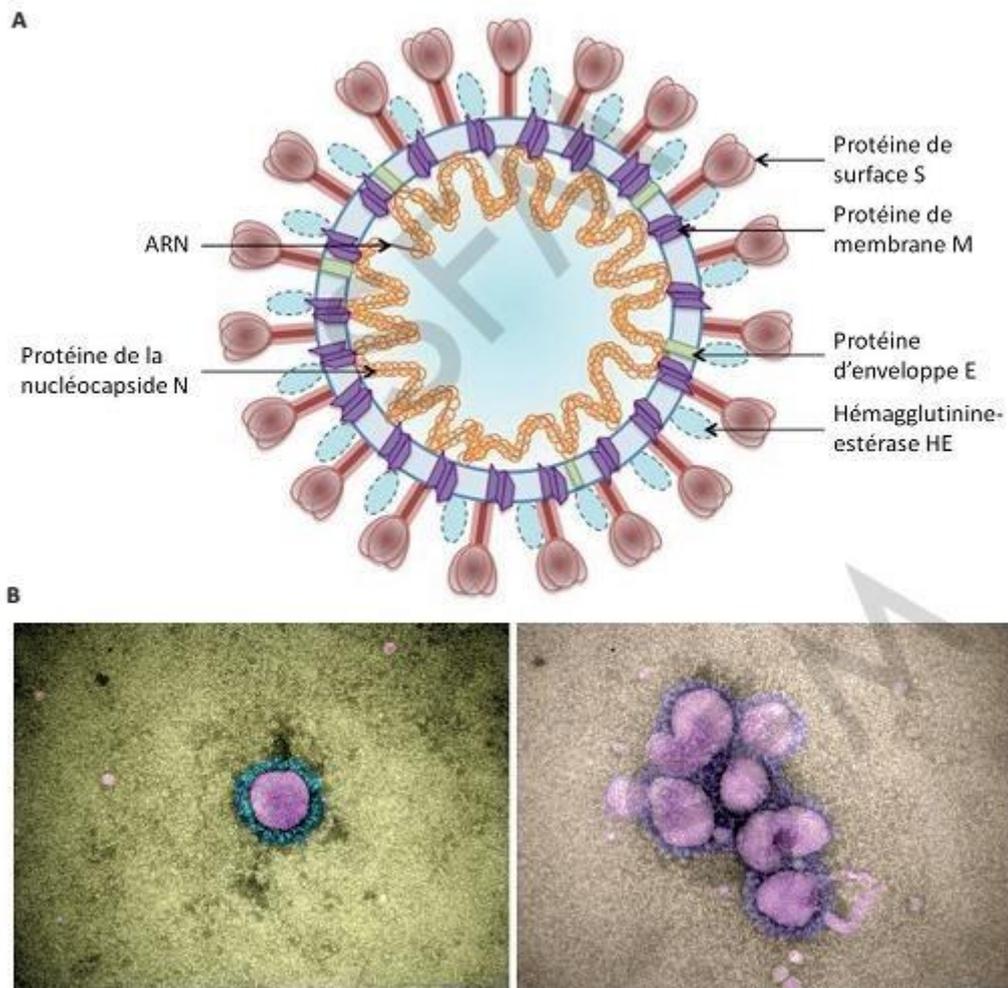


Figure 3: Aspect des particules infectieuses de coronavirus (CoV)[48]

Représentation schématique d'un *Betacoronavirus* de clade A. Les protéines S forment une large couronne à la surface du virus. Les protéines HE, exclusive des *Betacoronavirus* de clade A, forment une 2nde couronne plus petite. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe. Les protéines N constituent la nucléocapside et sont étroitement liées à l'ARN génomique (Nathalie Kin). B. Micrographies de particules virales de MERS-CoV en microscopie électronique à transmission (Meriadeg Ar Gouilh).

4.3 La protéine de membrane (M) :

La protéine membranaire M est la plus abondante des protéines constituant l'enveloppe virale. Protéine de 25 à 35 kDa, elle est considérée comme le moteur de l'assemblage des particules virales, en raison des diverses interactions intermoléculaires qu'elle établit avec les

autres protéines (M-S, M-E, M-N, M-M), les interactions M-M et M-E étant les plus importantes pour l'assemblage [49].

4.4 La protéine d'enveloppe (E) :

La protéine E est la plus petite des principales protéines structurales, mais aussi la plus énigmatique. Elle joue un rôle important dans la phase d'assemblage de la particule virale et porterait des facteurs de virulence. Ainsi, son activité acétyl estérase améliore le relargage des particules virales à partir des cellules infectées, favorisant ainsi la diffusion de l'infection. Au cours du cycle de réplication, elle est abondamment exprimée à l'intérieur de la cellule infectée, mais seule une petite partie est incorporée dans l'enveloppe du virion [50].

5. Génome

Tous les CoV ont en commun que leur génome sont sous la forme d'un acide ribonucléique (ARN) simple brin avec une polarité positive, ce qui montre que la séquence de bases de l'ARN est dans l'orientation 5'→3' et équivaut à l'ARN messager ultérieur (ARNm)[51].

L'organisation générale du génome du SRAS-CoV-2 admet 2 régions non traduites (UTR) à l'extrémité 5' (265 nucléotides) et à l'extrémité 3' (358 nucléotides) et une région codante divisée en plusieurs ORF [52].

La taille du génome du coronavirus est admise entre 26 et 32 kb et est composée de 6 à 11 cadres de lecture ouverts (ORF) codant 9680 polyprotéines d'acides aminés [53].

Les premier ORF, ORF1a et ORF1b se chevauchent et correspondent aux deux tiers du génome qui codent pour deux polyprotéines appelées pp1a et pp1ab qui sont rapidement clivées en 16 protéines non structurales (nsp) [52][54].

La NSP a deux protéases virales à cystéine, spécifiquement la protéase de type papaine (nsp3), la protéase de type chymotrypsine, de type 3C ou principale (nsp5), l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (nsp12), l'hélicase (nsp13) et d'autres probablement impliqué dans la transcription et la réplication du SARS-CoV-2 [55].

Les autres ORF qui codent les protéines structurales (protéines S, N, M et E) et des protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et orf14) représente le tiers restant du génome situer en 3' [54].

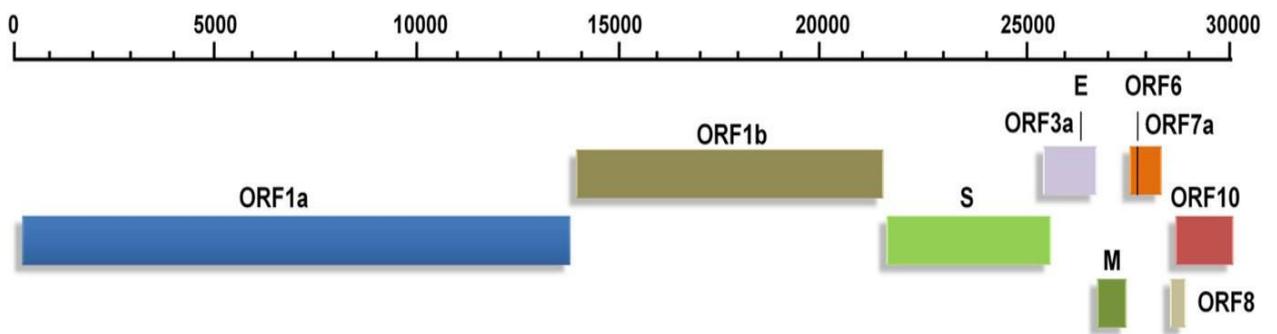


Figure 4: Organisation génomique du SARS-CoV-2 [52]

6. Transmission :

6.1 Transmission par contact et gouttelettes :

Le SRAS-CoV-2 peut se propager par contact direct, indirect ou étroit avec une personne infectée, par des sécrétions infectieuses telles que la salive et les sécrétions respiratoires, ou par des gouttelettes respiratoires expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle [56][57].

6.2 Transmission aérienne

La possibilité d'une transmission par voie aérienne opportuniste ne peut être exclue dans certaines conditions, comme par exemple avec de fines gouttelettes de sécrétions respiratoires infectées aérocolies [58].

6.3 Transmission par des surfaces infectées :

Le SARS-CoV-2 peut être cultivé sur du plastique, de l'acier inoxydable, du verre, de la céramique, du bois, des gants en latex et des masques chirurgicaux pendant 7 jours, mais ne peut pas être cultivé sur des vêtements en coton après 4 jours et sur papier après 5 jours [59].

7. Le parasitisme intracellulaire et reproduction :

Le cycle de multiplication des CoV se déroule en 8 à 10 h. Il est divisé en plusieurs phases : entrée, réplication / transcription, assemblage / maturation et bourgeonnement / sortie de la cellule. La réplication du génome viral est strictement cytoplasmique (Figure 5).

L'entrée des coronavirus dans les cellules cibles de l'hôte dépend surtout de la liaison de la glycoprotéine de pointe au récepteur cellulaire et de l'amorçage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte. , pour l'internalisation le SARS-CoV-2 utilise le récepteur ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*) et aussi les protéases à sérine TMPRSS2 (*transmembrane serine protease 2*) pour l'amorçage de la protéine S [3].

En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptadrepeat 1 (HR1) et HR2 [61][62].

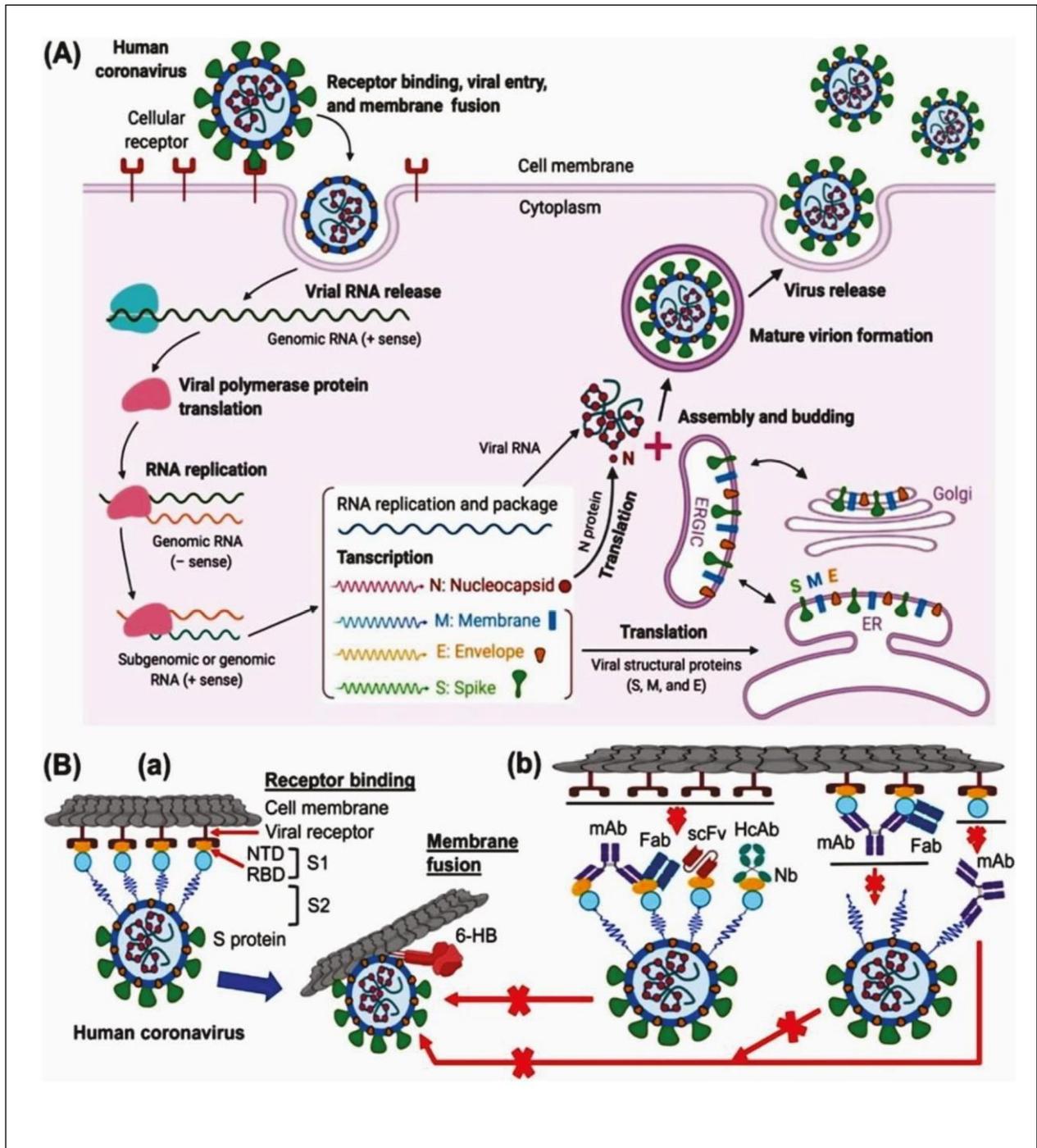


Figure 5 : Entrée et répllication du SARS-COV -2 dans les cellules hôtes [60]

Le virus une fois fusionné pénètre dans la cellule puis l'enveloppe est détachée ce qui permet à l'ARN génomique d'exister dans le cytoplasme [63].

Le génome contient deux grandes lectures ouvertes qui se chevauchent (ORF1a et ORF1b), et sont traduits par les polyprotéines répliques pp1a et pp1ab [64][65]. Grâce à deux protéases cystéine PLpro et 3CLpro les polyprotéines subissent un clivage protéolytique générant 15- 16 protéines non structurales. Parce que les protéases se trouvent être des outils importants dans le processus d'auto-clivage qui est essentiel pour la propagation virale et le cycle d'infection (Figure 6)[66].

Pour faciliter la transcription et la réplication virale l'ensemble des protéines non structurales produites s'assemblent et constituent une machinerie de réplication/transcription multi-sous-unités. La réplicase cruciale qui catalyse la synthèse d'un brin d'ARN, nsp12 aussi connu sous le nom de RdRp, est complémentaire en utilisant la matrice d'ARN viral avec l'assistance de nsp7 et nsp8 comme cofacteurs [67].

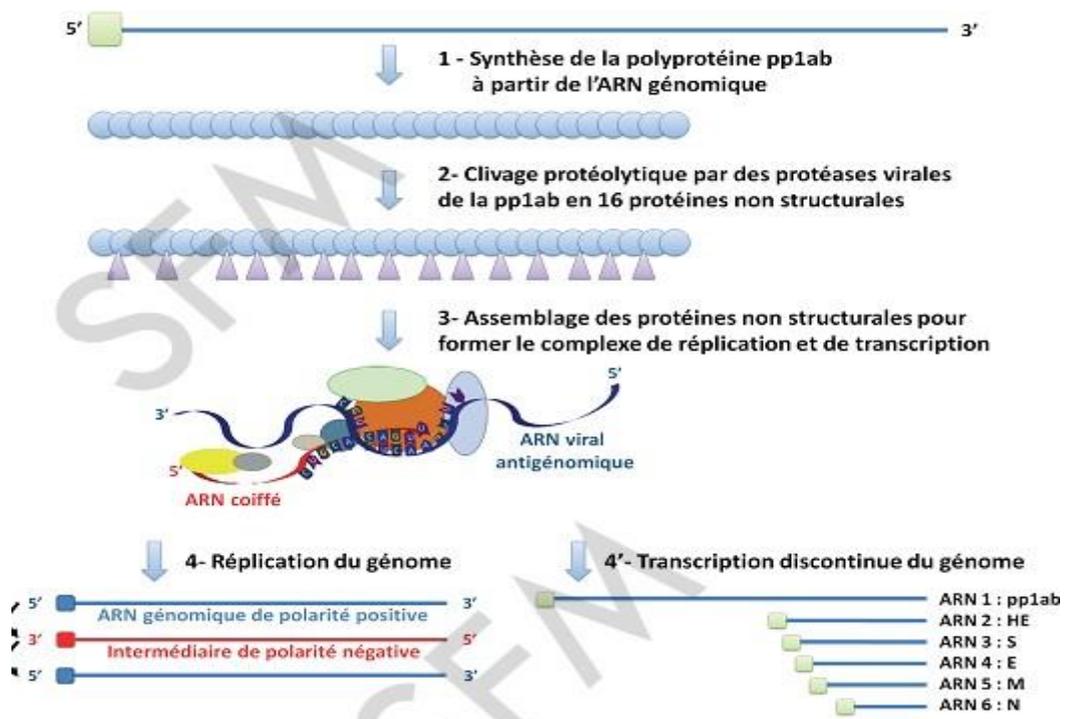


Figure 6: Principales étapes de la transcription discontinue des coronavirus (CoV-19) dans le cytoplasme de la cellule infectée[48].

Modèle représentant l'association des enzymes des CoV au sein du complexe de réplication. Lors de l'étape de transcription discontinue (4') la synthèse de 5 à 7 ARNm subgénomiques de taille décroissante, possédant la même extrémité 3' polyAAA (queue polyA) est observée en fonction de l'espèce. pp : polyprotéine

Dans le cytoplasme de la cellule infectée, on trouve 5 à 7 ARNm subgénomiques de taille décroissante. Tous ces ARN portent en 5' la séquence *leader*, et ont une extrémité commune en 3' formant ainsi un « *set* » commun ou un « *nidus* », caractéristique des virus de l'ordre des *Nidovirales*. Pour la plupart des ARNm, seule l'ORF se trouvant en aval de la séquence *leader* est traduite (Figure 5, 6).

De plus, les protéines subgénomiques sont traduites en protéines structurales et accessoires telles que les protéines M, S et E qui sont par la suite isolées dans le réticulum endoplasmique qui sont alors déplacées vers le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi (ERGIC). Dans le même temps, le programme génomique précédemment copié peut lier directement la protéine N à la forme nucléocapside et entrer dans ERGIC. Dans ce compartiment, la nucléocapside rencontrera plusieurs autres protéines structurales et formera de petites vésicules en bourse, qui sont exportées vers l'extérieur de la cellule par exocytose [68][49].

La régulation de la transcription / réplication est complexe et en grande partie méconnue. Elle fait intervenir la protéine N de nucléocapside et probablement un grand nombre de protéines cellulaires.

8. Réponse immunitaire à l'infection à coronavirus

Lorsque le virus pénètre dans la cellule hôte pour déclencher la stimulation de la réponse immunitaire de l'hôte. Les cellules du système immunitaire inné rencontreront d'abord cette réponse par l'intermédiaire des cellules présentatrices d'antigène (APC) telles que les cellules dendritiques et des macrophages en première ligne du système immunitaire Figure [69][70].

L'infection des cellules épithéliales respiratoires et des cellules immunitaires produira une variété de signaux de danger, qui sont combinés avec l'ARN viral (TLR 3, 7, 8, RIG-1, MDA 5) ou différents récepteurs du virus (récepteurs de reconnaissance de motifs, ou PRR) qui reconnaissent les protéines de surface (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont alors activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B) [71].

La réponse immunitaire pendant la Covid-19 est caractérisée par des niveaux accrus de lymphocytes B, de lymphocytes T auxiliaires folliculaires, de lymphocytes T CD4+ activés et de lymphocytes T CD8+. Dans le même temps, les immunoglobulines M et G (IgM et IgG) augmentent progressivement. Au 7ème jour d'infection jusqu'à J20. Après la disparition complète des symptômes, cette réponse immunitaire se poursuivra pendant au moins 7 jours [72].

Nous avons également remarqué que les patients Covid-19 produisent une grande quantité de cytokines pro-inflammatoires, en particulier IL-2, IL-7 et TNF- α après que le système immunitaire est suractivé [73]. Cette hypercytokinémie provoque l'afflux d'un grand nombre de globules blancs dans le tissu pulmonaire, entraînant une fibrose et un SDRA [74].

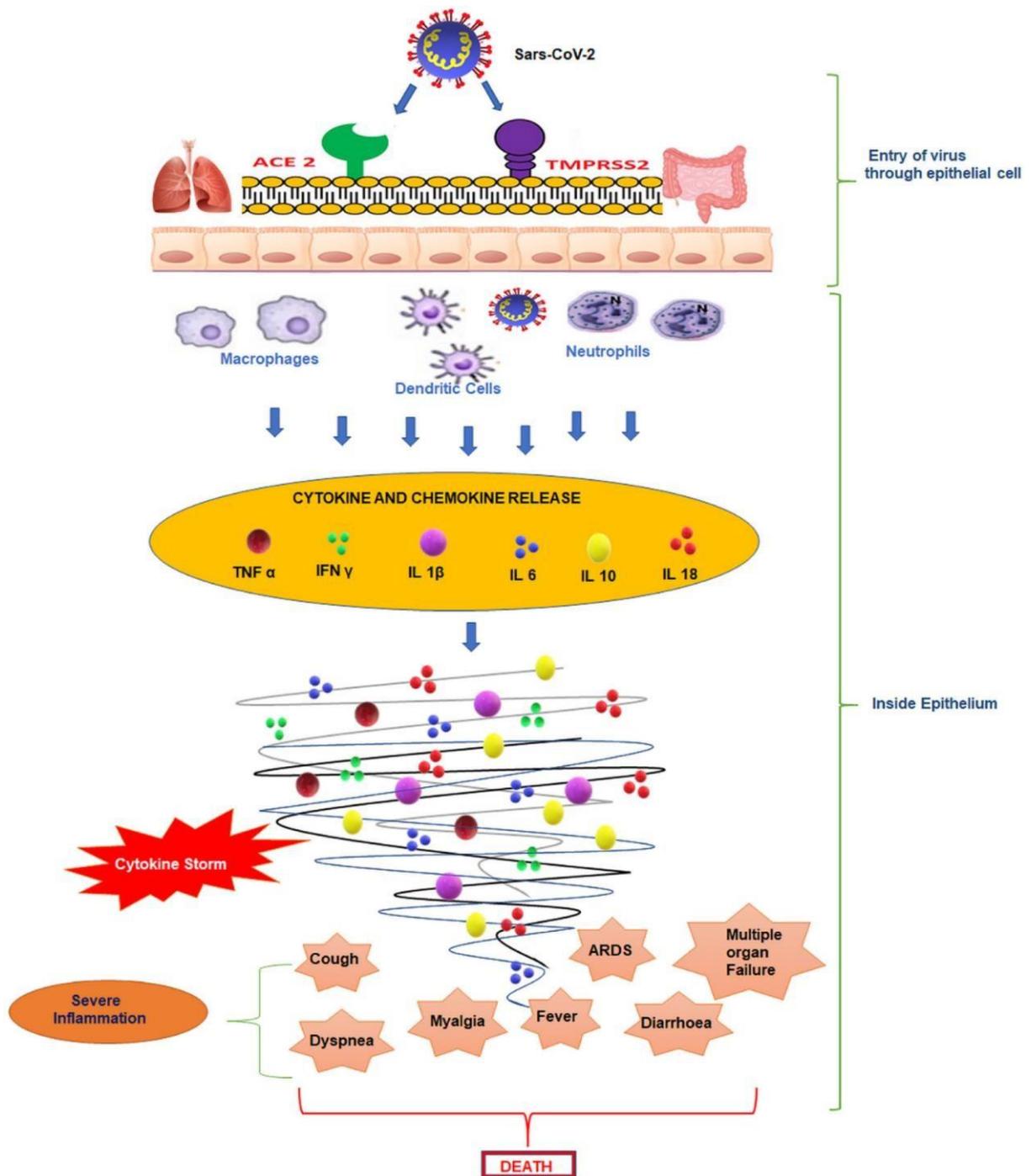


Figure 7: Réponse immunitaire et pathogénèse de COVID-19 [75]

9. Diagnostique

9.1 Diagnostique cliniques (Symptôme) :

La pandémie de COVID-19 (SARS-CoV-2) se propage rapidement et est incontrôlable. Il peut infecter les voies respiratoires, les systèmes gastro-intestinaux, hépatique et nerveux central des humains, le bétail, les oiseaux, les chauves-souris, les souris et de nombreux autres animaux sauvages [76].

