

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mohamed Seddik Ben Yahia
جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des sciences et de la
nature et de la vie
Département de Biologie
Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية
والخلوية

Mémoire de Master

Filière : Sciences biologiques
Option : Biochimie

Thème

Potentiel thérapeutique et mécanismes moléculaires possibles
de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

Membre de jury :

Président : Dr. KEBSA Wided

Examineur : Mme. REZZAGUI Abir

Encadreur : Dr. CHERBAL Asma

Présentée par :

BOURAYOU Naziha

BOUTADJINE Rabiha

Année universitaire : 2020/2021

Numéro d'ordre :

REMERCIEMENTS

Nous remercions **ALLAH** tout puissant de nous avoir accordé la force, le courage et la patience pour terminer ce mémoire.

Nous exprimons nos remerciements et nos sincères gratitude à **Dr. CHERBAL Asma** notre encadreur, pour son aide précieuse et sa patience durant toute la période de la réalisation de notre travail.

Elle nous a orientés vers le succès avec ses connaissances.

Nous remercions vivement **Dr. KEBSA Wided** et **Mme. REZZAGUI Abir** d'avoir accepté d'examiner ce mémoire, sans oublier tous les enseignants du département de Biologie Moléculaire et Cellulaire.

Nous remercions toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin.

Merci

Dédicaces

*A mes très chers parents, source de vie,
d'amour et d'affection.*

*A toute ma famille, source de joie, d'espoir et
motivation.*

A toutes mes amies, tout particulièrement Imane.

A Rabiha, chère amie avant d'être binôme.

A vous cher lecteur.

Naziha

Dédicaces

À l'âme de mon père

Ma chère maman, que Dieu te protège et garde.

*Mes très chères Sœurs et frère pour leurs
encouragements durant tout mon parcours*

Ma belle famille et tous les gens qui m'aiment.

*À mon ami Ishaq pour ses encouragements et son
soutien.*

Spéciale dédicace à mon binôme Nazîha.

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à
l'accomplissement de ce travail.*

Rabîha

Table des matières

Remerciements	ii
Dédicaces	iii
Table des matières	v
Liste des abréviations	viii
Liste des figures	x
Liste des tableaux	xi
INTRODUCTION	1

Chapitre I : SARS_CoV2

I.1. Définition générale.....	2
I.2. Epidémiologie.....	2
I.2.1. Source d'infection.....	2
I.2.2. Spectre d'infection.....	2
I.2.3. Caractéristiques épidémiologiques dans le monde.....	2
I.3. Structure virale	3
I.3.1. Structure du génome.....	4
I.4. Principales cibles et cellules hôtes.....	5
I.5. Cycle virale.....	5
I.6. Pathogénie.....	7
I.7. Origine et mode de transmission.....	7
I.8. Symptomatologie.....	8
I.9. Thérapeutique et essai en cours.....	9

Chapitre II : Les plantes médicinales contre le COVID-19

II .1. <i>Artemisia alba</i>	10
II.1.1. Description de la plante.....	10
II.1.2.Taxonomie.....	10
II.1.3. Distribution géographique.....	10
II.1.4. Usage traditionnelle.....	11
II.1.5.Composition chimique.....	11
II.1.6. Activité pharmacologique.....	12
II.2. <i>Eucalyptus globulus</i>	12
II.2.1. Description de la plante.....	12
II.2.2.Taxonomie.....	13