Le Covid-19 peut provoquer des maladies allant d'asymptomatique à mortelle. Chez les patients âgés, COVID-19 infecte les voies respiratoires inférieures et peut entraîner UNE pneumonie mortelle [77]. Il y'a d'autres symptômes non spécifiques comprennent la fièvre, toux, myalgie, dyspnée avec ou sans diarrhée [78] [79]. Mais habituellement les patients présentent des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales), essoufflement, maux de tête, maux de gorge, rhumes, problèmes respiratoires, myalgie, congestion nasale et inflammation des muqueuses qui couvrent l'intérieur des sinus et un nez qui coule [80][81][82]. Elle peut également affecter le système nerveux central chez certains cas [83]

Selon Trisha Greenhalgh et al [84]. Les meilleurs signes cliniques prédictifs d'une pneumonie acquise chez un adulte sont une température supérieure à 38 °C, une fréquence respiratoire supérieure à 20 respirations/minute et une fréquence cardiaque supérieure à 100 battements/minute ; un faible débit urinaire est également un symptôme inquiétant.

Deux des principaux symptômes de Covid-19 incluent l'anosmie perte de l'odorat et agueusie perte du goût [85]. Le dysfonctionnement chimio-sensoriel est nécessairement associé à l'infection au Covid-19 et doit être pris en compte lors du dépistage des symptômes. Comprendre le moment et l'association de la perte d'odeur/de goût dans Covid-19 peut aider à faciliter la détection précoce et l'isolement des cas.

Il existe une forte association entre une déficience olfactive et gustative avec une Covid-19 infection. La perte d'odeur / de goût peut être utilisée comme symptôme de un dépistage accru des infections à Covid-19 pour réduire le risque de transmission de la maladie à partir de cas légèrement symptomatiques.

9.2 Diagnostique biologique

Le test COVID-19 consiste à analyser des échantillons pour évaluer s'ils sont présents SARS-CoV-2 actuel ou passé. Il existe principalement deux types de tests disponibles : les tests viraux et les tests d'anticorps [86].

9.3 Tests viraux

9.3.1 Test d'acide nucléique (RT-PCR)

La principale méthode de diagnostic du COVID-19 est la technologie de détection des acides nucléiques basée sur la RT-PCR. Dans cette méthode, un échantillon humain suspecté est prélevé dans les voies respiratoires supérieures (écouvillonnage nasopharyngé, écouvillon nasal ou de gorge) ou les voies respiratoires inférieures (crachats, aspiration trachéale) pour l'extraction d'ARN est suivie par transcription inverse et amplification d'ADNc dans une région spécifique [87].

9.3.2 Test d'anticorps (Test sérologique)

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2. Ces tests sont réalisés sur des prélèvements de sang et pourraient utiliser pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du Sars-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas.

Des études récentes ont montré, que les IgA et IgM anti-protéine de la nucléocapside sont détectés dans un délai moyen de cinq jours après l'apparition des premiers symptômes dans 85,4 % et 92,7 % des cas respectivement. Les IgG sont détectées dans un délai médian de quatorze jours et dans 77,9 % des cas. Une seconde étude portant sur 173 patients a montré un délai plus long pour la détection des IgM antiprotéine M, avec un délai moyen de douze jours [88].

9.4 Les signes biologiques

L'apparition des signes cliniques s'accompagne de perturbation du bilan biologique. La numération formule sanguine montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares.

Une élévation de la CRP, dans 60,7 %-85,6 % des cas, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L).

Le bilan biochimique révèle une hypoalbuminémie, hyperferritinémie, élévation des transaminases dans 25 % des cas, augmentation de la bilirubine et de LDH et également des réserves alcalines

Au bilan de crase, le TP est diminué du TP (94 %) et les D-dimères sont augmentés (23,3 %-46,4 %), pousse le clinicien à penser à une coagulopathie associée aux formes graves à forte mortalité.

La troponine est élevée chez 23 % des insuffisants cardiaques aigus et 17 % des patients non cardiaques.

La fonction rénale est souvent conservée (seulement 4,5 % des patients ont présenté une insuffisance rénale aigue). L'hyperurémie est associée à un pronostic péjoratif.

Les facteurs de l'inflammation sont également élevés, indiquant le statut immunitaire des patients : IL-6, IL-10, facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α).

Les patients présentant un syndrome respiratoire aigu présentent les signes suivants :

- Augmentation des D-dimères $> 1 \mu\text{g/mL}$ et une baisse de TP ;
- Augmentation des polynucléaires neutrophiles et diminution des lymphocytes.
- Hyperbilirubinémie totale, hypoalbuminémie, élévation de l'urée et des LDH ;
- Elévation d'IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF), protéine induite par l'interféron gamma 10 kD (IP-10), protéine chimio attractante des monocytes 1 (MCP-1), protéine inflammatoire des macrophages 1- α (MIP -1 α) et TNF- α [88].

10. Traitement

Il existe maintenant une variété d'options de traitement, y compris les médicaments antiviraux (tels que le remdesivir), les anticorps monoclonaux anti-SRAS-CoV-2 tels que le bamlanivimab et l'esevimab, le casirivimab/imdevimab, les médicaments anti-inflammatoires (tels que la dexaméthasone), les immunomodulateurs (baricitinib ,tocilizumab) peuvent être évalués dans le cadre de l'autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) délivrée par la FDA ou dans la gestion du COVID-19 [89].

10.1 Diverses cibles pour les médicaments antiviraux

Les médicaments antiviraux sont conçus pour agir sur des cibles aussi variées (Figure 6).La compréhension du mécanisme d'action des antiviraux conventionnels et des cibles responsables pour la conception de médicaments peut être utile pour le développement d'un schéma thérapeutique pour COVID-19 à partir de sources naturelles. Le SRAS-CoV-2, comme

les autres HCoV, est un virus à ARN simple brin de sens positif avec deux groupes de protéines formant ses marqueurs caractéristiques : une protéine structurale, telle que Spike (S), Nucleocapside (N), Matrix (M), Enveloppe (E), des protéines non structurales telles que l'ARN polymérase dépendante de l'ARN nsp12 (RdRp), les protéases de type Nsp3-Papain-like, la protéase principale de type Nsp5-3C et l'hélicase nsP13 SARS-CoV]. Principalement, l'hélicase nsP13, la protéase 3CL, l'ARN polymérase dépendante de l'ARN nsp12 (RdRp) deviennent la cible principale pour le développement de médicaments. En dehors de ces protéines, la fixation et l'internalisation initiales de la glycoprotéine de pointe virale (S) dans le récepteur ACE-2 des cellules hôtes peuvent également être ciblées pour empêcher l'entrée virale dans les nouvelles cellules hôtes. Le SRAS-CoV-2 reconnaît l'enzyme humaine de conversion de l'angiotensine-2 (ACE-2), prouvant ainsi son caractère essentiel pour l'entrée des cellules hôtes par l'invasion des cellules épithéliales alvéolaires, la réplication virale ultérieure et l'infection primaire des cellules pulmonaires de l'hôte, car l'ACE-2 est hautement exprimé dans le cœur, les poumons, l'intestin, les reins et les vaisseaux sanguins. L'expression de l'ACE-2 est considérablement augmentée chez les patients diabétiques et hypertendus et le lien de connexion à cette comorbidité associée a été le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE-2) car il est le site de la multiplication du virus, et donc une stratégie a été conçue pour développer de nouveaux médicaments antiviraux considérant l'ACE-2 comme une cible attrayante.

Au niveau moléculaire, le virus SARS-CoV-2 se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE-2) présente dans les poumons de l'hôte humain. La liaison du virus aux cellules hôtes par l'intermédiaire de sa glycoprotéine de pointe trimérique fait de cette protéine une cible clé pour des thérapies et des diagnostics potentiels. Il a été rapporté que dans le SRAS-CoV-2, la sous-unité S2 dans chaque pointe monomère contient un peptide de fusion, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique qui est hautement conservé et pourrait être une cible possible pour les composés antiviraux (anti-S2). Il se produit une multiplication des virus qui induit des réponses cellulaires. Il se produit une infiltration d'un grand nombre de cellules inflammatoires qui comprennent des cellules immunitaires innées et des cellules adaptatives [75].

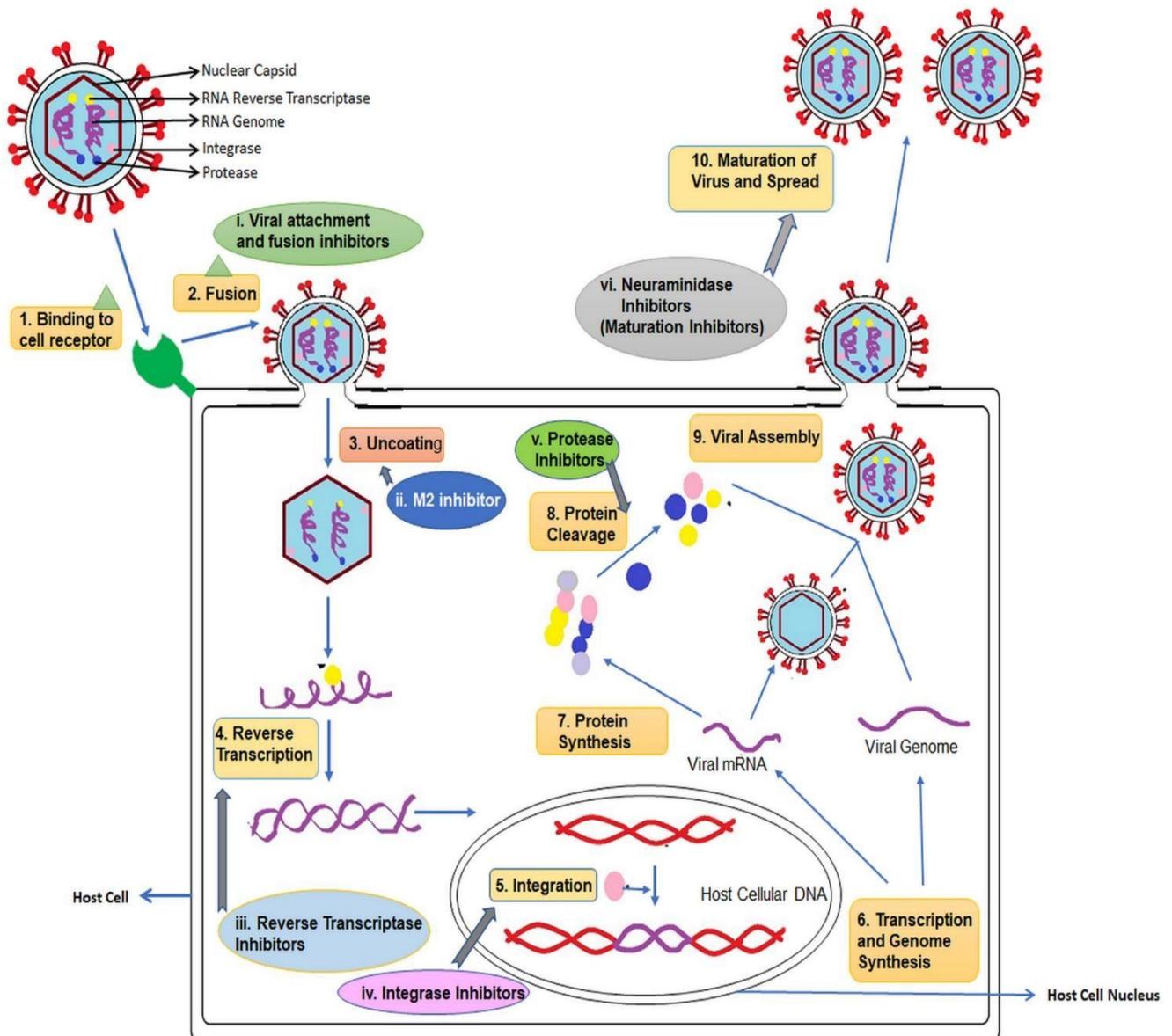


Figure 8: Mécanisme typique de la maladie virale et diverses cibles pour les médicaments antiviraux [75].

10.1.1 Thérapies antivirales

- **Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule**

La première stratégie vise à empêcher le virus de pénétrer dans la cellule en jouant sur les mécanismes nécessaires à la fixation du virus à son récepteur, son endocytose ou la fusion membranaire.

Umifenovir (Arbidol) : agissant par inhibition de la fusion du virus avec la membrane cellulaire, l'arbidol présente une activité contre le SARS-CoV-1 *in vitro*. Très utilisée en Chine, cette molécule fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

Chloroquine et hydroxychloroquine : en plus de leurs effets antipaludiques et immunomodulateurs, la chloroquine et l'hydroxychloroquine inhibent la réplication de nombreux virus *in vitro* dont le SARS-CoV-2. Si leurs mécanismes d'action restent incomplètement élucidés, il a été montré que ces molécules s'accumulent dans les endosomes et lysosomes et augmentent le pH dans ces organelles, altérant ainsi leur fonctionnement essentiel pour l'endocytose des coronavirus. Par ailleurs, des données suggèrent que la chloroquine modifie la glycosylation d'ACE2 et inhibe ainsi la fixation du SARS-CoV-1

Chlorpromazine : en 2014, Wilde et al. avaient montré *in vitro* que la chlorpromazine, un neuroleptique découvert en 1951, inhibait la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV. Cet effet serait lié à l'inhibition clathrine-dépendante de l'endocytose virale. Un essai est en cours pour déterminer son intérêt clinique potentiel.

- **Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2**

Une autre stratégie est de cibler les protéases virales indispensables à la réplication. Si des études structurales permettront le développement de molécules spécifiques, des traitements développés contre la protéase du VIH ont montré une certaine efficacité *in vitro* contre le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2. En particulier, le **lopinavir/ritonavir** a été utilisé comme traitement du SARS-CoV-1 et des données rétrospectives l'ont associé à une diminution de la mortalité.. Un autre traitement anti-protéase du VIH, le **darunavir**, fait l'objet de plusieurs essais cliniques bien qu'une étude menée par son fabricant ne rapporte aucune efficacité notable *in vitro*.

- **Inhibition de la synthèse de l'ARN viral**

L'inhibition de la synthèse du matériel génomique viral a été utilisée avec succès pour le traitement de nombreux virus. Dans le cas du SARS-CoV-2, plusieurs molécules se repositionnent comme des candidats prometteurs. Le **favipiravir**, pro-drogue d'un analogue nucléotidique inhibant l'ARN polymérase virale, est actif *in vitro* contre le SARS-CoV-2. De même, le **remdesivir**, une pro-drogue métabolisée en analogue nucléosidique, inhibe la réplication du SARS-CoV-1 dans un modèle murin et de SARS-CoV-2 *in vitro* mais les essais dans la COVID-19 ne permettent pas de conclure. Enfin le **ribavirine**, un analogue de la

guanine, inhibe l'ARN-polymérase de nombreux virus à ARN mais avec une efficacité in vitro limitée contre le SARS-CoV.

- **Autres stratégies antivirales**

Interférons de type I (INF-I) : les INF-I sont des cytokines au rôle majeur dans la réponse immunitaire antivirale. Ils inhibent la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV in vitro, particulièrement l'INF- β , en synergie avec d'autres traitements comme le lopinavir/ritonavir.

Inhibiteurs du Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : le récepteur du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-2 est l'ACE2, une protéase qui convertit l'angiotensine II en angiotensine 1-7 à action vasodilatatrice, ainsi que l'angiotensine I en angiotensine 1-9 dénuée d'activité biologique connue. L'activité d'ACE2 provoque une diminution de la vasoconstriction, de la rétention sodée et des effets pro-fibrosant de l'angiotensine II [90].

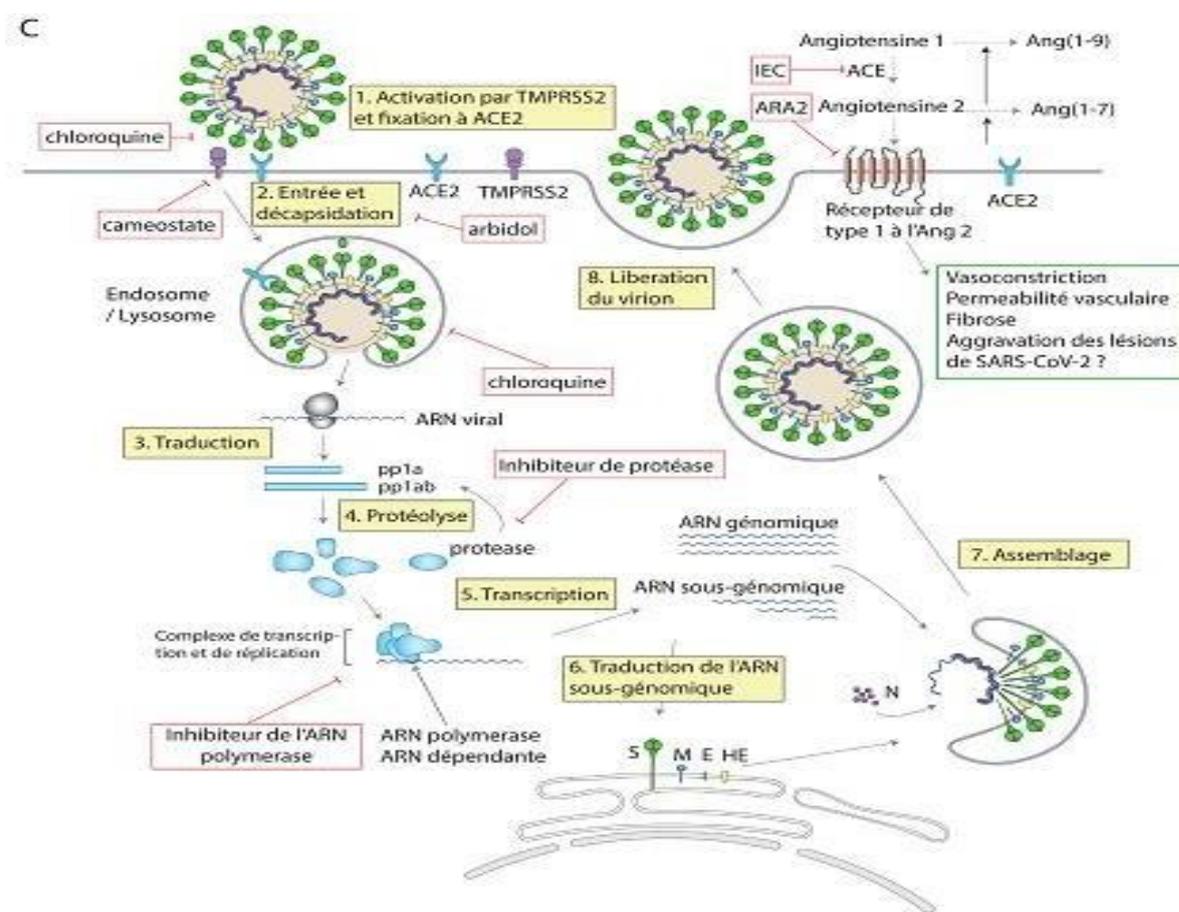


Figure 9: Principales stratégies antivirales proposées comme traitement potentiel de la COVID-19 [90].

10.1.2. Transfusion de sérum de convalescence et anticorps monoclonal

Parmi les différentes méthodes de traitement contre le COVID-19 [91], le plasma de convalescence a été déterminé par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et l'International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Alliance (ISARIC) comme le potentiel thérapeutique du MERS-CoV pour réduire les conséquences de l'infection par le MERS-CoV [92][93].

Le plasma de convalescent est du plasma extrait des personnes qui se sont récemment rétablies d'une infection virale. Vous attendez à trouver des taux élevés d'anticorps polyclonaux contre le virus impliqué [94].

Les anticorps présents dans le plasma pendant la période de récupération peuvent se lier spécifiquement à un agent pathogène donné (comme un virus infectieux) et neutraliser directement son infectiosité. D'autres voies médiées par les anticorps, telles que la cytotoxicité dépendante des anticorps, l'activation du complément et/ou la phagocytose, peuvent également contribuer à son effet thérapeutique [95][96]. Il a été suggéré qu'il peut fournir une immunité Virus passif-CoV-2 par perfusion d'anticorps contre le SRAS. Il a été utilisé pour d'autres infections respiratoires virales graves (Sars, gripes H1N1 et H5N1, etc.). Une méta-analyse d'études observationnelles suggère qu'il pourrait réduire la mortalité [97].

Parmi les huit anticorps thérapeutiques ciblant spécifiquement la protéine SARS-CoV-2 S dans les essais cliniques, tous sont des anticorps monoclonaux humains traditionnels (mAb).

Le REGN-COV2 de Regeneron contient un mélange de deux anticorps. Les deux anticorps REGN- COV2 se lient de manière non compétitive au RBD clé de la protéine de pointe virale, ce qui peut réduire la capacité du virus mutant à échapper au traitement et empêcher l'apparition de mutants de pointe dans le virus [98].

La production à grande échelle d'anticorps monoclonaux pour des applications cliniques est laborieuse, coûteuse et prend du temps. Par conséquent, il est urgent de concevoir et de développer des plateformes de production de protéines avancées et des systèmes d'expression pour fournir des anticorps monoclonaux efficaces en peu de temps et à un coût abordable [99].

11. Vaccination

Dans le passé, la vaccination contre la grippe était considérée comme le moyen le plus efficace de prévenir les épidémies et de réduire la morbidité et la mortalité, en particulier pour le

personnel médical [100]. Il existe de nombreux obstacles potentiels au développement d'un vaccin contre le SRAS-CoV-2, mais l'expérience antérieure avec le SRAS-1 et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient a montré que le développement d'un vaccin est réalisable [101] [102].

Le développement de la vaccination contre le COVID-19 et sa future mise en œuvre sont essentiels à la prévention et à l'élimination de la maladie [103]. Ces vaccins sont basés sur des virus inactivés ou des virus vivants atténués, des acides nucléiques (ARN), des vecteurs ou des protéines ou virus-like particules (VLP).) Sous-unité [104].