II.2.3. Distribution géographique.....	14
II.2.4. Usage traditionnelle.....	14
II.2.5. Composition chimique.....	14
II.2.6. Activité pharmacologique.....	14
II .3. <i>Glycyrrhiza glabra L</i>	16
II.3.1. Description de la plante.....	16
II.3.2.Taxonomie.....	16
II.3.3. Distribution géographique.....	16
II.3.4. Usage traditionnelle.....	16
II.3.5. Composition chimique.....	17
II.3.6. Activité pharmacologique.....	17
II.4. <i>Syzygium aromaticum</i>	18
II.4.1. Description de la plante.....	18
II.4.2.Taxonomie.....	19
II.4.3. Distribution géographique.....	19
II.4.4. Usage traditionnelle.....	19
II.4.5. Composition chimique.....	19
II.4.6. Activité pharmacologique.....	20
II.5. <i>Thymus vulgaris</i>	20
II.5.1. Description de la plante.....	20
II.5.2.Taxonomie.....	21
II.5.3. Distribution géographique.....	21
II.5.4. Usage traditionnelle.....	22
II.5.5. Composition chimique.....	22
II.5.6. Activité pharmacologique.....	22
II .6. <i>Zingiber officinale</i>	23
II.6.1. Description de la plante.....	23
II.6.2.Taxonomie.....	24
II.6.3. Distribution géographique.....	24
II.6.4. Usage traditionnelle.....	24
II.6.5. Composition chimique.....	25
II.6.6. Activité pharmacologique.....	25
II.7. Autres plantes médicinales.....	26

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

III.1. Les principales cibles thérapeutiques possibles des plantes médicinales pour le traitement de l'infection au COVID-19.....	29
III.1.1. Stratégies ciblant l'entrée virale.....	29
III.1.1.1. Modulation de l'interaction protéine S-ACE2.....	29
III.1.1.2. Inhibition de la protéase transmembranaire (TMPRSS2).....	29
III.1.1.3. Régulation de la machinerie endocytaire	30
III.1.2. Stratégies ciblant la réplication virale.....	31
III.1.2.1. Inhibition de la protéase principale (M ^{pro}).....	31
III.1.2.2. Inhibition de la protéase de type papaïne (PL ^{pro}).....	31
III.1.2.3. Utilisation de l'ion zinc (Zn ²⁺).....	31
III.1.2.4. Ciblage des protéines N.....	32
III.1.2.5. Ciblage de l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp).....	32
III.1.3. Stratégies ciblant la libération virale.....	32
III.1.3.1. Viroporine 3a.....	32
III.1.4. Autres cibles.....	33
III.2. Mécanismes d'action possibles des métabolites secondaires des plantes médicinales contre COVID -19.....	33
III.2.1. Mécanismes d'action possibles des alcaloïdes.....	33
III.2.2. Mécanismes d'action possibles des composés phénoliques	35
III.2.3. Mécanismes d'action possibles des terpenoïdes.....	37
III.2.3.1. Mécanismes d'action de la glycyrrhizine.....	39
III.2.3.2. Mécanismes d'action du carvacrol.....	40
Conclusion	41
Référence	42
Résumé	

Liste des abréviations

- 3CL^{pro}** : Protéase de Type 3 Chymotrypsine
- ACE** : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2
- AEC** : Cellules Epithéliales Alvéolaires
- AEM** : Agence Européenne du Médicament
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ARNg** : Acide Ribonucléique Génomique
- ARNm** : Acide Ribonucléique Messenger
- AT1R** : Récepteur de l'Angiotensine II de type 1
- COV** : Coronavirus
- COVID-19** : Coronavirus Disease of 2019, Maladie à Coronavirus 2019
- E** : Petite Protéine d'Enveloppe
- FDA** : Food and Drug Administration
- HE** : Hémagglutinine-Estérase
- IFN** : Interféron
- IPP** : Isopentényl Diphosphate
- M^{pro}** : Protéase Principale
- M** : Protéine de Membrane
- N** : Protéine de Nucléocapside
- ns** : Non Structural
- nsP13** : Protéine 13 Non Structurale
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- ORF** : Open Reading Frames, Cadre de Lecture Ouvert
- PL^{pro}** : Protéase de Type Papaine
- pp** : Polyprotéines
- Protéine N** : Protéine de Nucléocapside
- Protéine S** : Glycoprotéine de Pointe

RBD: Receptor Binding Domain, Un Domaine Récepteur-Grippant

RBM : Receptor-Binding Motif, Domaine de Liaison au Récepteur

RdRp : ARN Polymérase RNA-Dépendante

RTC : Complexes de Réplication-Transcription

S : Glycoprotéine d'Enveloppe S, Spike

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SARS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SARS-CoV-2 : Sévère Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

TMPRSS2 : Protéase Transmembranaire Sérine 2

UTR : Untranslated Region, Région Non Traduite

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1 : Structure du SARS-CoV-2.....	3
Figure 2 : Structure du génome.....	4
Figure 3 : Cycle virale.....	6
Figure 4 : Photographie de l'armoise blanche de la région de Biskra.....	10
Figure 5 : Photographie d <i>Eucalyptus globulus</i>	13
Figure 6 : Photographie de <i>Glycyrrhiza glabra</i>	16
Figure 7 : Photographie de <i>Syzygium aromaticum</i>	18
Figure 8 : Photographie de <i>Thymus vulgaris</i>	21
Figure 9 : Photographie de <i>Zingiber officinale</i>	24
Figure10 : Illustration schématique des mécanismes thérapeutiques potentiels dans l'infection COVID-19.	30
Figure 11 : Cibles majeures des alcaloïdes dans la lutte contre le SARS-COV-2.....	33
Figure 12 : Effet des composés phénoliques sur différentes étapes du cycle de vie du SARS-CoV-2.....	35
Figure 13 : Les effets possibles de la glycyrrhizine sur l'internalisation et la réplication du virus SARS-CoV-2 dans la cellule hôte.....	40
Figure 14 : Mécanismes possibles du carvacrol sur le COVID-19.....	40

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les données statistiques de mortalité en Afrique au 20 mai 2021.....	3
Tableau 2 : Activité pharmacologique d' <i>Artemisia herba alba</i>	12
Tableau 3 : Composition chimique d' <i>Eucalyptus globulus</i>	15
Tableau 4 : Composés phytochimiques de <i>Thymus vulgaris</i> et leur importance pharmacologique.....	23
Tableau 5 : Quelques plantes médicinales à activité anti SARS-CoV-2.....	26
Tableau 6 : les mécanismes anti SARS-CoV-2 possibles des alcaloïdes obtenus à partir d'études <i>in vitro</i> et <i>in silico</i>	34
Tableau 7 : Quelques exemples de composés phénoliques et leurs mécanismes anti SARS-CoV-2 obtenus à partir d'études <i>in vitro</i> et <i>in silico</i>	36
Tableau 8 : Les mécanismes d'action anti SARS-CoV-2 possibles de quelques flavonoïdes.....	37
Tableau 9 : Exemples de quelques molécules terpéniques et leurs mécanismes d'action possibles (issus d'études <i>in silico</i> et <i>in vitro</i>).....	38

Introduction

Les maladies virales ont toujours été une menace inquiétante pour l'être humain. De nombreuses nouvelles infections virales sont signalées en permanence dans le monde avec de graves problèmes de santé (**Zhang et al., 2020**). Fin 2019, un groupe de patients atteints de pneumonie de cause non identifiée est apparu à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine (**Li et al., 2020**). Cette pneumonie non identifiée a été considérée comme causée par un nouveau coronavirus nommé CoV 2019 (ou encore SARS-CoV-2) (**Zhu et al., 2020**). Le 12 janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) l'a annoncée comme une épidémie pandémique.

Cette pandémie en cours s'aggrave de jour en jour, et aucun médicament ou vaccin efficace n'a été établi jusqu'à présent pour traiter les patients COVID-19 (**Suryanarayana et Banavath, 2020**).