Plusieurs vaccins ont été approuvés pour l'infection par le SRAS-CoV-2. En raison de troubles du système immunitaire, les patients atteints de MH d'entretien doivent généralement éviter la vaccination avec des vaccins vivants atténués. Le vaccin à ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) et l'ARNm-1273 (Moderna) et les vaccins à vecteur viral à défaut de réplication, tels que ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca), sont considérés comme sûrs [105] [106].

- **Pfizer&BioNtech(BNT162b2) :**

Le vaccin à ARN messager BNT162b2 peut induire une réponse humorale et cellulaire forte et protectrice à la protéine de pointe du SARS-CoV-2, et fournir une protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2 [107].

- **AstraZeneca(ChAdOx1-S /AZD1222) :**

Une enquête de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a révélé que le vaccin contre le covid-19 Oxford-AstraZeneca n'était pas associé à un risque accru de caillots sanguins et était sûr et efficace [108].

- **Novavax (NVX-CoV2373 ARS-CoV-2):**

Un vaccin à nanoparticules recombinant SARS-CoV-2 (rSARS-CoV-2), construit à partir de glycoprotéine SARS-CoV-2 de type sauvage de haut niveau, peut médier le virus et le récepteur de l'invertase humaine hôte L'angiotensine 2 (hACE2) lie les cellules dans cellules et sert de cible clé pour le développement d'anticorps et de vaccins [109] [110] .

11.1 Les effets secondaires des vaccins

Les risques d'effets secondaires mineurs des vaccins varient également. Par exemple, les premiers essais cliniques ont montré que plus de la moitié des personnes recevant le vaccin à

ARNm d'Oxford-AstraZeneca ont des effets secondaires bénins, tels que gonflement, frissons et/ou gonflement au site d'injection [111].

Les effets secondaires systémiques sollicités comprenaient des maux de tête, de la fatigue, des frissons, de la diarrhée, de la fièvre, des arthralgies, des myalgies et des nausées ; les effets secondaires locaux sollicités comprenaient la douleur locale, l'enflure, la sensibilité, la rougeur, les démangeaisons, la chaleur [112].

12. Phytothérapie comme axe de recherche :

De nos jours, le développement de traitements antiviraux efficaces contre les virus est devenu difficile, en raison de la capacité des virus à muter leur génome et à devenir résistants aux médicaments [113]. Les scientifiques et les chercheurs se sont efforcés de découvrir diverses molécules, extraits antiviraux et médicaments contre le SRAS-CoV, Cela a incité les chercheurs pour cribler plus de 200 herbes aromatiques, épices et plantes médicinales contre cette souche SARS-CoV car ce sont des propriétés antivirales. De nombreux groupes ont commencé à la recherche d'agents anti-coronavirus après l'épidémie de SRAS-CoV, ainsi que certains extraits phytochimiques et naturels combinaisons qui existent dans les plantes médicinales traditionnelles [114] [115] [116].

1. La médecine traditionnelle et SARS-CoV-2(Covid-19)

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, la Chine utilise les plantes médicinales traditionnelles, En effet, ces médecines traditionnelles peuvent guérir 90 % des 214 patients traités [117]. Un groupe d'experts de l'hôpital Zhongnan de l'université de Wuhan a inclus l'utilisation de médecines traditionnelles dans les directives de traitement et de prévention du COVID-19. Plusieurs méthodes d'utilisation de la phytothérapie ont été recommandées pour prévenir le COVID-19. De plus, afin de traiter cette maladie, les experts recommandent d'utiliser différents mélanges de plantes médicinales selon le stade de la maladie [118].

2. Les plantes médicinales

Ce sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle, dont au moins certaines ont des propriétés médicinales. Leur effet provient de leurs composés métabolites primaires ou secondaires ou de la synergie entre différents composés [119].

Les plantes ont produit 70 % de nos médicaments, et environ 170 000 molécules biologiquement actives ont été identifiées à partir des plantes [120]. Les composés bioactifs potentiels d'origine végétale dotés de propriétés antivirales se sont avérés supérieurs et peuvent être combinés avec des thérapies préexistantes et différentes méthodes d'administration pour améliorer l'efficacité et la bonne biodisponibilité des médicaments antiviraux [121].

L'ouvrage médical ancien a également décrit indirectement les propriétés antivirales des métabolites secondaires des plantes. Il existe de nombreux mécanismes qui dirigent l'activité antivirale des composés phytochimiques, tels que l'interférence de la réplication du virus en ciblant l'ADN/ARN polymérase, la perturbation de l'assemblage du virus ou la modification post-traductionnelle, fondée au siècle dernier [122] [123].

2.1 Composants des plantes médicinales

Il existe trois grands groupes chez les métabolites secondaires : les composés phénoliques, terpènes et alcaloïdes. Chacune renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activités en biologie humaine [124].

2.1.1 Les composants phénoliques

Les composés phénoliques sont des molécules synthétisées par les plantes et appartiennent à des métabolites secondaires. Leurs fonctions physiologiques sont indirectement nécessaires à la vie végétale, mais ils participent à l'interaction entre les plantes et leur environnement [125].

Les composés phénoliques sont des ingrédients largement utilisés dans les aliments d'origine végétale, notamment les fruits, les légumes, les céréales, les olives, les haricots, le chocolat, le thé, le café et le vin [126] [127] [128].

Les polyphénols ne sont pas impliqués dans la croissance et le développement normaux des plantes, mais ils jouent un rôle important dans le mécanisme de défense des plantes contre les virus, les bactéries, les champignons et les herbivores [129] [130].

Le point commun des composés phénoliques est la présence d'un ou plusieurs cycles benzéniques à une ou plusieurs fonctions hydroxyles libres ou participant à une autre fonction éther, ester, hétéroglycosid [131], contenant au moins un cycle aromatique à 6 carbones. Ils sont subdivisés en grandes sous-catégories : acides phénoliques, flavonoïdes, lignine, tanins... [132].

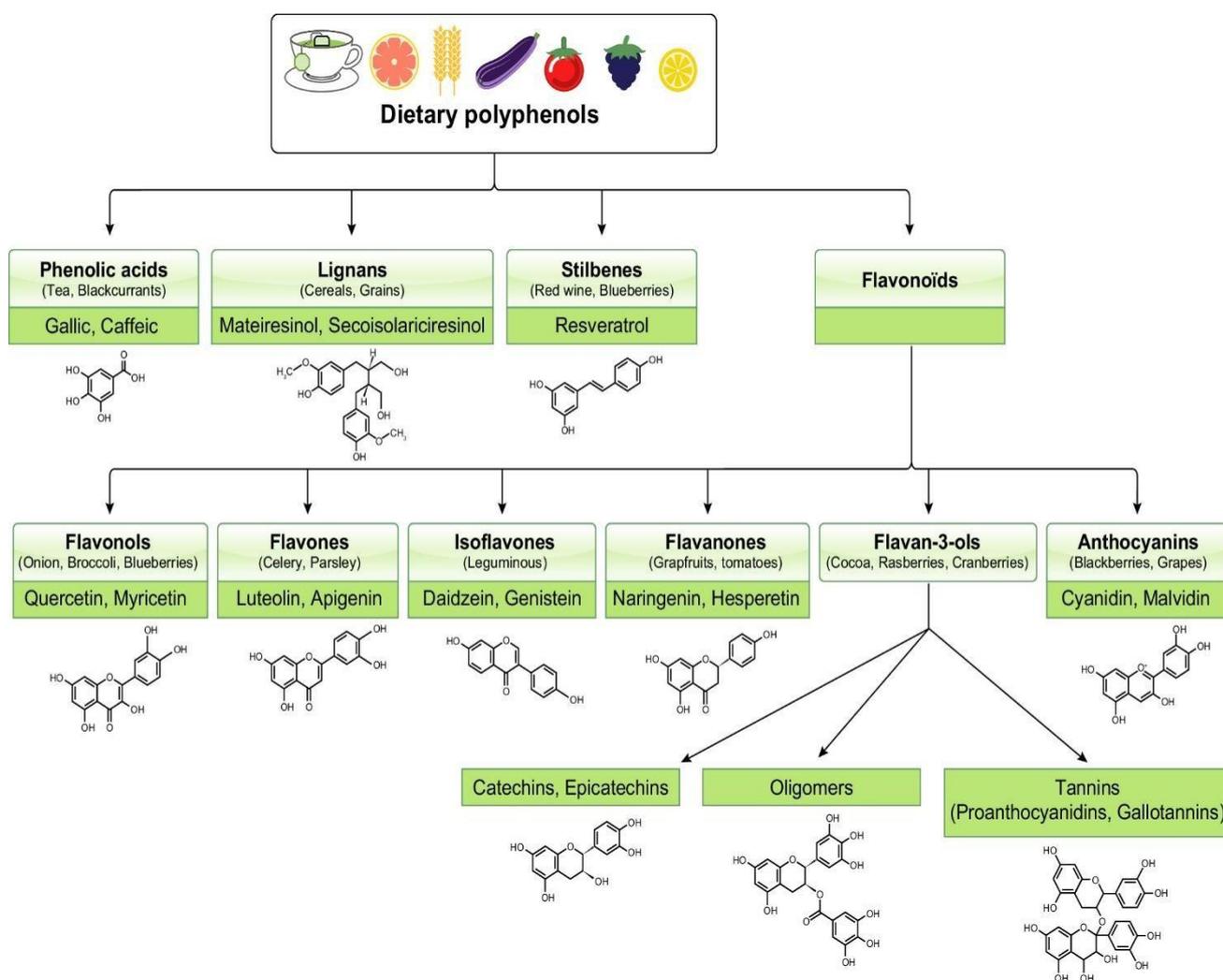


Figure 10: Principales classes des composés phénoliques [133]

- **Flavonoïde**

Les flavonoïdes sont une classe de métabolites secondaires, c'est une famille contenant plus de 5000 composés polyphénoliques [134].

Les flavonoïdes appartiennent à un groupe de substances naturelles avec différentes structures phénoliques et se trouvent dans les fruits, les légumes, les céréales, l'écorce, les racines, les tiges, les fleurs, le thé et le vin [135].

Aussi Ils peuvent être utilisés de plusieurs manières dans l'industrie cosmétique et alimentaire (jus de citron) et l'industrie pharmaceutique (fleurs de trèfle rouge pour traiter le rhume et la grippe pour réduire les sécrétions nasales), car certains flavonoïdes ont également des propriétés anti-inflammatoires et antivirales [136].

Les flavonoïdes peuvent être divisés en différentes catégories selon leur structure moléculaire [137].

A. Flavonols

Les flavonols sont les antioxydants les plus évidents dans les plantes supérieures. Des expériences ont montré que l'activité antioxydante des flavonols peut empêcher les dommages à l'ADN nucléaire causés par le peroxyde d'hydrogène dans les plantes [138].

Les aglycones de flavonol les plus courants sont la quercétine, la myricétine et la kaempféryl. Ils interfèrent avec un grand nombre de voies de signalisation biochimiques, interférant ainsi avec les processus physiologiques et pathologiques [139].

B. Flavanones

Les données d'études animales et cellulaires indiquent que les flavanones peuvent avoir des propriétés anti-inflammatoires et anti-athérosclérotiques lorsqu'elles sont utilisées dans des maladies liées à la nutrition, améliorer la réactivité vasculaire et exercer des effets antihypertenseurs et de sensibilisation à l'insuline [140].

Les principales flavanones sont l'hésperétine, la naringine et le pectolide [141].

C. Flavones

Les principaux flavones sont l'apigénine et la lutéoline, principalement sous forme de glucoside. On les trouve principalement dans les céréales et certains légumes. Ils ont des activités

physiologiques importantes, notamment des propriétés antibactériennes et antivirales [142] [143].

D. Les isoflavones

Les isoflavones les plus courantes sont la génistéine, la daidzéine et la glycitéine. Les isoflavones ont des similitudes structurelles avec les œstrogènes, c'est-à-dire que les groupes hydroxyle aux positions C7 et C4 sont utilisés comme molécules d'œstradiol. Ils peuvent se lier aux récepteurs des œstrogènes et sont classés comme phytoestrogènes [144] [145].

E. Les anthocyanes

Les anthocyanes (du grec anthos, fleur et Kuanos, violet et bleu) sont le terme général, comprenant les anthocyanes et leurs dérivés glycosylés. Ces molécules font partie de la famille des flavonoïdes et peuvent absorber la lumière visible. Ce sont des pigments qui colorent les plantes en bleu, rouge, violet, rose ou orange [146].

Ils sont utilisés comme diurétiques, désinfectants urinaires et troubles de la fragilité capillaire. Cependant, leur plus grande spécificité est toujours d'améliorer la vision nocturne en favorisant la régénération du violet rétinien [147].

Six formes non glycosylées ont été trouvées en abondance dans le règne végétal : pélargonidine, anthocyanine, paeoniflorine, delphinium, pétunine et malvain [148].

- **Tanins**

Ce sont des composés polyphénoliques, solubles dans l'eau, avec une masse molaire comprise entre 500-2000D. Ils ont des structures diverses et ont les caractéristiques communes des alcaloïdes précipités, de la gélatine et des protéines. Ce sont des plantes non azotées d'origine végétale. Beaucoup se trouvent dans les plantes, telles que l'écorce des arbres, les fruits (raisins, dattes, café, cacao, etc.) et le thé [149].

Les tannins ont plusieurs activités biologiques. Des études ont montré que des nombreux tannins présentent des propriétés antioxydants [150].

➤ **Classification**

Les tanins sont divisés en deux catégories selon leur structure chimique : les tanins Tanins condensés et hydrolysables :

➤ **Les tanins condensés (pro-anthocyanidines)**

La structure est plus complexe, elles sont aussi appelées proanthocyanidines, principalement Existe dans le règne végétal et dans de nombreux aliments Fruits, légumes, boissons [151].

➤ **Tanins hydrolysables**

Les plantes riches en tanins sont utilisées pour resserrer les tissus mous et réparer les tissus endommagés par l'eczéma ou les brûlures, fluidifier les selles et favoriser le transit intestinal.

C'est un oligomère ou polyester de sucre, généralement du glucose et des quantités variables de molécules d'acide phénolique, d'acide gallique dans le cas du tanin gallique, et de l'acide hexahydroxybiphényle dans le cas de l'ellagitanin et de son dérivé de tanin oxydé[152] [153].

• **Coumarine**

Aujourd'hui, près de 1 000 composés coumariniques ont été isolés à partir de plus de 800 plantes et micro-organismes. Chez les plantes, ils existent dans les ombellifères, les composées, les légumineuses, les rosacées, les rubiacées, les rutacées et les solanacées. Structurellement, ils sont classés comme coumarine simple [154] [155].

Ils sont produits en grande quantité en réponse à des attaques biologiques ou non biologiques. Ces composés sont connus pour leurs propriétés anticoagulantes, antivirales, immunostimulantes, sédatives, vasodilatatrices, anticoagulantes, hypotenseurs ; ils sont également bénéfiques pour les affections cutanées [156] [153].

Les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes sont les deux effets importants de la coumarine et d'autres activités pharmacologiques et biologiques, telles que la cytotoxicité et les effets anticancéreux, antiviraux, anti-angiogenèse, anti-coagulation, protection contre l'œdème et anti-anxiété [157].

Ces composés phytochimiques sont utilisés depuis longtemps à des fins médicinales dans diverses formes de médecine traditionnelle dans le monde [158] [159].

2.1.2 Alkaloid

Les alcaloïdes sont le plus grand type de produits naturels, principalement présents dans plusieurs familles de plantes telles que les solanacées, les renonculacées, les rubiacées, les papavéracées, les amaryllidacées et les légumineuses [160].

Les alcaloïdes sont des substances alcalines contenant de l'azote provenant de sources naturelles avec des structures complexes et des activités pharmacologiques importantes. Ils ont joué un rôle important dans la découverte de médicaments morphine, quinine, cocaïne et le développement de l'industrie pharmaceutique [161] [131].

2.1.3 Les terpnoïd

L'unité de base de leur biosynthèse est l'isopentényldiphosphate (IPP = isopentenyl pyrophosphate) et son isomère le diméthylallyldiphosphate. En effet, les terpènes ont des propriétés thérapeutiques importantes, notamment dans le traitement de la cancére, de l'inflammation et même des infections bactériennes [162].

Ces molécules existent sous forme d'huiles essentielles ; odeur et goût des plantes, pigments (carotène), hormones (acide abscissique), stérols (cholestérol) [163].

Les terpénoïdes sont des composés glucidiques naturels et sont divisés en sept catégories selon le nombre de carbones dans leur structure, y compris les semiterpènes (C5), les monoterpènes (C10), les sesquiterpènes (C15) et les diterpènes (C20), les diterpènes (C25), triterpènes (C30) et polyterpènes (> C30). Ces composés ont montré une variété d'éléments biologiques et d'effets pharmacologiques, notamment antioxydants, anticancéreux et cytotoxiques, anti-inflammatoires, hypoglycémiant, antiviraux et analgésiques, antibactériens et anti-Alzheimer « [164] [165].

D'autre part, les terpénoïdes ne sont que des formes modifiées de terpènes avec divers groupes fonctionnels à différentes positions. Les terpénoïdes, également appelés isoprénoïdes, sont des composés naturels présents dans les plantes et jouent un rôle important en médecine, en thérapie et en traitement à base de plantes. Les terpénoïdes tels que les diterpènes, les sesquiterpènes et les triterpènes ont un large éventail d'applications dans le domaine médical « [165] [166].

3 Mécanismes des plantes médicinales agissent sur ces protéines et récepteurs ciblesspécifiques

3.1 Plantes médicinales connues agissant sur le récepteur ACE-2

Le Coronavirus pénètre dans la cellule après s'être lié au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) de la cellule hôte. La combinaison de la protéine de pointe du SRAS-CoV (S) et de l'ACE2 rend cette entrée possible [167].

Des études bibliographiques ont montré que de nombreuses plantes agissent sur les récepteurs ACE-2. Ces plantes pourraient devenir des médicaments antiviraux prometteurs qui pourraient aider à contrôler l'infection au COVID-19 [168] [169].

- ***Onopordum acanthium* L.**

O. acanthium possède de nombreux composants bioactifs, tels que des flavonoïdes, des triterpénoïdes, des lignanes, des phénylpropanoïdes, des lactones sesquiterpéniques et des stérols [170][171] [172] En raison de la présence du composé biologiquement actif tanin, l'extrait de plante est un inhibiteur efficace de l'ACE-2 [173].

3.2 Produits naturels ciblant la protéinase de type papaine (PI^{pro})

En raison de sa fonction importante dans le cycle de réplication du virus le PL^{pro} est une autre cible médicamenteuse importante. Cette enzyme est impliquée dans le clivage de la polyprotéine virale N-terminale pour produire une grande quantité de Nsp [174].

Par conséquent, PL^{pro} a été identifié comme une cible nécessaire pour tenter d'inhiber la réplication des virus SARS-CoV et SARS-CoV-2[175] [176].

3.3 Plantes médicinales ciblant la RdRp

L'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp) est l'enzyme clé responsable de la synthèse d'ARN positif et négatif, et représente également une autre cible médicamenteuse potentielle [177], jouant un rôle central dans le processus de réplication et de transcription. En effet, ce dernier constitue la cible privilégiée de la recherche d'amarrage, et les molécules pouvant détruire son activité et peuvent être considérées comme un traitement potentiel de l'infection par le virus COVID-19 [178] [179].

- ***Houttuynia cordata* Thunb [Saururaceae]**

Houttuynia cordata (Saururaceae) est largement utilisée pour traiter les maladies du SRAS en médecine chinoise. L'extrait des saururacées a prouvé un varié effet inhibiteur sur le coronavirus donc il inhibe la protéase cystéine de type 3-chymotrypsine et ARN-dépendante ARN polymérase [180].

3.4 Plantes médicinales ciblant la protéase de type chymotrypsine [3CL^{pro}]

La réplication du SARS-CoV est généralement inhibée en interférant avec la fonction de la principale protéase virale M^{pro} ou 3CL^{pro} [181].

Des extraits de plantes inhibent l'activité de la principale protéase du virus 3CL^{pro} et contrôlent l'activité du complexe de réplication. Le complexe de réplication est également produit par le SARS-CoV-2 pour augmenter les cytokines pro-inflammatoires prostaglandine E2 (TNF- α , IFN-, Et améliorer les populations de cellules CD4 + et CD8 + T, Parmi les plantes [168].

- ***Allium sativum* [Garlic]**

L'ail est largement consommé en raison de sa richesse de composés bioactives. L'allicine est l'un des la plupart des composés bioactifs à haute activité contre le SRAS-CoV-2 par l'inhibition de la cystéine de type 3-chymotrypsine protéase [182].

- ***Isatis indigotica* [Woad]**

L'activité anti-SRAS du coronavirus a été étudiée par l'utilisation d'extrait de racine d'*Isatis indigotica* et de ses composés phénolique montre que l'hespérétine de cette plante inhibe la cystéine protéase de type 3-chymotrypsine, qui bloque le virus corona [183].

- ***Torreya nucifera* [Japanese torreyia]**

Torreya nucifera est un ancien arbre utilisé depuis longtemps dans la médecine asiatique traditionnelle. L'extraitéthanol des feuilles de *T. nucifera* a montré une bonne activité contre le coronavirus SRAS. Trois bioflavonoïdes de *T. nucifera* (apigénine, lutéoline et quercétine) ont démontré une activité inhibitrice potentielle de la protéase cystéine de type 3 chymotrypsine [184].

Tableau 4: Plantes antivirales inhibant les coronavirus

Plantes médicinales	Composés antiviraux	Virus	Effets antiviraux	Références
<i>Curcuma longa</i> L	Curcumine	SARS-CoV	La curcumine s'expose a un large éventail et elle a aussi une activité anti-SARS cov	[185]
<i>Capsicum annuum</i> , <i>Curcuma longa</i> , <i>Mentha longifolia</i> L., <i>Olea europaea</i> L., <i>Curcuma longa</i> , <i>Phoenix hanceana</i> and <i>Camellia sinensis</i>	Glucoside, Curcumine, Oleuropéine, Lutéoline-7, Epicatéchingallate, Catéchine, Déméthoxycurcumine, glucoside, et Apigénine-7	Coronavirus (CoV)	Tous ces antiviraux Composés inhibent la protéine COVID-19	[182]
<i>Rheum officinale</i> Baill., and <i>Polygonum multiflorum</i> Thunb	Émodine	SARS-CoV	l'émodyne a bloqué l'interaction de l'enzyme ACE2 de la cellule hôte et de la protéine S virale il peut aussi inhiber le contagion de la pseudo-protéine S rétrovirus typé aux cellules Vero E6	[167]

<i>Houttuynia cordata</i> Thunb (HC)	L'extrait aqueux de CH	SARS-CoV	Activités des ARN dépendants ARN polymérase (RdRp) et Protéase de type SARS-CoV 3C20 (3CLpro) ont été entravés par la extrait aqueux de HC	[180]
<i>Broussonetia papyrifera</i>	Kazinol A, Kazinol B, Kazinol F et Kazinol J	Papaine like et 3chymotrypsin e like coronavirus Protéases cystéine	Protéases PL et 3CL CoV étaient nettement inhibés par ces polyphénols	[186]
<i>Cibotium barometz</i> , <i>Taxillus chinensis</i> , <i>Cassia tora</i> , <i>Dioscorea batatas</i>	Abietane-type diterpénoïdes, Lignoïdes	SARS-CoV	Démontré des forts effets ANTI-SARSCOV	[185]

4. Aspects mécanistiques de l'utilisation de produits phytochimiques contre le SRAS-CoV-2

Les coronavirus agissent contre le système immunitaire de l'hôte par le biais de ses protéases ; la papaine like protéase (PLpro) et 3CLpro. Le PLpro du SARS-CoV antagonise la réponse immunitaire innée. La réponse immunitaire de l'hôte reconnaît d'abord l'ARN viral, puis recrute des protéines de signalisation antivirales mitochondriales adaptatrices pour transduire les signaux vers le complexe kinase en aval pour l'activation du facteur de transcription, NF- κ B et IRF-3. Ensuite, ces facteurs de transcription induisent l'expression d'interférons de type I (IFN- α

et β). L'IFN de type I induit l'activation de facteurs de transcription STAT entraînant l'expression de gènes stimulés par l'IFN (ISG), qui établit un état antiviral dans les cellules environnantes. Cela se traduit par un antagonisme de la réponse antivirale de l'hôte et donc une évasion réussie de la réponse immunitaire par le SRAS-CoV. Cela signifie que les médicaments candidats pourraient être utiles s'ils inhibent l'entrée virale, la réplication ou provoquent une réponse immunitaire pour produire de l'IFN de type I contre le SRAS-CoV. Il est devenu clair, grâce à de nombreuses études après la première épidémie de SRAS-CoV, que les extraits de plantes et les composés dérivés de plantes agissent contre les virus par différents mécanismes. Ceux-ci vont de l'activité antivirale directe, au stimulateur immunitaire, à l'analgésique, au modulateur de l'inflammation et à la gestion des symptômes (Tableau 5,6 et 7). L'activité antivirale directe englobe l'inhibition de la réplication précoce via l'inhibition de l'entrée virale et l'inhibition de la réplication tardive [6] (Figure11) (Figure12) .

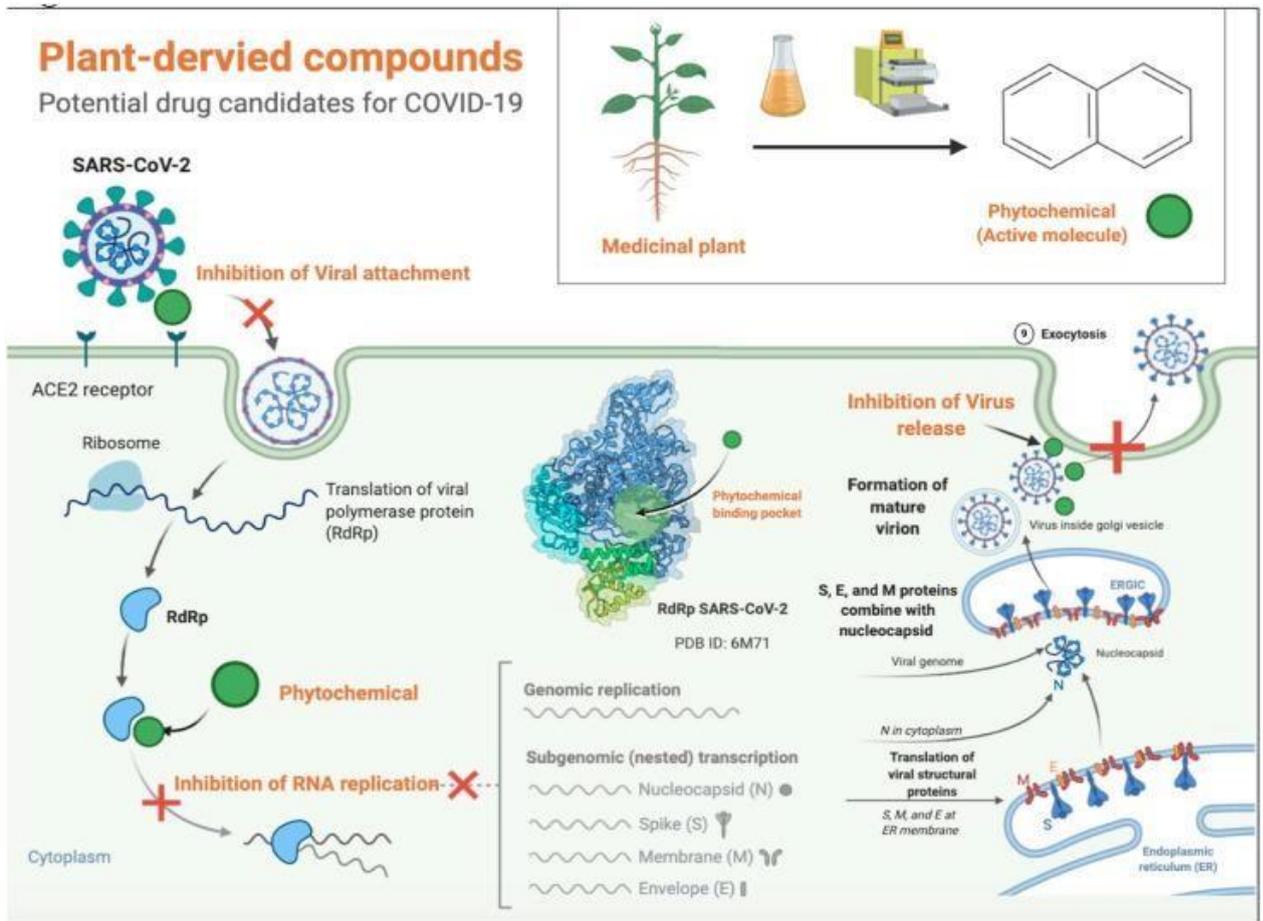


Figure 11 : Les points d'intervention de produits phytochimiques contre SARS-CoV-2[6].

Tableau 5 : Alcaloïde et leurs mécanismes d'action contre les lésions pulmonaires

Composés	plantes	Mécanismes	Réf.
Antidesmone	<i>Antidesma membranaceum</i> Müll.Arg. (Euphorbiaceae)	↓TNF- α , ↓IL-6, ↓IL-1 β , ↓NF- κ B, ↓MAPK, ↓COX-2, ↓iNOS, ↓wet/dry	[187]
Berberine	<i>Berberis vulgaris</i> L. (Berberidaceae)	↑Nrf2, ↑HO-1, ↓MPO, ↓TGF- β 1, ↓ROS, ↓wet/dry ratio of lungs	[188]
Cepharanthine	<i>Stephania cepharantha</i> Hayata (Menispermaceae)	↓TNF- α , ↓IL-6, ↓IL-1 β , ↓NF- κ B, ↓I κ B α , ↓ERK, ↓MAPK, ↓MPO	[189]
Epigoitrin	<i>Isatis tinctoria</i> L. (Brassicaceae)	↓Viral replications, ↓MFN2, ↑MAVS, ↑IFN- β , ↑IFITM3, ↓TNF- α , ↓IL-1 β	[190]
Isotetrandrine	<i>Fritillaria cirrhosa</i> D.Don (Liliaceae)	↓TNF- α , ↓IL-6, ↓IL-1 β , ↓NF- κ B, ↓NF κ B. ↓MAPK, ↓MPO, ↓wet/dry ratio of lungs	[191]
Matrine	<i>Sophora flavescens</i> Aiton (Fabaceae)	↓TNF- α , ↓IL-6, ↓HMGB1, ↓MPO, ↓wet/dry ratio of lungs, ↓MDA, ↓ROS, ↓NF- κ B	[192]
Neferine	<i>Nelumbo mucifera</i> Gaertn. (Nelumbonaceae)	↑SOD, ↑MDA, ↓MPO, ↓TNF- α , ↓IL-6, ↓NF- κ B, ↓TGF- β	[193]
Oxysophoridine	<i>Siphocampylus verticillatus</i> (Cham.) G.Don (Campanulaceae)	↓TNF- α , ↓IL-6, ↓IL1 β , ↓wet/dry ratio of lungs, ↓NF- κ B, ↓pulmonary cell apoptosis	[194]
Sinomenine	<i>Sinomenium acutum</i> (Thunb.) Rehder & E.H.Wilson (Menispermaceae)	↓IL-6, ↓IL-1 β , ↓TNF- α , ↓NF- κ B, ↓iNOS, ↓COX-2, ↑SOD, ↓MDA, ↑Nrf2, ↑LC-3II, ↑Beclin1, ↓lung wet/ dry ratio, ↓pulmonary edema, ↓BALF	[195]
Tabersonine	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G.Don (Apocynaceae)	↓TRAF6, ↓MAPK/MK2, ↓NF- κ B, ↓TNF- α , ↓IL-6, ↓IL-1 β , ↓MPO, ↓iNOS, ↓NO	[196]

Tableau 6: Flavonoïde et leurs mécanismes d'action contre les lésions pulmonaire

Apigenin	Citrus × aurantium L. [syn. Citrus sinensis (L.) Osbeck] (Rutaceae)	↓TNF- α , ↓wet/dry ratio of lungs, ↓IL6, ↓IL-1 β , ↓NF- κ B, ↓TLR4, ↓MPO	[197]
Breviscapine	Erigeron breviscapus (Vaniot) Hand.- Mazz (Asteraceae)	↓ICAM-1, ↓IL-18	[198]
Daidzein	Glycine max (L.) Merr (Fabaceae)	↓TLR4, ↓MyD88, ↓NF- κ B, ↓MPO, ↓wet/dry ratio of lungs, ↓IL-6, ↓TNF- α	[199]
Eriodictyol	Dracocephalum rupestre Hance (Lamiaceae)	↑Nrf2, ↓MPO, ↓TNF- α , ↓IL-6, ↓IL-1 β , ↓MIP-2, ↓wet/dry ratio of lungs	[200]
Fisetin	Fragaria x ananassa (Duchesne ex Weston) Duchesne ex Rozier (Rosaceae)	↓Neutrophils, ↓macrophages, ↓TNF α , ↓IL-6, ↓IL-1 β , ↑Nrf2, ↑GPx, ↑SOD, ↑CAT	[201]
Hesperetin	Citrus × aurantium L. [syn. Citrus sinensis (L.) Osbeck] (Rutaceae)	↓TNF- α , ↓IL-6, ↓MPO, ↓LDH, ↑SOD, ↓TLR4, ↓MyD88, ↓NF- κ B	[202]
Hyperin	Abelmoschus manihot (L.) medik (Malvaceae)	↓inflammatory cell infiltration, ↓MPO activity, ↓TNF- α , ↓IL-6, ↓ IL-1 β , ↓NF κ B, ↓wet/dry ratio of lungs	[203]
Isorhamnetin	Hippophae rhamnoides L. (Elaeagnaceae)	↓Pulmonary edema, ↓TNF- α , ↓IL-6, ↓IL-1 β , ↓ERK, ↓JNK, ↓NF- κ B	[204]
Kaempferol	Malus domestica (Suckow) Borkh. (Rosaceae)	↓Pulmonary edema, ↓TNF- α , ↓IL-6, ↓IL-1 β , ↓alveolar wall thickness,	[205]
Luteolin	Lonicera japonica Thunb. (Caprifoliaceae)	↓Neutrophil chemotaxis, ↓MPO, ↓respiratory, ↓Akt, ↓ERK, ↑Nrf2, ↓NF κ B, ↑GPx, ↑SOD, ↑CAT	[206]
Myricetin	Solanum lycopersicum L. (Solanaceae)	↓TLR4, ↓MyD88, ↓NF- κ B, ↓MPO, ↓inflammatory cell migration, ↑SOD, ↑GPx, ↑CAT, ↓MPO, ↓wet/dry ratio of lungs, ↓IL-6, ↓TNF- α	[207]

Naringenin	Citrus × aurantium L. (syn. Citrus paradisi Macfad.) (Rutaceae)	↓PI3K, ↓Akt, ↓MAPK, ↓pulmonary edema, ↓ROS, ↓TNF-α, ↓MPO, ↓IL-6, ↓IL-1β	[208]
Quercetin	Myrsine melanophloeos (L.) R.Br. ex Sweet (syn. Rapanea melanophloeos (L.) Mez) (Primulaceae)	↓NF-κB, ↓JNK/SAPK, ↓p38, ↓p44/ p42, ↑caspase-3	[209]
Rutin	Fagopyrum esculentum Moench (Polygonaceae)	↓NF-κB, ↓MAPK, ↑GPx, ↑SOD, ↑CAT, ↓MIP, ↓MMP-9, ↓Akt	[201]
Silymarin	Silybum marianum (L.) Gaertn (Asteraceae)	MPO	[210]
Wogonin	Scutellaria baicalensis Georgi (Lamiaceae)	↓NO, ↓TNF-α, ↓IL-6, ↓IL-1β, ↓iNOS, ↓NF-κB, ↓MPO	[211]

Tableau 7: Terpenoïdes et leurs mécanismes d'action contre les lésions pulmonaires :

Composés	plantes	Mécanismes	Références
Andrographolide	Andrographis paniculata (Burm.f.) nees (Acanthaceae)	↓IL-1β, ↑GPx, ↑Nrf2, ↑SOD	[212]
Artemisitene	Artemisia annua L. (Asteraceae)	↑Nrf2, ↓TGF-β, ↓MCP-1, ↓IL-6	[213]
Betulinic acid	Betula spp. (Betulaceae)	↑CAT, ↑SOD, ↓iNOS, ↓NO	[214]
Costunolide	Lactuca sativa L. (Asteraceae)	↓TNF-α, ↓IL-6, ↓IL-1β, ↓iNOS, ↓MAPKs	[215]
Eugenol	Syzygium aromaticum (L.) Merr. & L.M.Perry (Myrtaceae)	↓Wet/dry ratio, ↑SOD1, ↑CAT, ↑Gpx1, ↑GST, ↓NF-KB, ↓MPO, ↓IL6, ↓TNF-α	[216]
Farnesol	Prunus persica (L.) Batsch (Rosaceae)	↑Nrf2, ↑HO-1, ↓MAPKs, ↓TNF-α, ↓IL6, ↓IL-1β, ↑GSH, ↑H2O2,	[217]

		↓LPO	
Geraniol	<i>Rosa × damascena</i> Herrm. (Rosaceae)	↓Wet/dry ratio of lungs, ↓MPO, ↓IL6, ↓TNF- α , ↓IL-1 β , ↓iNOS, ↓COX-2, ↓TLR4, ↓NF- κ B, ↓Bax/Bcl-2 ratio	[218]
Glycyrrhizin	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Fabaceae)	↑ICAM-1, ↓TNF- α , ↓IL-1 β , ↓MPO, ↓LPO, ↓NF- κ B	[219]
Isoforskolin	<i>Plectranthus hadiensis</i> (Forssk.) Schweinf. ex Sprenger (syn. <i>Coleus</i> <i>forskohlii</i> (Willd.) Briq.) (Lamiaceae)	↓IL-6, ↓TNF- α , ↓IL-1 β , ↓wet/dry ratio of lungs, ↓MPO, ↑SOD	[220]
Linalool	<i>Citrus x aurantium</i> L. (Rutaceae)	↓IL-6, ↓TNF- α , ↓p38, ↓MAPK, ↓ERK, ↓JNK	[221]
Oridonin	<i>Isodon rubescens</i> (Hemsl.) H.Hara (syn. <i>Rabdosia</i> <i>rubescens</i> (Hemsl.) H.Hara) (Lamiaceae)	↓NLRP3, ↓NF- κ B, ↑Nrf2, ↑HO- 1, ↑SOD, ↑GSH	[222]
p-Cymene	<i>Protium</i> spp. (Burseraceae)	↓IL-6, ↓TNF- α , ↓IL-1 β , ↓MPO, ↓NF κ B, ↓MAPKs	[223]
Rubriflordinolactone A	<i>Schisandra sphenanthera</i> Rehder & E.H.Wilson (syn. <i>Schisandra rubriflora</i> Rehder & E.H.Wilson (Schisandraceae)	& E.H.Wilson (syn. <i>Schisandra</i> <i>rubriflora</i> Rehder & E.H.Wilson (Schisandraceae) ↓MMP9, ↓iNOS, ↓IL-6, ↓wet/dry ratio of lungs	[224]
Taraxasterol	<i>Taraxacum officinale</i> F.H.Wigg. (Asteraceae)	↓MPO, TNF- α , ↓IL-6, ↓IL-1 β , ↓p65, ↓p38, ↓ERK, ↓JNK, ↓NF- κ B	[225]
Thymol	<i>Thymus vulgaris</i> L. (Lamiaceae)	↓NF- κ B, ↓IL-6, ↓TNF- α , ↓IL-1 β , ↑SOD, ↓MDA, ↓MPO	[226]

Triptolide	Tripterygium wilfordii Hook.f. (Celastraceae)	↑Nrf2, ↑HO-1, ↓TLR4, ↓NF-κB, ↓IL-6, ↓TNF-α, ↓IL-1β, ↓MAPKs, ↓MPO	[227]
Zerumbone	Zingiber zerumbet (L.) Roscoe ex Sm (Zingiberaceae)	↑Nrf2, ↑HO-1, ↓LPO, ↓MPO, ↓MMP9, ↑SOD, ↑GPx, ↑CAT	[228]

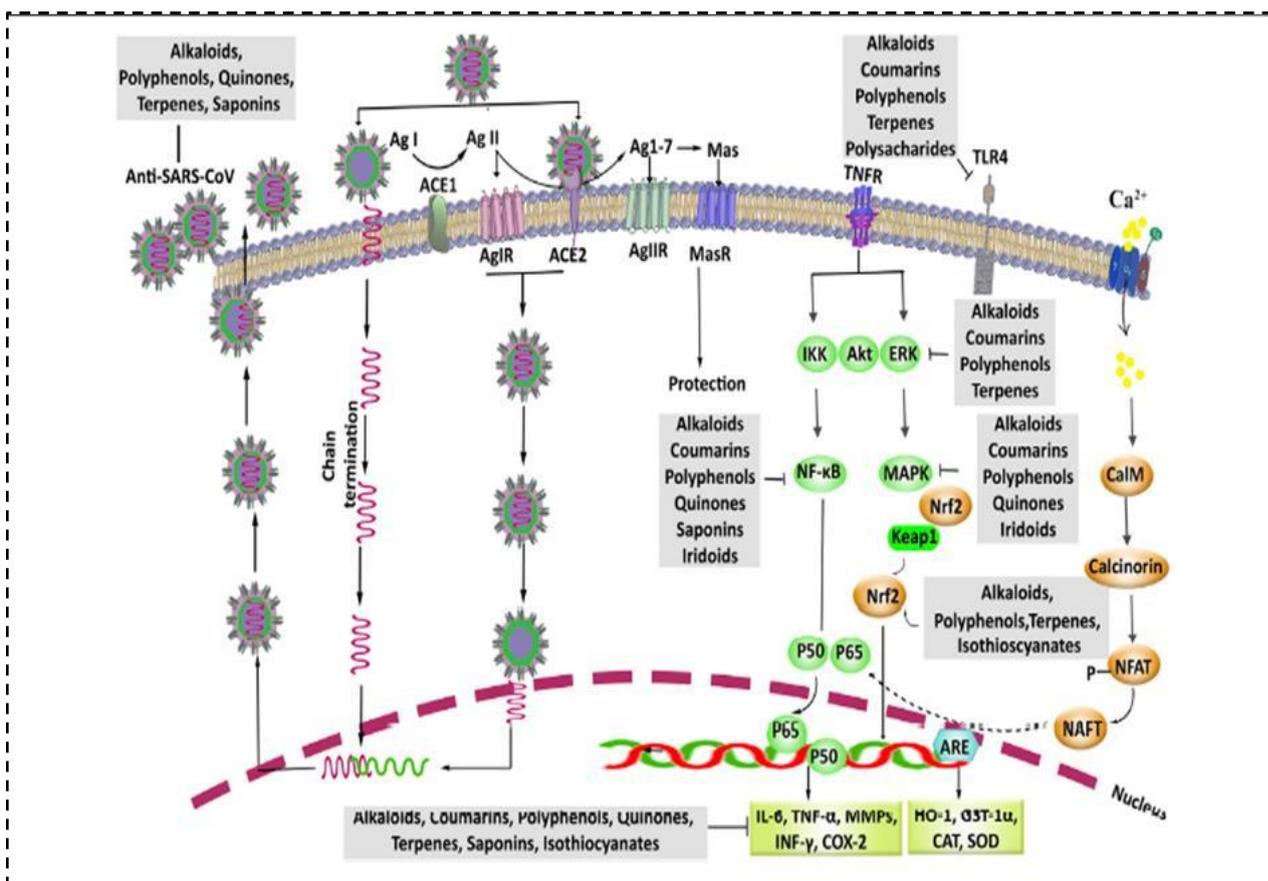


Figure 12: Les mécanismes pharmacologiques et les cibles thérapeutiques des composés phytochimiques contre les lésions pulmonaires associées au coronavirus [99].

ACE, enzyme de conversion de l'angiotensine; Ag, angiotensine; Akt, protéine kinase B; ARE, élément de réponse antioxydante ; Anti-SARS-CoV, anti-coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère ; Ca²⁺, calcium; CalM, calmoduline; NAFT, facteur nucléaire des cellules T activées ; CAT, catalase; COX-2, cyclooxygénase-2; ERK, kinase régulée par le signal extracellulaire; GSH, glutathion; GST-1α, glutathion S-transférase; HO-1, hème oxygénase-1; IFNγ, interféron γ; IL, interleukine; IKK, inhibiteur du facteur nucléaire-κB (IκB) kinase ; MAPK, protéine kinase activée par un mitogène; MMPs, métalloprotéinases matricielles; NF-κB, facteur nucléaire-κB; Nrf2, facteur nucléaire 2 lié au facteur érythroïde 2 ; SOD, superoxyde dismutase; TLR4, récepteur de type pèage 4; TNF-α, facteur de nécrose tumorale-α ; TNFR, récepteur TNF.