Par conséquent, des recherches approfondies sont en cours pour développer un traitement efficace pour les patients infectés par le virus SARS-CoV-2 (**UIQamar et al., 2020**). Cependant, il est vraiment difficile de développer des médicaments antiviraux à large spectre, car les virus peuvent facilement muter leur matériel génétique, ce qui les aide à devenir résistants à tous les médicaments disponibles (**Oyston et al., 2012**). Bien qu'un vaccin efficace soit la version certaine du traitement viral, la phytothérapie à base de plantes avec un potentiel antiviral efficace peut ouvrir de nouvelles opportunités en luttant contre cette infection (**Ahmet et Jahan, 2020**).

Les plantes médicinales regorgent de divers métabolites secondaires tels que les alcaloïdes, les composés phénoliques et les terpenoïdes ; certains d'entre eux peuvent interrompre les activités des protéines et des enzymes virales en se liant à elles, empêchant la pénétration virale et la réplication dans les cellules hôtes (**Fakhri et al., 2021**).

Notre travail tente principalement de présenter un aperçu des potentiels antiviraux des plantes médicinales pour inhiber le SARSCOV-2. Le premier chapitre est basé sur l'identification de la physiopathologie de la maladie COVID-19, les deux autres chapitres mettent également l'accent sur les applications de la médecine traditionnelle à base de plantes notamment ceux utilisées dans notre région, et montre l'importance des composés phytochimiques antiviraux et leur mécanismes thérapeutiques possibles qui pourraient être capables de lutter contre l'infection par COVID-19.

CHAPITRE I

I.1. Définition générale

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des *Coronaviridae*, comprenant les coronavirus (CoV), dénomination liée à la « couronne » que forment certaines protéines à la surface de ces virus, sous-famille des *Orthocoronavirinae*, genre *Betacoronavirus*, sous-genre *Sarbecovirus*, espèce Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2 (Ghasemi et Mousavizadeh, 2020). Le SARS-CoV-2 est un virus susceptible de muter (Kim et al., 2020).

I.2. Epidémiologie

I.2.1. Source d'infection

La principale source d'infection de la maladie COVID-19 sont les patients sévères et les patients asymptomatique ou les patients en incubation prouvée comme excréant le virus infectieux, peuvent également être des sources potentielles d'infection (Hoehl et al., 2020).

I.2.2. Spectre d'infection

L'infection par le SARS-COV-2 peut entraîner cinq issues différentes: les personnes infectées de manière asymptomatique (1,2%); cas légers à moyens (80,9%); cas graves (13,8%); cas critique (4,7%); et décès (2,3% dans tous les cas signalés) (Zhonghua, 2020). La dernière étude indique que la proportion d'infections asymptomatiques chez les enfants de moins de 10 ans atteint 15,8% (Lu et al., 2020).

I.2.3. Caractéristiques épidémiologiques dans le monde

Selon les données de l'OMS mises à jour le 20 mai 2021, parmi les pays du monde, 99,3 % ont été affectés par la pandémie de COVID-19, ont signalé 166466441 cas confirmés, dont 3451603 décès.

Le 20 mai 2021, plus de 4700000 cas de COVID-19 en Afrique avec plus de 4200000 guérisons associés et 126000 décès ont été signalés.

Le tableau 1 donne les données statistiques de mortalités de quelque pays d'Afrique.

CHAPITRE I : SARS_CoV_2

Tableau 1 : Les données statistiques de mortalité en Afrique au 20 mai 2021 (OMS, 2021) .

Pays	T Cas confirmés	Décès
Algérie	126 ,156	3,401
Tunisie	331,674	12,069
Egypte	250,391	14,559
Maroc	516,091	9,109
Afrique du Sud	1,625,003	55,568

I.3. Structure virale

Le SARS-COV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire de polarité positive (**Wu et al., 2020b**). Il est entouré d'une capsidie de type hélicoïdale formée de la protéine de capsidie (N), et protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées la glycoprotéine S (spike), la petite protéine d'enveloppe (E), la protéine de membrane (M) et l'hémagglutinine-estérase (HE) (**figure 1**) (**Mousavizadeh et Ghasemi, 2020**).