4.1 Alcaloïdes et leurs mécanismes d'action contre COVID-19

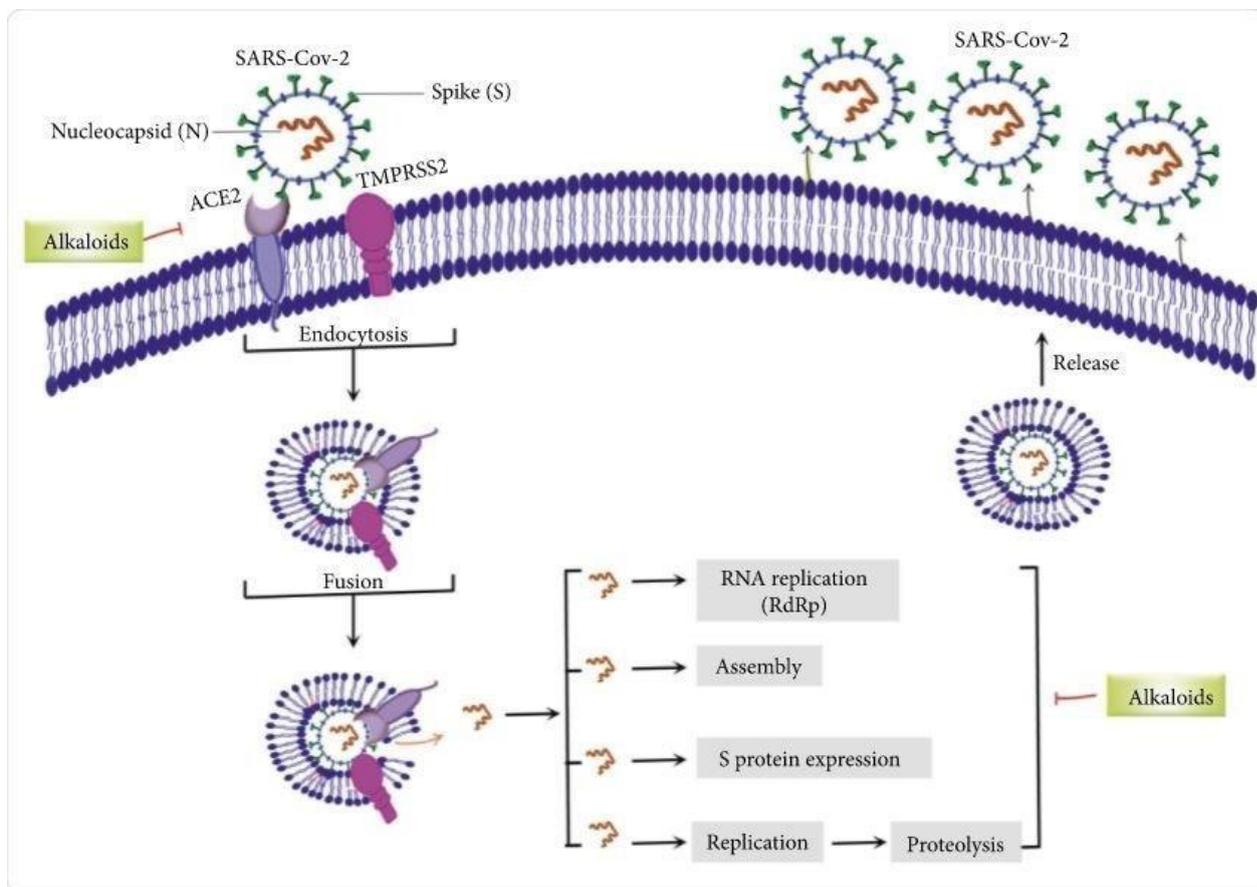


Figure 13: Cibles majeures des alcaloïdes dans la lutte contre le SRAS-CoV-2.

Les alcaloïdes contiennent des atomes d'azote dans un état d'oxydation négatif au niveau de leurs structures ; ceci est responsable de leurs propriétés alcalines associées à des effets thérapeutiques.

Alors que le virus utilise différents mécanismes tels que l'inhibition de la protéase principale (Mpro) et de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp), ainsi que l'interaction avec les protéines structurales associées au coronavirus. Les alcaloïdes interagissent avec les protéines structurales du coronavirus, ainsi que les protéines non structurales. L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) dans la membrane cellulaire et inhibe la RdRp et la 3-chymotrypsine-like protease (3CLpro).

Concernant la lutte contre le SRAS-CoV-2, les chercheurs ont discuté des principales cibles des alcaloïdes : ACE2, TMPRSS2 (transmembrane sérine protéase 2), et la réplication, l'assemblage, l'expression de la protéine S et la protéolyse de l'ARN (Figure 13).

Les chercheurs ont noté que plusieurs essais cliniques sont en cours sur des alcaloïdes tels que la colchicine (NCT04527562, NCT04392141, NCT04375202, NCT04355143 et NCT04360980), la berbérine (NCT04479202) et la tétrandrine (NCT04308317). De nombreux alcaloïdes ont démontré une grande efficacité en tant qu'agents anti-SARS-CoV-2 [229].

4.1.1 Inhibition de l'entrée du SRAS-CoV par les alcaloïdes.

L'inhibition de l'entrée virale par les alcaloïdes est un autre domaine prometteur pour trouver le candidat médicament approprié. Les coronavirus pénètrent dans la cellule après s'être liés au récepteur de la cellule hôte, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Cette entrée est rendue possible grâce à la fixation de la protéine de pointe (S) du SRAS-CoV à l'ACE2. De nombreux alcaloïdes ont montré une forte inhibition de l'interaction de la protéine SARS-CoV S et de l'ACE2. Par exemple, il a été démontré que la réserpine et l'aescine bloquent de manière significative l'entrée du SRAS-CoV dans les cellules[6].

4.1.2 Inhibition de la réplication dans le SRAS-CoV par les alcaloïdes

Les recherches suggèrent que le composé phytochimique lycorine est un candidat prometteur pour le développement de nouveaux médicaments anti-SARS-Cov dans le traitement du SRAS. La lycorine est avérée inhiber la réplication virale à une concentration inférieure à celle de la glycyrrhizine. La réplication du SRAS-CoV est généralement inhibée en interférant avec les fonctions de la principale protéinase virale (M_{pro} ou 3CL_{pro}). Le 3CL_{pro} régule les activités du complexe de réplication du coronavirus et a donc été l'une des principales cibles pour trouver un médicament contre les coronavirus. En dehors de ceux-ci, la réplication du SRAS-CoV a également été inhibée par la réserpine, un alcaloïde isolé de la racine séchée de *Rauvolfia serpentina* (racine de serpent indienne) et Aescin, une saponine d'*Aesculus hippocastanum* (châtaignier européen). Les valeurs CE₅₀ pour la réserpine et se sont avérées être de 3,4 M et 6,0 M tandis que les valeurs et CC₅₀ étaient respectivement de 25 M et 15 M. Différents tests tels que le dosage immuno-enzymatique (ELISA), l'analyse Western blot, l'immunofluorescence et les dosages de cytométrie en flux ont confirmé l'activité anti-SRAS-CoV de ces composés. Il a été démontré que la réserpine et l'aescine interfèrent avec l'entrée virale dans la cellule et inhibent également l'activité de l'enzyme 3CL_{pro} du virus à l'intérieur de la cellule [6].

4.2 Les polyphénols et leurs mécanismes d'action contre COVID-19

De nombreux polyphénols naturels sont peu coûteux à produire et présentent un faible risque de développement de toxicité, ce qui fait de ces composés de bons candidats pour un traitement préventif visant à réduire l'infection virale et à atténuer le risque d'une tempête inflammatoire induite par le virus. Au niveau moléculaire, les polyphénols sont prometteurs en tant qu'inhibiteurs des protéases virales impliquées dans la réplication virale en raison de leur affinité générale pour les protéines via la liaison hydrogène et de leur faible risque d'effets toxiques. La même chose peut être vraie pour la liaison des polyphénols à la protéine S, bien que des études précliniques et cliniques soient nécessaires pour renforcer les preuves existantes. [230].

Les Polyphénols est agissent contre les virus par différents mécanismes (Figure 14) (Figure 15):

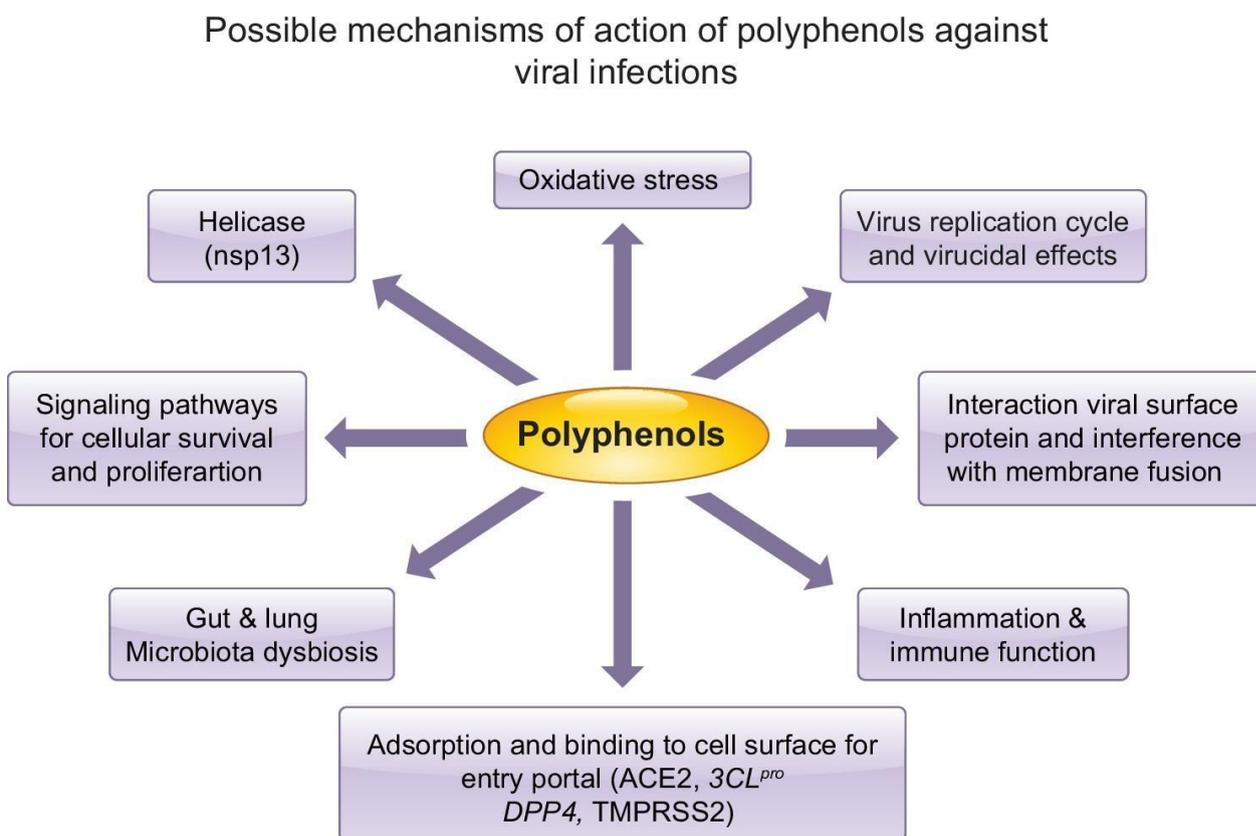


Figure 14 : Mécanismes possibles des polyphénols contre l'infection par SARS-CoV-2.

Les multiples propriétés biologiques peuvent être activées pour contrer l'infection virale et les complications associées. 3CL^{pro}, protéase de type 3-chymotrypsine; ACE2, enzyme de conversion de l'angiotensine 2; DPP4, dipeptidyl peptidase 4; TMPRSS2, protéase transmembranaire sérine 2 [231].

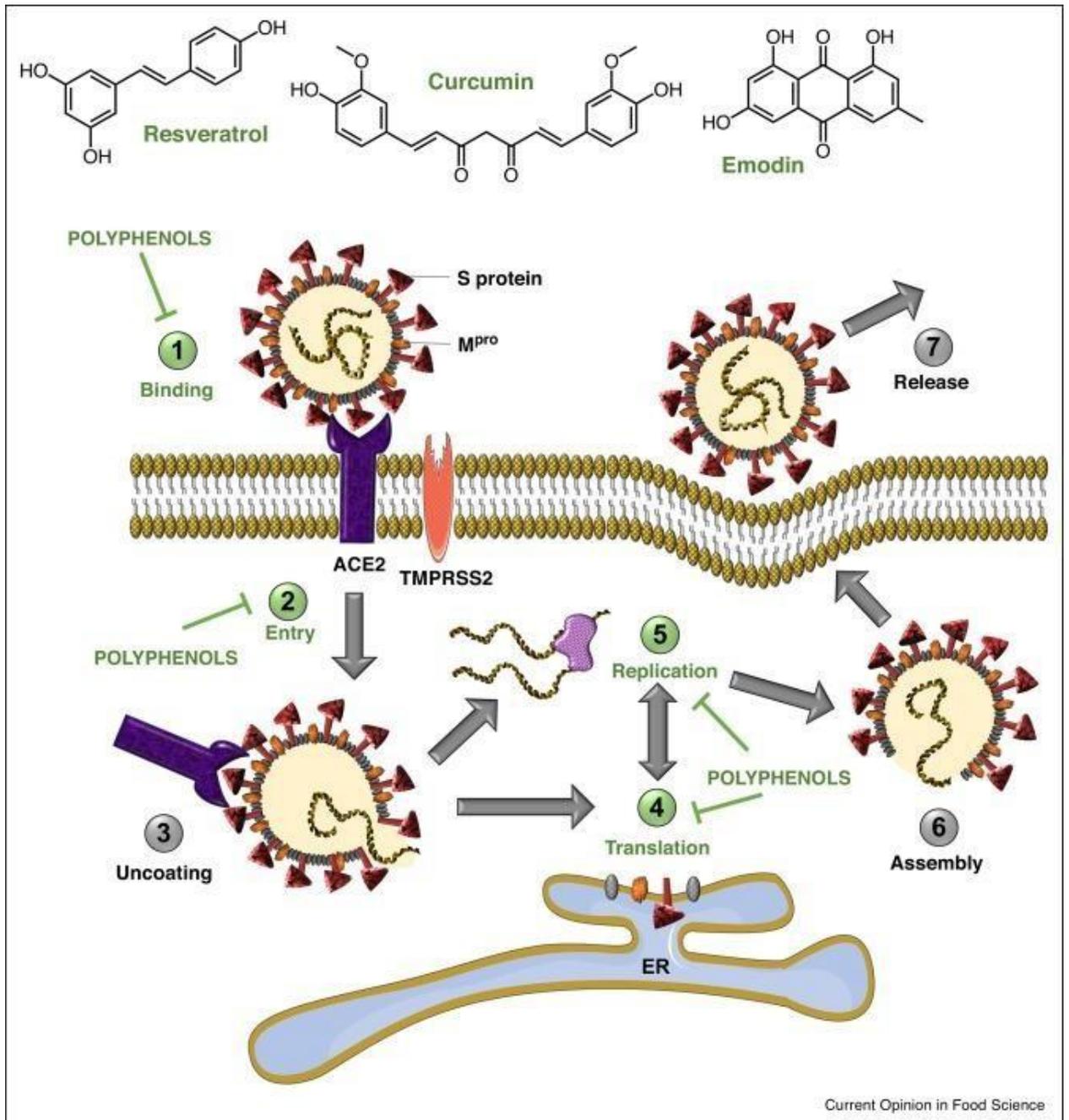


Figure 15 : Effet des polyphénols sur différentes étapes du cycle de vie du SRAS-CoV-2.

Les polyphénols inhibent potentiellement la liaison de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 au récepteur de la cellule hôte ACE2, empêchent l'entrée virale dans la cellule hôte et inhibent la réplication de l'ARN viral et le traitement des protéines [230].

4.2.1 Inhibant la fusion/entrée du SARS-CoV-2

Il a été démontré que les flavonoïdes et les composés polyphénoliques comme la lutéoline, la quercétine et l'étra-O-galloyl- β -d-glucose bloquent de manière significative l'entrée du SRAS-CoV dans les cellules[6].

- **Polyphénols se liant à la protéine S**

La lutéoline et la quercétine ont inhibé l'infection par le SRAS-CoV en empêchant l'entrée du virus dans les cellules Vero E6 avec des valeurs EC_{50} de 10 M et 83 M, respectivement. La lutéoline s'est avérée se lier avec une grande affinité à la protéine S du SRAS-CoV, suggérant un mécanisme d'action antiviral impliquant une interférence avec la fonction de la protéine S.

Des études d'amarrage moléculaire et de simulation dynamique prédisent que les polyphénols de plantes telles que les espèces *Citrus* et *Curcuma* ont un effet inhibiteur potentiel sur l'infection par le SRAS-CoV-2 en interagissant avec la protéine S RBD. Une étude a montré des interactions plus fortes des polyphénols de *Curcuma* spp. (Curcumine et dérivés) et *Citrus* spp. (tangéretine, hespéretine, hespéridine) à la protéine S (PDB : 6LXT) que le nafamostat, l'antiviral de référence [232]. Il a été prédit que l'hespéridine cible l'interface de liaison entre la protéine S et l'ACE2 en se positionnant sur la fosse moyenne peu profonde de la surface de la protéine S RBD.

La naringénine, présente dans une variété d'herbes et de fruits, avait une énergie de liaison plus forte avec la glycoprotéine de pointe (PDB : 6VSB) que le remdesivir, un antiviral temporairement approuvé par la FDA dans le traitement du COVID-19. Le gallate d'épigallocatechine, abondant dans le thé, ainsi que l'herbacétine de *Rhodiola* spp. (racine dorée) et d'autres flavonoïdes ont également fortement interagi avec la protéine S RBD (PDB : 6VXX) *in silico*[230].

- **Polyphénols ciblant l'ACE2**

L'ACE2 est une métallocarboxypeptidase transmembranaire de type I présente dans de nombreux tissus tels que les poumons, le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins, le foie et les cellules épithéliales. Étant le point d'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes, l'ACE2 a attiré l'attention en tant que cible potentielle de médicament. Le criblage des ligands de l'ACE2 avec une affinité de liaison suffisamment forte pour inhiber l'entrée du virus a dévoilé les polyphénols comme des candidats prometteurs. Une étude d'amarrage moléculaire utilisant un modèle informatique de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 interagissant avec le récepteur ACE2 humain a montré que les flavonoïdes curcumine et catéchine établissent des liaisons hydrogène, des liaisons carbone-hydrogène et des interactions π - σ avec l'ACE2, entraînant des affinités de liaison de -7,8 kcal/mol et -8,9 kcal/mol respectivement [232].

Les polyphénols pourraient (1) réduire l'infection virale par le SRAS-CoV-2 en se liant au récepteur ACE2, empêchant l'entrée virale, et (2) moduler la gravité des lésions pulmonaires associées au COVID-19 en régulant l'expression de l'ACE2 [230].

4.2.2 Perturbant la réplication du SARS-CoV-2 Polyphénols

- **inhibant les protéases virales du SRAS-CoV-2**

La réplication des coronavirus nécessite un traitement protéolytique correct des polyprotéines réplicases par des protéases virales conduisant à la libération de protéines non structurales et structurelles. Les polyprotéines du SRAS-CoV-2 sont traitées par une protéase principale, 3CL^{pro} (également connue sous le nom de M^{pro}), et par des protéases de type papaïne, PL^{pro}. Ces protéases sont impliquées dans la réplication et la transcription du SARS-CoV-2, en particulier 3CL^{pro}, qui joue un rôle vital dans le traitement des polyprotéines et la maturation du virus. Par conséquent, 3CL^{pro} est l'une des cibles médicamenteuses les mieux caractérisées du SRAS-CoV-2, et des études ont montré que le développement d'agents antiviraux ciblant 3CL^{pro} pourrait fournir une première ligne de défense efficace contre les infections à coronavirus. Les composés naturels inhibiteurs des protéases du SRAS-CoV comprennent les diarylheptanoïdes, les terpénoïdes, les amides cinnamiques, les flavonoïdes et les coumarines. L'inhibition de la 3CL^{pro} a été montrée *in silico* et *in vitro* avec l'épigallocatechine gallate (IC₅₀ = 73 M), le gallocatéchine gallate (IC₅₀ = 47 M) et la quercétine (IC₅₀ = 73 M) [234][235]. L'analyse de la relation structure-activité de sept polyphénols a révélé que les flavonoïdes et les isoflavonoïdes dépourvus de groupe OH en position 5' du cycle B diminuaient l'activité inhibitrice de la 3CL^{pro}. Le criblage par amarrage moléculaire de 33 molécules comprenant des produits naturels, des antiviraux, des antifongiques et des agents antiprotozoaires a révélé que la rutine (un flavonoïde d'agrumes) pouvait se lier au site actif du SARS-CoV-2 3CL^{pro} (PDB : 6Y84) avec la plus haute affinité parmi les molécules criblées. D'autres flavonoïdes d'agrumes tels que la tangerétine et la naringénine et les polyphénols de *Curcuma* spp. ont également été signalés comme se liant fortement au domaine de liaison au substrat SARS-CoV-2 3CL^{pro}, tout en interagissant avec la protéine S et l'ACE2 *in silico*, prédisant un potentiel antiviral plus fort de ces polyphénols par rapport au lopinavir et au nafamostat. Plusieurs polyphénols se sont également avérés avoir un effet synergique sur 3CL^{pro} et PL^{pro}. Dans les tests acellulaires et cellulaires, les chalcones isolées d'*Angelica keiskei* présentaient une inhibition compétitive de la protéase à sérine 3CL^{pro} du SRAS-CoV, tandis qu'une inhibition non compétitive a été observée avec la protéase à cystéine PL^{pro} du SRAS-CoV]. Les flavonoïdes alimentaires tels que le

kaempférol et l'isoliquiritigénine, ainsi que les polyphénols de *Broussonetia papyrifera* ont également inhibé de manière synergique la 3CL^{pro} et la PL^{pro} *in vitro* [236] [230].

- **Polyphénols inhibant le SARS-CoV-2 RdRp**

Le SARS-CoV-2 RdRp est une cible clé dans le développement de thérapies contre le COVID-19. L'un des antiviraux temporairement approuvés par la FDA pour le traitement du COVID-19, le remdesivir est un analogue de l'adénosine et agit comme un faux substrat pour RdRp. Le remdesivir met fin à la synthèse d'ARN une fois qu'il est incorporé dans l'ARN viral en position I, inhibant avec succès RdRp. L'inhibition potentielle du SARS-CoV-2 RdRp par les polyphénols a émergé de la preuve que le resvératrol inhibait significativement la réplication du MERS-CoV *in vitro* par inhibition de l'expression de l'ARN et de l'expression de la protéine de la nucléocapside. De telles preuves suggèrent que le resvératrol peut également être efficace contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Cependant, le resvératrol a une biodisponibilité limitée ; ainsi, des formulations de nanoparticules et une administration intranasale ont été proposées pour améliorer son efficacité dans le traitement du COVID-19. Le fénatérol, un agoniste polyphénolique des récepteurs β_2 -adrénergiques, ainsi que la flavone naturelle, la baicaline de *Scutellaria baicalensis* et plusieurs xanthones de *Swertia pseudochinensis* ont été identifiés comme des inhibiteurs potentiels du SARS-CoV-2 RdRp par des méthodes informatiques. Une autre étude *in silico* a récemment rapporté que le gallate d'épigallocatechine, la myricétine, la quercétagétine et d'autres polyphénols présentaient une affinité de liaison élevée envers le RdRp du SARS-CoV et du SARS-CoV-2 [230].

4.2.3 Supprimant la réponse inflammatoire de l'hôte

La réponse de l'hôte au SRAS-CoV-2 va d'une insuffisance respiratoire minimale à sévère avec défaillance de plusieurs organes. Chez certains patients, le SRAS-CoV-2 induit des réponses immunitaires excessives et non efficaces de l'hôte, appelées tempête de cytokines, qui sont associées à une pathologie pulmonaire grave, entraînant la mort. La tempête de cytokines est caractérisée par une augmentation des concentrations plasmatiques d'interleukines, du facteur de stimulation des colonies de granulocytes, de la protéine 10 inducible par l'interféron- γ , de la protéine chimiotactique des monocytes 1, de la protéine inflammatoire des macrophages 1 α et du facteur de nécrose tumorale α . Les effets de la tempête de cytokines ont été attribués à la cytokine IL-6 et à l'activation virale de l'inflammasome NLRP3, qui provoque une augmentation de la production de cytokines inflammatoires. Bien que plusieurs inhibiteurs de l'IL-6 (par exemple le sarilumab, le siltuximab et le tocilizumab) soient à divers stades des tests cliniques COVID-19, en l'absence de données cliniques suffisantes, les National Institutes of Health (NIH)

ne soutiennent pas actuellement une recommandation pour ou contre l'utilisation d'inhibiteurs de l'IL-6 pour le traitement du COVID-19. Le développement de régulateurs efficaces de la réponse immunitaire inhiberait le syndrome hyperinflammatoire induit par les cytokines pour la gestion du COVID-19. En tant que telle, l'indométacine a été proposée comme complément à la thérapie antivirale COVID-19, car elle combine des propriétés anti-inflammatoires et une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2. De même, les polyphénols, dont les propriétés immunomodulatrices sont bien documentées, pourraient avoir un effet bénéfique contre la tempête de cytokines induite par le SARS-CoV-2. Une liste non exhaustive de polyphénols qui ont réduit les cytokines pro-inflammatoires *in vitro* et *in vivo* comprend la curcumine, le resvératrol, l'épigallocatechine gallate, l'émodine, la naringénine, l'apigénine et le kaempférol [230].

4.2.4 Polyphénols et Stress Oxydatif Viral

Un lien moléculaire est apparent entre l'infection virale et les voies OxS. Par exemple, OxS a été induit par le virus respiratoire syncytial, comme en témoigne l'augmentation de la NADPH oxydase-1, une enzyme impliquée dans la formation des ROS, et une diminution de la défense antioxydante endogène (par exemple, la catalase, la glutathion S-transférase A2), résultant probablement de régulation négative du facteur nucléaire erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), un facteur de transcription puissant subissant une désacétylation des histones et une dégradation protéasomale. L'administration d'antioxydants a réduit la génération de ROS et a diminué simultanément l'inflammation pulmonaire et les pathologies pulmonaires associées à l'infection par le virus respiratoire syncytial, soulignant OxS comme agent causal. En conséquence, la diminution de l'expression de la NADPH oxydase 2 empêche l'activation de NF- κ B dans le virus respiratoire syncytial dans les cellules infectées et contrecarre considérablement l'induction de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires. D'autres infections virales respiratoires (grippe, métagneumovirus humain, parainfluenza, adénovirus, CoV et rhinovirus humain) sont également associées à un déséquilibre redox/OxS et un relâchement du mécanisme antioxydant, hautement nécessaire pour l'infection virale et les complications. De leur côté, les SRAS-CoV déclenchent des mécanismes OxS, qui contribuent à la pathogenèse et à la progression des maladies respiratoires. La production abondante de ROS, résultant d'un recrutement accru de cellules inflammatoires sur le site de l'infection virale, est couplée à une immunité innée et à une activation de NF- κ B médiée par le SRAS-CoV 3CLpro, conduisant à une réponse pro-inflammatoire intensifiée de l'hôte. De toute évidence, il a été montré que les voies de signalisation du récepteur de type OxS-NF- κ B (principalement TLR4) sont déclenchées par le

SRAS-CoV pour amplifier la réponse inflammatoire de l'hôte, contribuant ainsi à une lésion pulmonaire aiguë. De telles anomalies peuvent être prévenues par l'apport de polyphénols, connus comme des antioxydants influents capables d'arrêter la production de ROS induites par le virus et de protéger les cellules hôtes de l'OxS et du cercle vicieux de l'inflammation (Figure 14). En renforçant la capacité antioxydante et en piégeant les ROS, les polyphénols peuvent donc représenter un outil prometteur pour arrêter les effets négatifs du SRAS-CoV-2 tout en améliorant l'évolution clinique du COVID-19 [231].

5. La médecine traditionnelle en Algérie

En Afrique, et particulièrement en Algérie, la pratique et les connaissances de la médecine traditionnelle ont été transmises des générations plus âgées aux générations futures ces dernières années plusieurs programmes de recherche sur la médecine traditionnelle ont été renforcés dans ce cadre pour accroître leurs connaissances [237] [238].

La flore algérienne comprend plus de 600 plantes médicinales et aromatiques qui sont utilisées pour soigner les maladies les plus connues telles que les maladies cardiovasculaires, gastriques, neurologiques et respiratoires [239].

Comme tous les pays du monde l'Algérie essaie de trouver des remèdes contre ce maudit virus; parmi ces derniers on cite: clou de girofle (*Syzygium aromaticum*), thym (*Thymus vulgaris*), citron (*Citrus limon*), gingembre (*Zingiberis officinalis*), armoise blanche (*Artemisia herba-alba*), eucalyptus (*Eucalyptus globules*), verveine (*Aloysia citrodora*), cannelle (*Cinnamomum verum*), ail (*Allium sativum*), menthe (*Mentha spicata*). Toutes ces espèces contiennent des molécules actives qui peuvent perturber le processus de multiplication ou de propagation du virus en ciblant directement la protéine virale 3CL protéase (Mpro) et le récepteur ACE-2 (Tableau 8 et 9).

Tableau 8 : Plantes médicinales utilisées contre la Covid-19 dans le nord de l'Algérie [240]

Famille et espèces	Nom populaire	Partie de la plante utilisée	Méthodes de préparations utilisées par les participants	Autres utilisations	Espèces pouvant être mélangées selon les participants
Myrtaceae <i>Syzygium aromaticum</i>	Clou de girofle	Boutons floraux	Infusion, fumigation macération	Huile essentielle	Gingembre et citron dans l'eau de boisson ; Gingembre et origan (thé)
Myrtaceae <i>Eucalyptus globules</i>	Eucalyptus	Feuille	Fumigation		Origan, romarin (fumigant)
Lamiaceae <i>Thymus vulgaris</i>	Thym	Partie aérienne	Infusion, Fumigation, cuite		Eucalyptus (fumigant) Clou de girofle et gingembre et menthe verte (thé)
Lamiaceae <i>Origanum vulgare</i>	Origan	Feuille	Infusion, Fumigation		Eucalyptus (fumigant) Couscous d'origan (mélangé avec la semouline)
Lamiaceae <i>Mentha spicata</i>	Menthe verte	Feuille	Infusion, fumigation	Huile essentielle	Clou de girofle (fumigant)
Lamiaceae <i>Mentha pulegium</i>	La menthe pouliot	Feuille	Infusion, fumigation		Clou de girofle et verveine (thé)
Lamiaceae <i>Rosmarinus officinalis</i>	Romarin	Feuille	Infusion, macération cuite		L'armoise blanche et origan (thé)
Lamiaceae <i>Lavandula stoechas</i>	Lavande	Partie aérienne	Infusion, macération		La verveine (thé) et le citron
Rutaceae <i>Citrus limon</i>	Citron	Feuille, fruit, zeste, fleurs	Infusion, fumigation Macération	Huile essentielle	La verveine et la menthe verte (thé)
Rutaceae <i>Citrus sinensis</i>	Orange	Feuille, fruit, zeste, fleurs	Infusion, macération	Huile essentielle	Clou de girofle et gingembre (thé)
Zingiberaceae <i>Zingiberis officinalis</i>	Gingembre	Rhizome	Infusion, macération		Armoise blanche et citron (thé)
Verbenaceae <i>Aloysia citrodora</i>	Verveine	Partie aérienne	Infusion, macération	Huile essentielle	Citron (thé) et miel
Amaryllidaceae <i>Allium sativum</i>	Ail	Bulbe	Infusion crue, cuite		Nigelle (thé) et miel
Amaryllidaceae <i>Allium cepa</i>	Oignon	Bulbe	Infusion crue, cuite		Miel
Cupressaceae <i>Juniperus phoenicea</i>	Phoenician Juniper	Partie aérienne	Infusion, fumigation		Armoise blanche (fumigant)
Asteraceae <i>Saussurea costus</i>	Costus	Racine	Infusion		Clou de girofle et gingembre et origan (thé)
Asteraceae <i>Artemisia herba-alba</i>	Armoise blanche	Feuilles, tiges	Infusion, fumigation		Clou de girofle et origan (fumigant)
Asteraceae <i>Chamaemelum nobile</i>	Camomille	Inflorescences	Infusion		
Lauraceae <i>Cinnamomum verum</i>	Cannelle	Écorce	Infusion		Clou de girofle et origan (thé)
Renonculaceae <i>Nigella sativa</i>	Nigelle	Grains	Infusion	Huile essentielle	Clou de girofle et menthe verte (fumigant)
Oleaceae <i>Olea europea</i>	Olivier	Feuille, fruit	Infusion	Huile	Ail
Apiaceae <i>Trachyspermum ammi</i>	Ajowan	Grains	Infusion		Clou de girofle (thé)

Tableau 9 : Molécule active, valeurs thérapeutiques et action biologique des plantes médicinales utilisées pour la Covid-19 dans le nord d'Algérie [240]

Famille et espèces	Molécule active	Valeurs thérapeutiques	Action biologique
Myrtaceae <i>Syzygium aromaticum</i>	Eugénol Myricétine	Analgésique, stimulant, carminatif	Inhibiteur potentiel de Covid-19 Mpro. Inhibition de l'activité ATPase de l'hélicase nsP13 de SARS-CoV-2
Myrtaceae <i>Eucalyptus globules</i>	Eucalyptol 1,8-cinéol, myricétine	Douleurs rhumatismales, grippe	Inhibition du SRAS-CoV-2RBD: l'inhibition du SRAS-CoV-2Mpro
Lamiaceae <i>Thymus vulgaris</i>	Thymol Carvacrol	Antitussif, soulage la toux, système digestif, grippe, problèmes respiratoires/	Inhibition duSRAS-CoV-2RBD
Lamiaceae <i>Origanum vulgare</i>	Carvacrol	Problèmes respiratoires	Inhibition duSRAS-CoV-2RBD
Lamiaceae <i>Menthaspicata</i>	Menthol Lutéoline, quercétine	Stimulant, carminatif et antispasmodique	Inhibition duSRAS-CoV-2RBD Inhibiteurs du TMRSS2 duSARS- CoV-2
Lamiaceae <i>Mentha pulegium</i>	Lutéoline Acide caféique	Antispasmodique, antihypertenseur	Inhibiteurs du TMRSS2 duSARS- CoV-2 Inhibiteurs de l'ACE-2 du SRAS- CoV-2
Lamiaceae <i>Rosmarinus officinalis</i>	Camphre Acidecaféique	Carminatif, antirhumatisme	Inhibition duSRAS-CoV-2RBD Inhibiteurs de l'ACE-2 duSRAS- CoV-2
Lamiaceae <i>Lavandula stoechas</i>	Camphre	Inflammation, douleur à l'estomac	Inhibition duSRAS-CoV-2RBD
Rutaceae <i>Citrus limon</i>	Naringénine Limonène Hespéridine	Influenza, minceur Inflammation	Inhibiteur potentiel de Covid-19 Mpro Inhibition du SRAS-CoV-2 RBD
Rutaceae <i>Citrus sinensis</i>	Citral Limonène Hespéridine	Influenza, rhume et toux	Bronchodilatationparrégulation du récepteurβ-adrénergique Inhibition du SRAS-CoV-2 RBD
Zingiberaceae <i>Zingiberis officinalis</i>	Gingérole, zingérole Diallyl disulfide	Anti-inflammatoire, stimule l'estomac	Inhibitiondel'attachement etdelapénétrationdesvirus pour minimiser la production virale Inhibiteur potentiel de la protéase Covid-19 3CL(Mpro)
Verbenaceae <i>Aloysia citrodora</i>	Citral Géranol	Inflammation, grippe	Inhibe la réplication duNL63 et la fixation duvirus Inhibiteur du récepteur ACE-2, Inhibiteur du SRAS-CoV-2 RBD
Amaryllidaceae <i>Alliumsativum</i>	Allyl disulfide <i>Garlic</i> <i>allicin</i> Myricétine	Antibiotique, arthrite, hypotension, antioxydant, toux,rhume	Inhibiteurs de l'ACE-2 duSRAS- CoV-2 En tant qu'inhibiteur potentiel de la Covid-19 Mpro. Inhibe l'activité ATPase de la SARS-CoV hélicase nsP13
Amaryllidaceae <i>Allium cepa</i>	Quercétine Acide oléanolique	Aphrodisiaque, diurétique, expectorant, stimulant	Inhibiteurs du TMRSS2 duSARS- CoV-2 Inhibiteur potentiel de Covid-19 Mpro

(Suite page suivante)

Tableau 9(suite)

Famille et espèces	Molécule active	Valeurs thérapeutiques	Action biologique
Cupressaceae <i>Juniperus phoenicea</i>	α -pinène	Douleurs d'estomac, antiseptique Inflammation	Inhibition de la réplication virale
Asteraceae <i>Saussurea costus</i>	Acide caféique	Rhumatismes, maux de dents, fièvres	Inhibiteurs de l'ACE-2 du SRAS-CoV-2
Asteraceae <i>Artemisia herba-alba</i>	Camphre, 1,8-cinéol	Douleurs d'estomac, gastrite, diarrhée	Inhibition du SRAS-CoV-2 RBD Inhibition de la réplication virale
Asteraceae <i>Chamaemelum nobile</i>	Quercétine, kaempférol, lutéoline	Troubles digestifs, Douleurs, fièvre	Inhibiteurs du TMPRSS2 du SARS-CoV-2
Lauraceae <i>Cinnamomum verum</i>	Cinnamaldéhyde	Antiseptique, astringent Carminatif, diaphorétique, fébrifuge	Inhibition du SRAS-CoV-2 RBD
Renonculaceae <i>Nigella sativa</i>	Kaempférol, Quercétine	Inflammation, bronchite	Inhibiteurs du TMPRSS2 du SARS-CoV-2
Oleaceae <i>Olea europea</i>	Apigénine- 7-glucoside Lutéoline-7-glucoside	Antigrippaux, antidiabétiques, diurétiques, problèmes cardiovasculaires	Inhibiteur potentiel de Covid-19 Mpro
Apiaceae <i>Trachyspermum ammi</i>	Thymol	Colique d'estomac, diarrhée	Inhibition du SRAS-CoV-2 RBD

Conclusion

Les coronavirus sont de gros virus qui infectent à la fois les animaux et les humains. Des études ont montré que sa transmission humaine est possible à la fois directement, par les gouttelettes, et indirectement en venant contact avec des surfaces contaminées aussi ils se propagent rapidement d'une personne à une autre principalement par des relations intimes et contact approximatif. Notamment, COVID-19 est un virus qui se propage rapidement dans le monde et qui constitue une menace pour la santé publique.

Dans le monde entier beaucoup d'entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques mènent des essais à la recherche de vaccins et thérapeutiques possibles pour le traitement de la maladie. Malgré le fait que certain nombre de médicaments soient testés pour des essais cliniques contre COVID-19 à travers le globe, aucune thérapie ne s'est encore avérée efficace il est donc nécessaire de rechercher des solutions alternatives. Et comme les produits naturels ont joué un rôle actif et important dans la découverte de médicaments jusqu'à aujourd'hui ; les chercheurs trouvent que les plantes médicinales peuvent fournir une plate-forme de recherche très raisonnable dans le monde pour les médicaments expérimentaux contre le COVID-19 et les produits phytochimiques sont très avantageux dans leur actualité, le sens qu'ils sont biocompatibles et moins toxique pour les drogues synthétiques. Donc basé sur des études de phytomédecine contre le SARS-CoV, les composés phytochimiques les plus puissants pourraient être filtrés et testés contre COVID-19 grâce à ces puissantes activités anti- SARS-CoV.

Ce travail nous a permis d'identifier ces plantes médicinales utilisées dans le monde et par la population algérienne dans la prévention et la lutte contre l'infection à coronavirus et nous a démontré l'importance de certains composés phytochimiques dans le blocage de la virulence du SARS-CoV-2 par leurs inhibition des protéines virales, notamment l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et la protéine de type 3C, ainsi qu'un effet inhibiteur contre la lance virale ou la réplication virale. Et ceux-ci peuvent être une médecine complémentaire importante dans la lutte contre virus, en raison de leur origine naturelle, de leur innocuité et de leur faible coût par rapport aux drogues de synthèse.

Des études cliniques de l'utilisation des plantes médicinales devraient être envisagées pour la santé et le bien-être de la population afin d'estimer l'efficacité et la sécurité. La combinaison de la phytothérapie et de la médecine conventionnelle pourrait constituer une approche alternative au traitement de la Covid-19 à l'avenir.

Résumé

La récente pandémie de pneumonie COVID-19/SARS-CoV-2 constitue la plus grande crise mondiale de santé publique qui a une anxiété internationale en raison de sa progression infectieuse relativement élevée et rapide, ainsi que de son taux de mortalité relativement élevé. Le développement de médicaments pour le traitement du SRAS-CoV 2 est actuellement important en raison de sa progression rapide. Il existe différents médicaments traditionnels à base de plantes aux résultats prometteurs ont été utilisés seuls ou en combinaison avec des médicaments conventionnels pour traiter les patients infectés par le SRAS-CoV 2.

A travers ce travail, nous essayons de clarifier le rôle des différentes plantes médicinales qui contiennent des composés antiviraux naturels qui peuvent agir contre le coronavirus. Diverses plantes médicinales ont prouvé leurs vertus préventives contre le SRAS-CoV 2, Ils agissent sur ces protéines et récepteurs cibles spécifiques, le récepteur ACE-2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), l'enzyme 3CLpro (3 protéase de type chymotrypsine), PLpro (protéase de type papaïne), RdRp (ARN polymérase ARN-dépendante) et d'autres plantes agissent en inhibant la réplication de l'ARN parmi ces plantes : *Onopordumacanthium*L, *Torreyanucifera* (*Japanesetorreya*) , *Laurusnobilis* (Baytree)

De ce fait en Algérie comme tous les pays du monde plusieurs plantes ont été utilisés pour améliorer l'état général des malades atteints de Covid-19, parmi ces plantes : clou de girofle (*Syzygiumaromaticum*), thym (*Thymus vulgaris*), citron (*Citrus limon*), gingembre (*Zingiberisofficinalis*), eucalyptus (*Eucalyptus globules*), cannelle(*Cinnamomumverum*), ail (*Allium sativum*), menthe (*Menthaspicata*). Toutes ces espèces contiennent des molécules actives qui peuvent perturber le processus de multiplication ou de propagation du virus en ciblant directement la protéine virale 3CL protéase (Mpro) et le récepteur ACE-2.

Mots clés : COVID-19/SARS-CoV-2, Physiopathologie, Antiviral, Phytothérapie.

Abstract

Abstract

The recent COVID-19 / SARS-CoV-2 pneumonia pandemic is the largest global public health crisis that has international anxiety due to its relatively high and rapid infectious progression, as well as its relatively high death rate. The development of drugs for the treatment of SARS-CoV 2 is currently important due to its rapid progression. There are various traditional herbal medicines with promising results that have been used alone or in combination with conventional medicines to treat patients infected with SARS-CoV 2.

In this work, we are trying to clarify the role of different medicinal plants that contain natural antiviral compounds that can act against the coronavirus. Various medicinal plants known to have an inhibitory effect against SARS-CoV 2. They act on these specific target proteins and receptors like: ACE-2 receptor (angiotensin-converting enzyme 2), 3CLpro (3 protease of chymotrypsin type), PLpro (papain-like protease), RdRp (RNA-dependent RNA polymerase). Other plants act by inhibiting RNA replication among these plants: *Onopordium canthium* L., *Torreya nucifera* (Japanese torreyia) and *Laurus nobilis* (Baytree)

In Algeria like all the countries of the world, several plants have been used to improve the general condition of patients suffering from Covid-19, among these plants: degirofle nail (*Syzygium aromaticum*), thyme (*Thymus vulgaris*), lemon (*Citrus limon*), ginger (*Zingiberis officinalis*), white mugwort (*Artemisia herba-alba*), eucalyptus (*Eucalyptus globules*), verbena (*Aloysiacitrodora*), cinnamon (*Cinnamomum verum*), garlic (*Allium sativum*), mint (*Mentha spicata*). All of these species contain active molecules that can disrupt the process of virus multiplication or spread by directly targeting the viral protein 3CL protease (Mpro) and the ACE-2 receptor.

Keywords: COVID-19 / SARS-CoV-2, Pathophysiology, Antiviral, Phytotherapy.

المخلص

تعتبر جائحة الالتهاب الرئوي COVID-19 / SARS-CoV-2 أكبر أزمة صحية عالمية، اثارته قلقًا دوليًا نظرًا لقدرة الفيروس العالية والسريعة على العدوى، فضلاً عن معدل الوفيات المرتفع نسبيًا. يعد تطوير الأدوية لعلاج SARS-CoV 2 مهمًا نظرًا لتطوره السريع. هناك العديد من الأدوية العشبية التقليدية ذات النتائج الواعدة التي تم استخدامها بمفردها أو بالاشتراك مع الأدوية التقليدية لعلاج المرضى المصابين بفيروس SARS-CoV 2 .

يهدف بحثنا هذا الى توضيح دور النباتات الطبية المختلفة التي تحتوي على مركبات طبيعية مضادة للفيروسات والتي يمكنها العمل ضد فيروس كورونا. تستهدف العديد من النباتات الطبية المعروفة بتأثيرها المثبط ل SARS-CoV 2 العديد من البروتينات والمستقبلات مثل: ACE-2 (مستقبل الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2)، CLpro3 (بروتيناز من نوع كيموتريبسين3)، PLpro (الإنزيم البروتيني من نوع باباين) و RdRp . كما ان بعض النباتات يمكنها تثبيط تكاثر الحمض النووي الريبي، من بين هذه النباتات : *Onopordum acanthium L* ، *Torreya nucifera* و *Laurus nobilis* .