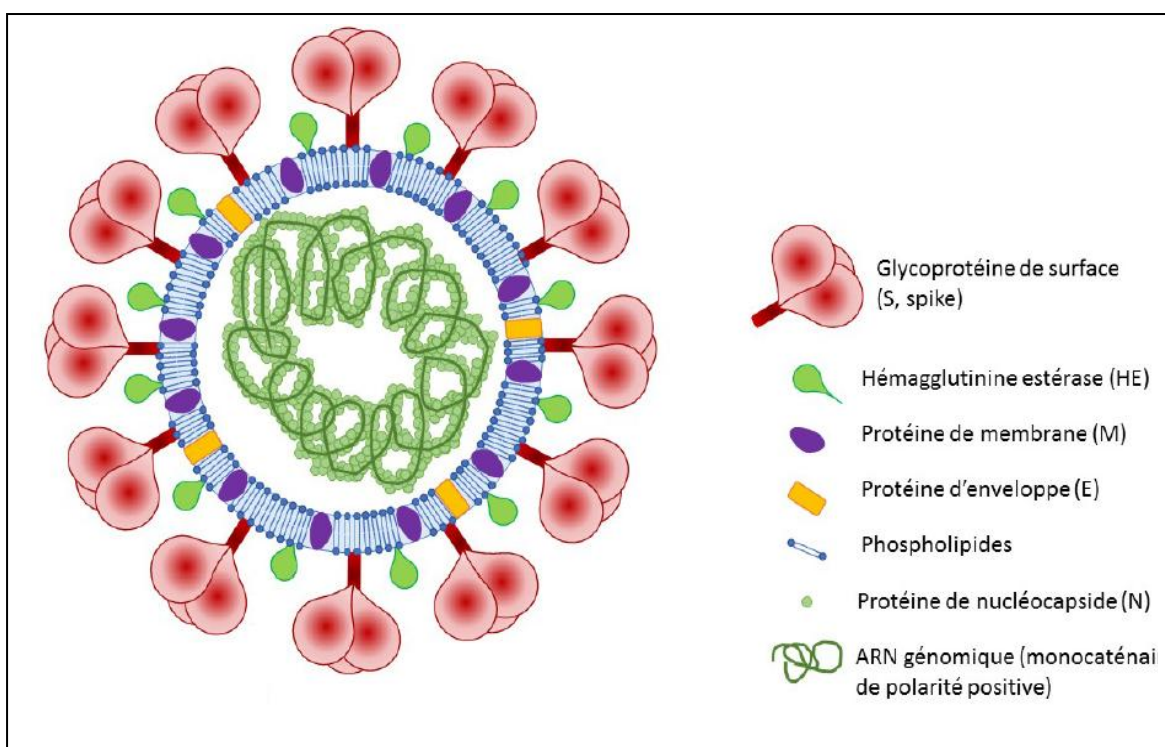


Figure 1 : Structure du SARS-CoV-2 (Haute Autorité de Santé, 2020).

CHAPITRE I : SARS_CoV_2

I.3.1. Structure du génome

Le génome du SARS-CoV-2 a une longueur d'environ 29,8 à 29,9 kb, comporte 10 cadres de lecture ouverts (*Open Reading Frames*, ORF) et code environ 30 protéines (**Khailany et al., 2020**). Dans sa partie 5', se trouve une séquence non codante puis l'ORF1ab codant une polyprotéine non-structurale, scindée en 16 protéines non structurales, dont l'ARN polymérase ARN dépendante, les gènes codant les protéines de structure E, M, N puis la protéine S contenant deux sous-unités, S1 et S2. Dans la sous-unité S1, se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD, *Receptor Binding Domain*) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM, *Receptor Binding Motif*). La sous-unité S2 contient notamment le peptide de fusion. Cette protéine S induit la production d'anticorps neutralisants par le sujet infecté. Les RBD interagissent avec le principal récepteur du virus qui est l'ACE2. L'ORF1a code les protéines 1 à 11 et l'ORF1b celles de 12 à 16 (**Chen et al., 2020c; Jungreis et al., 2020**). Six gènes codant des protéines accessoires sont présents entre les gènes des protéines de structure (**figure 2**) (**Khailany et al., 2020**).