تستعمل في الجزائر العديد من النباتات لتحسين الحالة العامة للمرضى الذين يعانون من Covid-19 ، من بين هذه النباتات: القرنفل (*Syzygium aromaticum*)، الزعتر (*Thymus vulgaris*) ، الليمون (*Citrus limon*)، الزنجبيل (*Zingiberis officinalis*)، الشيح (*Artemisia herba-alba*) ، الأوكالبتوس (*Eucalyptus globules*) ، لوزة (*Aloysia citrodora*)، القرفة (*Cinnamomum verum*) ، الثوم (*Allium sativum*) و النعناع (*Mentha spicata*) تحتوي كل هذه الأنواع على جزيئات نشطة يمكنها تعطيل عملية تكاثر الفيروس أو انتشاره عن طريق الاستهداف المباشر للبروتين الفيروسي 3 (Mpro) CL protease ومستقبل ACE-2 (الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2).

الكلمات المفتاح: COVID-19 / SARS-CoV-2 ، الفيزيولوجيا المرضية ، مضادات الفيروسات ، العلاج بالنباتات.

Référence :

- [1] Organisation mondiale de la santé (OMS), Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report 51. 2020. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
- [2] Vardhan S, Sahoo SK. In silico ADMET and molecular docking study on searching potential inhibitors from limonoids and triterpenoids for COVID-19. *Computers in biology and medicine*. 2020; 124:103936.
- [3] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-280.
- [4] Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. *Jama*. 2020;323:707.
- [5] Berkani L, Belaid B, Djidjik. COVID-19: Outils diagnostiques au laboratoire. *Revue Algérienne d'allergologie*. 2020;05(1):53-67.
- [6] Khan T, Khan MA, Mashwani ZU, Ullah N, Nadhman A. Therapeutic potential of medicinal plants against COVID-19: The role of antiviral medicinal metabolites. *Biocatal Agric Biotechnol*. 2021;31:101890.
- [7] Huang F, Li Y, Leung ELH, Liu X, Liu K, Wang Q, et al. A review of therapeutic agents and Chinese herbal medicines against SARS-COV-2 (COVID-19). *Pharmacol Res*. 2020;158:104929.
- [8] White DE, White DO, Fenner FJ. *Medical virology*. Gulf Professional Publishing. 1994.
- [9] Edward K, Wagner, Martinez J Hewlett, David C Bloom, David Camerini, Basic Virology 3rd Edition. 2007:65-70.
https://www.academia.edu/8552951/Basic_Virology_Third_Edition
- [10] Koonin EV, Krupovic M & Agol VI. The Baltimore Classification of Viruses 50 Years Later: How Does It Stand in the Light of Virus Evolution? *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2021;85(3):53-21.
- [11] Nelson KE, Williams CM. (Eds.). *Infectious disease epidemiology: theory and practice*. Jones & Bartlett Publishers. 2014.
- [12] Isabelle Ceron. les plante antivirale, pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, sous la direction de chulia et al. université de limoges. 1990;17-18.
- [13] Khalil EA, Afifi FU and Al-Hussaini M. Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Mus musculus*). *Journal of Ethnopharmacology*. 2007;109:104-112.
- [14] Ahmad S, Zafar M, Shinwari S, Ahmad M, Shinwari ZK, Sultana S, & Butt MA. Ethno-medicinal plants and traditional knowledge linked to primary health care among the indigenous communities living in Western hilly slopes of Dera Ghazi Khan, Pakistan. *Pakistan Journal of Botany*. 2020;52:519-530.
- [15] Webster D, Taschereau P, Lee TD, Jurgens T. Immunostimulant properties of *Heracleum maximum* Bartr. *J. Ethnopharmacol*. 2006;106(3):360-363.
- [16] Huang L, Chen CH. Molecular targets of anti-HIV-1 triterpenes. *Curr. Drug Targets Infect. Disord*. 2002;2(1):33-36.
- [17] Hussein G, Miyashiro H, Nakamura N, Hattori M, Kawahata T, Otake T, Kakiuchi N, Shimotohno K. Inhibitory effects of Sudanese plant extracts on HIV-1 replication and HIV-1 protease. *Phytother. Res*. 1999;13(1):31-36.

- [18] Park JC, Kim SC, Choi MR, Song SH, Yoo EJ, Kim SH, Miyashiro H, Hattori M. Anti-HIV protease activity from rosa family plant extracts and rosamultin from *Rosa rugosa*. *J. Med. Food*. 2005;8(1):107-109.
- [19] Yu D, Sakurai Y, Chen CH, Chang FR, Huang L, Kashiwada Y, Lee KH. Anti-AIDS agents 69. Moronic acid and other triterpene derivatives as novel potent anti-HIV agents. *J. Med. Chem*. 2006;49(18):5462-5469.
- [20] Li SY, Chen C, Zhang HQ, Guo HY, Wang H, Wang L, Zhang X, Hua SN, Yu J, Xiao PG, Li RS, Tan X. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral Res*. 2005;67(1):18-23.
- [21] Alcon S, Delaplace M, Huet H, & Zientara S. Les coronavirus animaux: ce qu'ils nous apprennent. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2020;173(1):43-48.
- [22] Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966;121:190-193.
- [23] McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci US A*. 1967;57:933-940.
- [24] Corman VM, Lienau J, Witzenthat M. Les coronavirus comme cause d'infections respiratoires. *Interniste (Berl)*. 2019;60:1136-1145.
- [25] Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, Gerber SI, Watson JT. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Transmission. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(2):191-8.
- [26] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814-1820.
- [27] Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*. 2020; 55(5):105955.
- [28] Bernard Stoecklin S, Rolland P, Silue Y, Mailles A, Campese C, Simondon A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2020;25(6).
- [29] Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell & bioscience*. 2020;10:40.
- [30] Kin N, Vabret A. Les infections à coronavirus humains. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2016;487:25-33.
- [31] Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: Current knowledge. *Virology*. 2019;16: 69.
- [32] Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130-137.
- [33] Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discov Today*. 2020;25(4):668-688.
- [34] Gorbalenya AE, Baker, SC Baric RS de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon LLM, Samborskiy DV Sidorov IA, Sola I, Ziebuhr J, *Viruses* CSG. of the IC. on T. of. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol*. 2020;5:536-544.
- <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z> [35] Vijaykrishna D, Smith GJ, Zhang JX, Peiris JS, Chen H, Guan Y. Evolutionary insights into the ecology of coronaviruses. *J. Virol*. 2007;81:4012-4020.
- [36] Guan Y, BJ Zheng, YQ He, XL Liu, ZX Zhuang, CL Cheung, SW Luo, PH Li, LJ Zhang, YJ Guan, KM Butt, KL Wong, KW Chan, W Lim, KF Shortridge, KY Yuen, JSM

Référence

- Peiris et LLM Poon. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Sciences*. 2003;302:276-278.
- [37] Song HD, CC Tu, GW Zhang, SY Wang, K Zheng, LC Lei, QX Chen, YW Gao, HQ Zhou & al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc. Natl. Acad. Sci. États-Unis*. 2005; 102:2430-2435.
- [38] Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, Mazet JK, Hu B, Zhang W, Peng C, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503:535-538.
- [39] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Hu Y, Song ZG, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. *bioRxiv*. 2020.
- [40] Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv. Virus Res*. 2018;100:163-188.
- [41] Maier HJ, Bickerton E, Britton P. *Coronaviruses: Methods and Protocols*; Humana Press: Heidelberg. Germany. 2015;1-282.
- [42] Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev*. 2020;14:407-412.
- [43] Sturman L, Holmes K. The novel glycoprotein of coronaviruses. *Trends Biochem. Sci*. 1985;10:17-20.
- [44] Sturman LS, Holmes KV. The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res*. 1983; 28:35-112.
- [45] Stohlman SA, Lai MMC. Phosphoproteins of murine hepatitis viruses. 1. *Viral*. 1979;32:672-75.
- [46] Baric RS, Nelson GW, Fleming JO, Deans RJ, Keck JG, et al. Interactions between coronavirus nucleocapsid protein and viral RNAs: implications for viral transcription. 1. *Virology*. 1988; 62:4280-87.
- [47] Stohlman JA, Baric RS, Nelson ON, Soe LH, Welter LM, and Deans RJ. Specific interaction between coronavirus leader RNA and nucleocapsid protein. 1. *Virology*. 1988; 62:4288-95.
- [48] Vabret A and Meriadeg Ar Gouilh. Coronavirus. In Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S. *Traité de Virologie Médicale*. Société Française De Microbiologie (2ème édition). 2019;547-562.
- [49] Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006;66:193-292.
- [50] Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA, Hogue BG. Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology*. 2015;478:75-85.
- [51] Woo PC, Lau SK, Huang Y, Yuen KY. Diversité des coronavirus, phylogénie et saut interspécifique. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2009;234:1117-1127.
- [52] Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome. 2020.
- [53] Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. L'origine, la transmission et les thérapies cliniques sur l'épidémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) - une mise à jour sur le statut. *Mil Med Rés*. 2020;7(1):11.

Références

- [54] Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27:325-328.
- [55] Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, À KK, Yuan S, Yuen KY. Caractérisation génomique du nouveau coronavirus pathogène pour l'homme de 2019 isolé d'un patient atteint de pneumonie atypique après avoir visité Wuhan. *Les microbes émergents infectent*. 2020;9(1):221-236.
- [56] Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1320-3.
- [57] Luo L, Liu D, Liao X, Wu X, Jing Q, Zheng J, et al. Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts (pre-print). *MedRxiv*. 2020.
- [58] Institut national de santé publique du Québec. COVID-19 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques. <https://www.inspq.qc.ca/publications/2901-caracteristiques-epidemiologiques-cliniques-covid19>
- [59] Liu Y, Li T, Deng Y, Liu S, Zhang D, Li H, et al. Stability of SARS-CoV-2 on environmental surfaces and in human excreta. *J Hosp Infect [En ligne]*. 2020. Disponible : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670120305041>
- [60] Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends in Immunology*. 2020;41(5):355-359.
- [61] Xia S, Zhu Y, Liu M. Cell Mol Immunol. Fusion mechanism of 2019nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. 2020;1-3.
- [62] Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S.....& Yazdanpanah Y. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(6):697-706.
- [63] Institute for Basic Science (IBS). New Coronavirus (SARS-CoV-2) Mapped Out. 2020 Disponible sur: https://www.ibs.re.kr/cop/bbs/BBSMSTR_000000000738/selectBoardArticle.do?nttId=18344
- [64] Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24:490-502.
- [65] Wong LY, Lui PY, Jin DY. A molecular arms race between host innate antiviral response and emerging human coronaviruses. *Virol Sin*. 2016;31:12-23.
- [66] Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Noval coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (Epidemiology, Pathogenesis and potential therapeutics). *New.Microbes.New. Infect*. 2020;35:100679.
- [67] Huang J, Song W, Huang H, Sun Q. Pharmacological therapeutics targeting RNA-dependent RNA polymerase, proteinase and spike protein: from mechanistic studies to clinical trials for COVID-19. *J. Clin. Med*. 2020;9:1131.
- [68] Fehr AR, Perlman S. Springer; New York : Coronavirus : un aperçu de leur réplication et de leur pathogénèse. *Coronavirus* . 2015;1-23.
- [69] Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD SARS-CoV-2 et Coronavirus Disease 2019 : ce que nous savons jusqu'à présent. *Pathogènes*. 2020; 9:231.
- [70] Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92:424-432.
- [71] Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell*. 2006;124:767-782.

Référence

- [72] Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Med.* 2020; 26:453-5.
- [73] Mehta P, McAuley DF, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immune-suppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
- [74] Ruan Q, Yang K, Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;3:1-3.
- [75] Patel B, Sharma S, Nair N, Majeed J, Goyal RK, Dhobi M. Therapeutic opportunities of edible antiviral plants for COVID-19. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2021;476:2345-2364.
- [76] Ashok Kumar Marwah PM. Coronavirus (COVID-19): A protocol for prevention, treatment and control. *Journal of Applied and Natural Science.* 2020;12(2):119-123.
- [77] Hussin A, Rothan SNB. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity.* 2020;109:1-5.
- [78] Yuan Tian LR, Weidong Nian, Yan He. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 843-851.
- [79] Shilei Wang, YZ, Shuo Liu, Hongmei Peng, Vienna Mackey, Lichun Sun. Coronaviruses and the Associated Potential Therapeutics for the Viral Infections. *Journal of Infectious Diseases & Therapy.* 2020;8(2):1-9.
- [80] JinX LJS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavi-rus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *bsg.* 2020;69:1002-1009.
- [81] Qihong Wang ANV, Scott P Kenney, Linda J Saif. Emerging and re-emerging coronaviruses in pigs Qihong Wang, Anastasia N Vlasova, Scott P Kenney and Linda J Saif. *Current Opinion in Virology.* 2019;34:39-49.
- [82] Balachandar Vellingiri KJ, Mahalaxmi Iyer, Arul Narayanasamy, Vivekanandhan Govindasamy, Bupesh Giridharan, Singaravelu Ganesan, Anila Venugopal, Dhivya Venkatesan, Harsha Ganesan, Kamarajan Rajagopalan, Pattanathu K.S.M. Rahman, Ssang-Goo Cho, Nachimuthu Senthil Kumar, Mohana Devi Subramaniamk. COVID19: A promising cure for the global panic. *Science of the Total Environment.* 2020;725:1-18.
- [83] Juan Wang GD. COVID-19 may transmit through aerosol. *Irish Journal of Medical Science.* 2020;1-2.
- [84] Trisha Greenhalgh GCHK, Josip Car. Covid-19: a remote assessment in primary care. *BMJ.* 2020;368:1-5.
- [85] Carol H Yan FF, Divya P Prajapati, Christine E Boone, Adam S DeConde. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2020;0:1-8.
- [86] La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod. Biomed. Online.* 2020;41:483-499.
- [87] Freeman WM, Walker SJ, Vrana KE. Quantitative RT-PCR: pit-falls and potential. *Biotechniques.* 1999;26(1):112-22.
- [88] Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio.* 2020;31(619):15-20.
- [89] Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, Hellman J, Jog S, Kesecioglu J, Kissoon N, Martin-Loeches I, Nunnally ME, Prescott HC, Rhodes A, Talmor D, Tissieres P, De Backer D. La campagne Survivre au sepsis : priorités de

Références

recherche pour la maladie à coronavirus 2019 dans les maladies graves. *Crit Care Med.* 01 avr. 2021;49(4):598-622.

[90] 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;41(6):375-389.

[91] Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol.* 2020;92:479-90.

[92] WHO . 2014. Position Paper on Collection and Use of Convalescent Plasma or Serum as an Element in Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Response,2014; http://www.who.int/bloodproducts/brn/BRN_PositionPaperConvPlasmaMERSCoV_March2014.pdf

[93] WHO and ISARIC. WHO-ISARIC Joint MERS-CoV Outbreak Readiness Workshop: Clinical Management and Potential Use of Convalescent Plasma 10–12 December 2013. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_outbreak_readiness_workshop.pdf

[94] Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. Geneva: World Health Organization; 2014. Accessible ici : www.who.int/csr/resources/publications/ebola/convalescent-treatment/en (consulté le 25 mars 2020).

[95] Fletcher TE, Fischer WA 2nd, Jacob ST. Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2499-500.

[96] Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW. et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:447-56.

[97] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211(1):80-90.

[98] Baum A, Fulton BO, Wloga E et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science.* 2020;369:1014-8.

[99] Shanmugaraj B. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19) Asian Pac. J. Allergy Immunol. 2020.

[100] Poland GA, Tosh P, Jacobson RM. Requiring influenza vaccination for health care workers: Seven truths we must accept. *Vaccine.* 2005;23(17-18):2251-2255.

[101] He Y, Zhou Y, Siddiqui P, Jiang S. Inactivated SARS-CoV vaccine elicits high titers of spike protein-specific antibodies that block receptor binding and virus entry. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325:445-52.

[102] Vijay R, Perlman S. Middle East respiratory syndrome and severe acute respiratory syndrome. *Curr Opin Virol.* 2016;16:70-6.

[103] Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020.

[104] Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH), 2021a. MODULE 4: Vaccin contre la COVID-19, Consulté le 27/04/2021. Disponible sur: <https://www.sante.gov.dz/images/Prevention/coronavirus/formationsvaccinocovid19/4--Module-4---vaccins-.pdf>

[105] Windpessl M, Bruchfeld A, Anders HJ, Kramer H, Waldman M, Renia L, ... & Kronbichler A. COVID-19 vaccines and kidney disease. *Nature Reviews Nephrology.* 2020;17(5),291-293.

Références

- [106] American Society of Nephrology : Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 2021. Available at: <https://www.asn-online.org/covid-19/vaccine>. Accessed March 6, 2021
- [107] Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*. 2020;586:594-9.
- [108] Agence européenne des médicaments. Vaccin COVID-19 AstraZeneca : les avantages l'emportent toujours sur les risques malgré un lien possible avec des caillots sanguins rares avec un faible nombre de plaquettes sanguines. 2021.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
- [109] Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:226-236.
- [110] Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:613-620.
- [111] Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, Dold C. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020.
- [112] M Voysey, SAC Clemens, SA Madhi, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK *Lancet*. 2021;397:99-111.
- [113] Irwin KK, Renzette N, Kowalik TF, Jensen JD. Antiviral drug resistance as an adaptive process. *Virus Evol*. 2016;2(1):vew014.
- [114] Kim H-Y, Eo E-Y, Park H, Kim Y-C, Park S, Shin H-J, et al. Medicinal herbal extracts of *Sophorae radix*, *Acanthopanax cortex*, *Sanguisorbae radix* and *Torilis fructus* inhibit coronavirus replication in vitro. *Antivir Ther*. 2010;15(5):697-709.
- [115] Hoever G, Baltina L, Michaelis M, Kondratenko R, Baltina L, Tolstikov GA, et al. Antiviral Activity of Glycyrrhizic Acid Derivatives against SARS– Coronavirus. *Journal of medicinal chemistry*. 2005;48(4):1256-9.
- [116] Wu C-Y, Jan J-T, Ma S-H, Kuo C-J, Juan H-F, Cheng Y-SE, et al. Small molecule targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(27):10012-7.
- [117] Hong Zhi D U, Hou X Y, Miao Y H, Huang BS, Liu DH. Traditional Chinese Medicine: an effective treatment for 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *Chin. J. Nat. Med*. 2021;18(3):226-230.
- [118] Jin Y H, Cai L, Cheng Z S, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (COVID-19) infected pneumonia (standard version). *Mil. Med. Res*. 2020;7(1):4.
- [119] Sanago R. Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université Bamako (Mali). 2006;53.
- [120] Chaabi M. Etude phytochimique et biologique d'espèces végétales africaines: *Euphorbia stenocla* Baill. (Euphorbiaceae), *Anogeissus liocarpus* Guill. Etperr. (Combrétaceae), *Limoniastrum feei* (Girard) Batt. (Plumbaginaceae). Thèse de doctorat en pharmacologie chimie, Université, Louis Pasteur et Université MENTOURI de Constantine (Alger). 2008;179-180.
- [121] Kapoor R, Sharma B, Kanwar SS. Antiviral phytochemicals: an overview. *Biochem Physiol*. 2017;6(2):7.
- [122] Ghildiyal R, Prakash V, Chaudhary VK, Gupta V, Gabrani R. Phytochemicals as antiviral agents: recent updates. Dans : Swamy MK, éditeur. *Bioactifs d'origine végétale : production, propriétés et applications thérapeutiques*. Singapour : Springer. 2020;279-295.

Références

- [123] Liu AL, Du GH. Propriétés antivirales des composés phytochimiques. Dans : Patra AK, éditeur. *Phytochimiques et microbes alimentaires*. Dordrecht : Springer Pays-Bas. 2012;93-126.
- [124] Mansour A. Investigation phytochimique de l'extrait n-butanol de l'especece ntaureaaficana. Mémoire de magister, Univ. Constantine. 2009;8.
- [125] Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesty C, Jimenez L. Polyphenols: Sources and bioavaiblability. *Amj chin Nutr*. 2004;79(5):727-747.
- [126] Weichselbaum E, Buttriss JL. Polyphenols in the diet. *Nutr. Bull*. 2010;35:157-164.
- [127] Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*. 2010;2:1231-1246.
- [128] D'Archivio MD, Filesi C, Vari R, Scazzocchio B, MasellaR. Bioavailability of the polyphenols: Status and controversies. *Int. J. Mol. Sci*. 2010;11:1321-1342.
- [129] Güllüce M, Sökmen M, Daferera D, Agar G, Özkan H, Kartal N, Polissiou M, Sökmen A, Sahin F. Activités antibactériennes, antifongiques et antioxydantes in vitro des extraits d'huile essentielle et de méthanol de parties d'herbes et de cultures de cals de SaturejahortensisL. *J Agric Food Chem*. 2003;51(14):3958 -65.
- [130] Cui Y, Oh YJ, Lim J, Youn M, Lee I, Pak HK, Park W, Jo W, Park S. Étude AFM des effets inhibiteurs différentiels du polyphénol (-)-épigallocatechine-3-gallate (EGCG) du thé vert contre les bactéries gram-positives et gram-négatives. *Microbiol alimentaire*. 2012;29(1):80-7.
- [131] Bruneton J. *Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales*. 4e Ed. Éditions médicales internationales (Tec & Doc), Paris. 2009;1288.
- [132] Chakou F et Medjoudja K. Etude bibliographique sur la phytochimiede quelques espèces du genre Nitraria. Mémoire de Licence, Univ. KasdiMerbah, Ourgla. 2014;29.
- [133] Levy E, Delvin E, Marcil V, Spahis S. Can phytotherapy with polyphenols serve as a powerful approach for the prevention and therapy tool of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Am J PhysiolEndocrinolMetab*. 2020;319:689-708.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00298.2020>
- [134] Panche AN, Diwan AD & Chandra SR. Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*. 2016;5.
- [135] Middleton E. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *AdvExp Med Biol*. 1998;439:175-82.
- [136] Iserin P. *Encyclopédie des plantes médicinales*. Ed.Larousse-bordas, Paris. 2001;275.
- [137] Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free RadicBiol Med*. 1996;20:933-56.
- [138] Melidou M, Riganakos K, Galaris D. Protection against nuclear DNA damage offered by flavonoids in cells exposed to hydrogen peroxide: the role of iron chelation. *Free RadicBiol Med*. 2005;39(12):1591-1600.
- [139] Perez-Vizcaino F, Duarte J. Flavonols and cardiovascular disease. *Molecular Aspects of Medicine*. 2010;31(6):478-494.
- [140] Hanet A, Milenkovic D, Manach C, Mazur A, Morand C. Citrus flavanones: what is their role in cardiovascular protection? *JAgric Food Chem*. 2012;6:8809-22.
- [141] Marfak A. Radiolyse gamma des flavonoides. Etude de leur reactivite avec les radicaux issusdes alcools : formation de depsides. Thèse du doctorat université de Limoges. France. 2003;6-17.
- [142] Chira K, Suh JH, Saucier C & Teissèdre PL. Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*. 2008;6(2):75-82.

Références

- [143] Chebil L. Acylation des flavonoïdes par les lipases de *Candida antarctica* et *Pseudomonas cepacia* : études cinétique, structurale et conformationnelle. Thèse de doctorat. Alimentation et Nutrition. Institut National Polytechnique de Lorraine. Français. 2006.
- [144] D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R, Gargiulo R, Giovannini C & Masella R. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann. Ist. Super Sanità*. 2007;43(4):348-36.
- [145] Tapas AR, Sakarkar DM, & Kakde RB. Flavonoids as nutraceuticals: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2008;7(3):1089-1099.
- [146] Bessas A, Benmoussa L, Kerarma M. Dosage biochimique des composés phénoliques dans les dattes et le miel récoltés dans le sud Algérien. Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme d'ingénieur d'état en biologie. 2007.
- [147] Hennebelle T, Sahpaz S, Bailleul F. Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*. 2004;2:3-6.
- [148] Tabart J. Optimisation et caractérisation d'un extrait de cassis riche en antioxydants utilisable comme complément alimentaire et Etude de ses effets sur la vasorelaxation dépendante de l'endothélium. Thèse de Doctorat. Université de Liège. 2011;20-24.
- [149] Vermeir W. Phenolic compound biochemistry, Springer, Dordrecht. ISBN-10 1- 4020-5163-8 (HB). 2006.
- [150] Bruneton J. Pharmacognosie -Phytochimie, Plantes Médicinales, 3ème édition, (Ed.) Tec et Doc Lavoisier. 1999;1120.
- [151] Peronny S. La perception gustative et la consommation des tannins chez le MAKI (*Lemur Catta*). Thèse de Doctorat du Muséum national d'histoire naturelle. Discipline Eco-Ethologie. 2005;151.
- [152] Khanbaba K, Ree TR. Tannins: Classification and Defenition. *Journal of Royal Society of Chemistry*. 2001;18:641-649.
- [153] Bruneton J. Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales. 3ème Ed Paris, Lavoisier Tec & Doc. 2008.
- [154] Onwukaema DN and Udoh F. Anti-ulcer activity of the Stem bark of *Daniellia oliveri*. *Nigerian Journal of Nature Produit and Medecine*. 1999;3:39 - 41.
- [155] El-Mahmood AM, Doughari JH, Chanji FJ. In vitro antibacterial activities of crude extracts of *Nauclea latifolia* and *Daniellia oliveri*. *Scientific and Essay*. 2008;3:102-105.
- [156] Vivas N, de Gaulejac NV, Nonier MF. Sur l'estimation et la quantification des composés phénoliques des vins. *L'OIV*. 2003;865:281.
- [157] ALI-DELLILEL. Les plantes médicinales d'Algerie. Berti Edition Alger. 2013; 6-11.
- [158] Matos MJ, Santana L, Uriarte E, Abreu OA, Molina E, Yordi EG. Coumarins—an important class of phytochemicals. In: Rao AV, Rao LG, editors. *Phytochemicals-isolation, characterisation and role in human health*, IntechOpen. 2015;113-140.
- [159] Bahadori MB, Dinparast L, Zengin G. The genus *Heracleum*: a comprehensive review on its phytochemistry, pharmacology, and ethnobotanical values as a useful herb. *Compr Rev Food Sci F*. 2016;15(6):1018-1039
- [160] Yang L, and Stöckigt J. Trends for diverse production strategies of plant medicinal alkaloids. *Nat. Prod. Rep*. 2010;27(10):1469-1479.
- [161] Omulokoli E, Khan B, Chhabra SC. Antiplasmodial activity of four Kenyan medicinal plants. *Journal of ethnopharmacology*. 1997;56:133-137.
- [162] Christianson DW. Unearthing the roots of the terpenome. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2008;12:141-150.
- [163] Hopkins WG. *Physiologie végétale*. Ed. Boeck et Lancier SA, Paris. 2003;514.

Références

- [164] Tholl D. Biosynthesis and biological functions of terpenoids in plants. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2015;148:63-106.
- [165] Jaeger R, and Cuny E. Terpenoids with special pharmacological significance: a review. *Nat. Prod. Commun.* 2016;11:1373-1390.
- [166] Perveen S, Al-Taweel A. London: IntechOpen. Introductory chapter: terpenes and terpenoids. *Terpenes and Terpenoids.* 2018.
- [167] Ho TY, Wu SL, Chen JC, Li CC, Hsiang CY. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antivir. Res.* 2007;74(2):92-101.
- [168] Siddiqui AJ et al. Plants-derived biomolecules as potent antiviral phytochemicals: new insights on ethnobotanical evidences against coronaviruses. *Plan Theory.* 2020;9(9):1244.
- [169] Heidary F, Varnaseri M, Gharebaghi R. The potential use of persian herbal medicines against COVID-19 through angiotensin-converting enzyme 2. *Arch Clin Infect Dis.* 2020;15. (COVID-19)
- [170] Abusamra YAK, Scuruchi M, Habibatni S, Maammeri Z, Benayache S, D'Ascola A, Avenoso A Campo GM, Spina E. Evaluation of putative cytotoxic activity of crude extracts from *Onopordum acanthium* leaves and *Spartium junceum* flowers against the U-373 glioblastoma cell line. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2015;28:1225-1232.
- [171] Csupor-Löffler B, Zupkó I, Molnár J, Forgo P, Hohmann J. Bioactivity-guided isolation of antiproliferative compounds from the roots of *Onopordum acanthium*. *Nat. Prod. Commun.* 2014;9:337-340.
- [172] Tung NH, Kwon HJ, Kim JH, Ra JC, Ding Y, Kim JA, Kim Y. Anti-influenza diarylheptanoids from the bark of *Alnus japonica*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010;20: 1000-1003.
- [173] Sharif N, Souri E, Ziai SA, Amin G, Amanlou M. Discovery of new angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors from medicinal plants to treat hypertension using an in vitro assay. *DARU J Pharmaceut Sci.* 2003;21(1):74.
- [174] Mhatre S, Srivastava T, Naik S, Patravale V. Antiviral activity of green tea and black tea polyphenols in prophylaxis and treatment of COVID-19: a review. *Phytochemistry.* 2020;153286.
- [175] Báez-Santos YM, John SES, Mesecar AD. The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antivir. Res.* 2015;115:21-38.
- [176] Freitas BT, Durie IA, Murray J, Longo JE, Miller HC, Crich D, Hogan RJ, Tripp RA, Pegan SD. Characterization and noncovalent inhibition of the deubiquitinase and deISGylase activity of SARS-CoV-2 papain-like protease. *ACS Infect. Dis.* 2020; 6:2099-2109.
- [177] Fung KP, Leung PC, Tsui KW, Wan CC, Wong KB, Waye MY et al. Immunomodulatory activities of the herbal formula Kwan Du Bu Fei Dang in healthy subjects: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Hong Kong Med J.* 2011;17(2):41-3.
- [178] Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, Ge J. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science.* 2020;368:779-782.
- [179] Yu R, Chen L, Lan R, Shen R, Li P. Computational screening of antagonist against the SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus by molecular docking. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020;56:106012.
- [180] Lau KM, Lee KM, Koon CM, Cheung CS, Lau CP, et al. Immunomodulatory and anti-SARS activities of *Houttuynia cordata*. *J Ethnopharmacol.* 2008;118:79-85.

Références

- [181] Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science*. 2003; 300(5626):1763.
- [182] Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by Molecular Docking Study. 2020;1-14.
- [183] Lin CW, Tsai FJ, Tsai CH, Lai CC, Wan L, et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatisindigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral Res*. 2005;68:36-42.
- [184] Ryu YB, Jeong HJ, Kim JH, Kim YM, Park JY, et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS CoV 3CL(pro) inhibition. *Bioorg Med Chem*. 2010; 18:7940-7947.
- [185] Wen CC, Kuo YH, Jan JT, Liang PH, Wang SY et al. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007;50 (17):4087-4095.
- [186] Park JY, Yuk HJ, Ryu HW, Lim SH, Kim KS et al. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2017;32(1):504-512.
- [187] Lu X, Pu Y, Kong W, Tang X, Zhou J, Gou H, et al. Antidesmone, a unique tetrahydroquinoline alkaloid, prevents acute lung injury via regulating MAPK and NF- κ B activities. *Int. Immunopharm*. 2017;45:34-42.
- [188] Yan H, Ma L, Wang H, Wu S, Huang H, Gu Z, et al. Luteolin decreases the yield of influenza A virus in vitro by interfering with the coat protein I complex expression. *J. Nat. Med*. 2019;3(3):487-496.
- [189] Zhang CH, Wang YF, Li X J, Lu JH, Qian CW, Wan ZY, et al. Antiviral activity of cepharanthine against severe acute respiratory syndrome coronavirus in vitro. *Chin. Med. J*. 2005;118(6):493-496.
- [190] Luo Z, Liu LF, Wang XH, Li W, Jie C, Chen H, et al. Epigallocatechin gallate, an alkaloid from *Isatis indigotica*, reduces H1N1 infection in stress-induced susceptible model in vivo and in vitro. *Front. Pharmacol*. 2019;10:78.
- [191] Liang Xm, Guo Gf, Huang Xh, Duan Wl, and Zeng Zl. Isotetrandrine protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by suppression of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B. *J. Surg. Res*. 2014;187(2):596-604.
- [192] Yang Y, Xiu J, Zhang X, Zhang L, Yan K, Qin C, et al. Antiviral effect of matrine against human enterovirus 71. *Molecules*. 2012;17(9):10370-10376.
- [193] Zhao L, Wang X, Chang Q, Xu J, Huang Y, Guo Q, et al. Neferine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Eur. J. Pharmacol*. 2010;627(1-3):304-312.
- [194] Fu J, Wang Y, Zhang J, Wu W, Chen X, and Yang Y. Anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of oxysophoridine on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Am. J. Tourism Res*. 2015;7(12):2672.
- [195] Li J, Zhao L, He X, Zeng YJ, and Dai SS. Sinomenine protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via adenosine A2A receptor signaling. *PLoS One*. 2013;8(3):59257.
- [196] Zhang D, Li X, Hu Y, Jiang H, Wu Y, Ding Y, et al. Tabersonine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via suppressing TRAF6 ubiquitination. *Biochem. Pharmacol*. 2018;154:183-192.

Références

- [197] Shibata C, Ohno M, Otsuka M, Kishikawa T, Goto K, Muroyama R, et al. The flavonoid apigenin inhibits hepatitis C virus replication by decreasing mature microRNA122 levels. *Virology*. 2014;462:42-48.
- [198] Wang Y, Ji M, Chen L, Wu X, and Wang L. Breviscapine reduces acute lung injury induced by left heart ischemic reperfusion in rats by inhibiting the expression of ICAM-1 and IL-18. *Exp. Ther. Med.* 2013;6(5):1322-1326.
- [199] Feng G, Sun B, and Li Tz. Daidzein attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway. *Int. Immunopharm.* 2015;26(2):392-400.
- [200] Zhu GF, Guo HJ, Huang Y, Wu CT, and Zhang XF. Eriodictyol, a plant flavonoid, attenuates LPS-induced acute lung injury through its antioxidative and anti-inflammatory activity. *Exp. Ther. Med.* 2015;10(6):2259-2266.
- [201] Lin YJ, Chang YC, Hsiao NW, Hsieh JL, Wang CY, Kung SH, et al. Fisetin and rutin as 3C protease inhibitors of enterovirus A71. *J. Virol Methods*. 2012;182(1-2):93-98.
- [202] Wang X, He P, Yi S, and Wang C. Thearubigin regulates the production of Nrf2 and alleviates LPS-induced acute lung injury in neonatal rats. *3 Biotech* . 2019;9(12):451.
- [203] Wu LI, Yang Xb, Huang Zm, Liu Hz, and Wu Gx. In vivo and in vitro antiviral activity of hyperoside extracted from *Abelmoschus manihot* (L) medik. *Acta Pharmacol.Sin.* 2007;28(3):404-409.
- [204] Dayem AA, Choi HY, Kim YB, and Cho SG. Antiviral effect of methylated flavonol isorhamnetin against influenza. *PLoS One*. 2015;10(3):0121610.
- [205] Guan S, Xiong Y, Song B, Song Y, Wang D, Chu X, et al. Protective effects of salidroside from *Rhodiola rosea* on LPS-induced acute lung injury in mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2012;34(4):667-672.
- [206] Lee Jp, Li Yc, Chen Hy, Lin Rh, Huang Ss, Chen Hl, et al. Protective effects of luteolin against lipopolysaccharide-induced acute lung injury involves inhibition of MEK/ERK and PI3K/Akt pathways in neutrophils. *Acta Pharmacol.Sin.* 2020;31(7):831-838.
- [207] Ong KC and Khoo HE. Biological effects of myricetin. *Gen. Pharmacol. Vasc. Syst.* 1997;29(2):121-126.
- [208] Lee JH, Kim YS, Lee CK, Lee HK, and Han SS. Antiviral activity of some flavonoids on herpes simplex viruses. *Korean J. Pharmacogn.* 1999;30(1):34-39.
- [209] Wang YY, Qiu XG, and Ren HL. Inhibition of acute lung injury by rubriflordinolactone in LPS-induced rat model through suppression of inflammatory factor expression. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(12):15954.
- [210] Özçelik B, Kartal M, and Orhan I. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. *Pharmaceut. Biol.* 2012;49(4):396-402.
- [211] Guo Q, Zhao L, You Q, Yang Y, Gu H, Song G, et al. Anti-hepatitis B virus activity of wogonin in vitro and in vivo. *Antivir. Res.* 2007;74(1):16-24.
- [212] Guan S, Tee W, Ng D, Chan T, Peh H, Ho W, et al. Andrographolide protects against cigarette smoke-induced oxidative lung injury via augmentation of Nrf2 activity. *Br. J. Pharmacol.* 2013;168 (7):1707-1718.
- [213] Chen W, Li S, Li J, Zhou W, Wu S, Xu S, et al. Artemisitene activates the Nrf2-dependent antioxidant response and protects against bleomycin-induced lung injury. *FASEB J.* 2016;30(7):2500-2510.
- [214] Aiken C and Chen CH. Betulinic acid derivatives as HIV-1 antivirals. *Trends Mol. Med.* 2005;11(1):31-36.
- [215] Chen HC, Chou CK, Lee SD, Wang JC, and Yeh SF. Active compounds from *Saussurea lappa* Clark that suppress hepatitis B virus surface antigen gene expression in human hepatoma cells. *Antivir. Res.* 1995;27(1-2).

Références

- [216] Pramod K, Ansari SH, and Ali J. Eugenol: a natural compound with versatile pharmacological actions. *Natl. Prod. Commun.* 2010;5(12):1999-2006.
- [217] Qamar W, and Sultana S. Farnesolameliorates massive inflammation, oxidative stress and lunginjuryinduced by intratracheal instillation of cigarette smokeextract in rats: an initial step in lungchemoprevention. *Chem. Biol. Interact.* 2008;176(2-3):79-87.
- [218] Jiang K, Zhang T, Yin N, Ma X, Zhao G, Wu H, et al. Geraniolalleviates LPS-induced acute lunginjury in mice via inhibiting inflammation and apoptosis. *Oncotarget.* 2017;8(41):71038.
- [219] Menegazzi M, Di Paola R, Mazzon E, Genovese T, Crisafulli C, Dal Bosco M, et al. Glycyrrhizinattenuates the development of carrageenan-inducedlunginjury in mice. *Pharmacol. Res.* 2008;58(1):22-31.
- [220] Yang HJ, Youn H, Seong KM, Yun YJ, Kim W, Kim YH, et al. Psoralidin, a dual inhibitor of COX-2 and 5-LOX, regulatesionizing radiation (IR)-inducedpulmonary inflammation. *Biochem. Pharmacol.* 2011;82(5):524-534.
- [221] Huo M, Cui X, Xue J, Chi G, Gao R, Deng X, et al. Antiinflammatory effects of linalool in RAW 264.7 macrophages and lipopolysaccharide-induced lung injury model. *J. Surg. Res.* 2013;180(1):47-54.
- [222] Guo W, Zheng P, Zhang J, Ming L, Zhou C, and Zhang S. Oridoninsuppresses transplant rejection by depleting T cellsfrom the periphery. *Int. Immunopharm.* 2013;17(4):1148-1154.
- [223] Xie G, Chen N, Soromou LW, Liu F, Xiong Y, Wu Q, et al. p-Cymene protects miceagainstli popolysaccharide-induced acute lunginjury by inhibit ingin flammatory cell activation. *Molecules.* 2012;17(7):8159-8173.
- [224] Cassels BK and Asencio M. Anti-HIVactivity of naturaltriterpenoids and hemisyntheticderivatives 2004–2009. *Phytochem. Rev.* 2011;10(4):545-564.
- [225] Chowdhury B, Hussaini F, and Shoeb A. Antiviral constituentsfromVicoaindica. *Int. J. Crude Drug Res.* 1990;28(2):121-124.
- [226] Sharifi-Rad J, Salehi B, Schnitzler P, Ayatollahi S, Kobarfard F, Fathi M, et al. Susceptibility of herpes simplex virus type 1 to monoterpenes thymol, carvacrol, p-cymene and essential oils of *Sinapisarvensis* L, *Lallemantiaroyleana*Benth. And *Pulicariavulgaris*Gaertn. *Cell. Mol. Biol.* 2017;63(8):42-47.
- [227] Wan Z and Chen X. Triptolide inhibits human immunodeficiency virus type 1 replication by promoting proteasomaldegradation of Tat protein. *Retrovirology.* 2014;11(1):88.
- [228] Dai JR, Cardellina JH, Mahon JBM, and Boyd MR. Zerumbone, an HIV-inhibitory and cytotoxic esquiterpene of *Zingiberaromaticum* and *Z. zerumbet*. *Nat. Prod. Lett.* 1997;10(2):115-118.
- [229] Majnooni MB, Fakhri S, Bahrami G, Naseri M, Farzaei MH, Echeverría J. Alkaloids as Potential Phytochemicals against SARS-CoV-2. Approaches to the Associated Pivotal Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:6632623. Published 2021 May 13. doi:10.1155/2021/6632623
- [230] Paraiso IL, Revel JS, Stevens JF. Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19. *Current Opinion in Food Science*; 32. April 2020;149-155.
- [231] Levy E, Delvin E, Marcil V, Spahis S. Can phytotherapy with polyphenols serve as a powerful approach for the prevention and therapy tool of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319:689-708.
- [232] Yamamoto M, Matsuyama S, Li X, Takeda M, Kawaguchi Y, Inoue J-i, Matsuda Z. Identification of nafamostat as a potentinhibitor of Middle East respiratory syndrome

Références

- coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based cell-cell fusion assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:6532-6539.
- [233] Jena AB, Kanungo N, Nayak V, Chainy G, Dandapat J. Catechin and Curcumin interact with corona (2019-nCoV/SARS-CoV2) viral S protein and ACE2 of human cell membrane: insights from computational study and implication for intervention. Preprint from Research Square. 2020. <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-22057/v1>
- [234] Nguyen TTH, Woo H-J, Kang H-K, Nguyen VD, Kim Y-M, Kim D-W, Ahn S-A, Xia Y, Kim D. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnol Lett.* 2012;34:831-838.
- [235] Ghosh R, Chakraborty A, Biswas A, Chowdhuri S. Evaluation of green tea polyphenols as novel corona virus (SARS CoV-2) main protease (Mpro) inhibitors – an in silico docking and molecular dynamics simulation study. *J Biomol.* 2020;1-13.
- [236] Park J-Y, Yuk HJ, Ryu HW, Lim SH, Kim KS, Park KH, Ryu YB, Lee WS. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2017;32:504-512.
- [237] WHO. World Health Organization Traditional Medicine Strategy. 2014-2023. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2013;76.
- [238] Rebbas K, Bounar R, Gharzouli R, Ramdani M, Djellouli M and Alatou D. Plantes d'intérêt médicinale et écologique dans la région d'Ouanougha (M'Sila). *Phytotherapies.* 2012;6:1-12.
- [239] Miara MD, Bendif H, Rebbas K, et al. Medicinal plants and their traditional uses in the highland region of Bordj Bou Arreridj (Northeast Algeria). *J Herb Med.* 2020; 16:100262.
- [240] Hamdani FZ, & Houari N. Phytothérapie et Covid-19. Une étude fondée sur une enquête dans le nord de l'Algérie. *Phytothérapie.* 2020;18(5),248-254.

RAMOUL Rayane Le : 19 /09/2021
BOULELLI Mohamed Amir
BOUHROUM Zahrat-El Oula

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en Toxicologie

Les plantes comme source prospective de composés antiviraux naturels contre le coronavirus COVID-19

Résumé

La récente pandémie de pneumonie COVID-19/SARS-CoV-2 constitue la plus grande crise mondiale de santé publique qui a une anxiété internationale en raison de sa progression infectieuse relativement élevée et rapide, ainsi que de son taux de mortalité relativement élevé. Le développement de médicaments pour le traitement du SRAS-CoV 2 est actuellement important en raison de sa progression rapide. Il existe différents médicaments traditionnels à base de plantes aux résultats prometteurs ont été utilisés seuls ou en combinaison avec des médicaments conventionnels pour traiter les patients infectés par le SRAS-CoV 2.

A travers ce travail, nous essayons d'éclaircir le rôle des différentes plantes médicinales qui contiennent des composés antiviraux naturels qui peuvent agir contre le coronavirus. Diverses plantes médicinales ont prouvé leurs vertus préventives contre le SRAS-CoV 2, Ils agissent sur ces protéines et récepteurs cibles spécifiques, le récepteur ACE-2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), l'enzyme 3CLpro (3 protéase de type chymotrypsine), PLpro (protéase de type papaïne), RdRp (ARN polymérase ARN-dépendante) et d'autres plantes agissent en inhibant la réplication de l'ARN parmi ces plantes : *Onopordium canthium* L, *Torreya nucifera* (Japanese torreya) , *Laurus nobilis* (Baytree)

De ce fait en Algérie comme tous les pays du monde plusieurs plantes ont été utilisées pour améliorer l'état général des malades atteints de Covid-19, parmi ces plantes : clou de girofle (*Syzygium aromaticum*), thym (*Thymus vulgaris*), citron (*Citrus limon*), gingembre (*Zingiberisofficinalis*), armoise blanche (*Artemisia herba-alba*), eucalyptus (*Eucalyptus globules*), verveine (*Aloysia citrodora*), cannelle(*Cinnamomumverum*), ail (*Allium sativum*), menthe (*Mentha spicata*). Toutes ces espèces contiennent des molécules actives qui peuvent perturber le processus de multiplication ou de propagation du virus en ciblant directement la protéine virale 3CL protéase (Mpro) et le récepteur ACE-2.

Mots clés : COVID-19/SARS-CoV-2, Physiopathologie, Antiviral, Phytothérapie.

Jury d'évaluation:

Président du jury : IHOUAL Safia (MCB- UFM Constantine 1)

Rapporteur : AMRANI Amel (Professeur- UFM Constantine 1)

Examineur : ZOUAGHI Youcef (MCA - UFM Constantine 1)