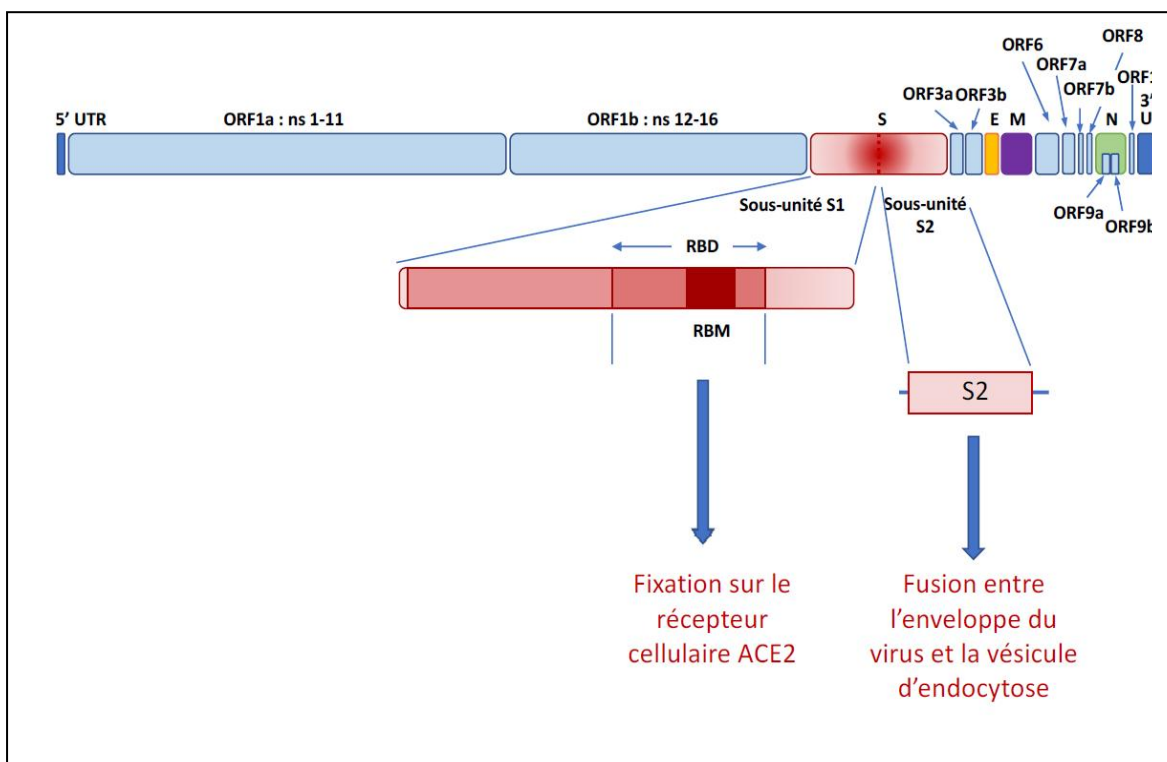


Figure 2 : Structure du génome (Haute Autorité de Santé, 2020).

UTR : untranslated region, région non traduite, **ORF** : open reading frame, cadre de lecture ouvert, ns : non structural, **S** : glycoprotéine d'enveloppe S, spike, **E** : protéine d'enveloppe, **M** : protéine de membrane, **N** : protéine de nucléocapside, **RBD** : receptor binding domain, domaine de liaison au récepteur, **RBM** : receptor binding motif, motif de liaison au récepteur.

I.4. Principales cibles et cellules hôtes

L'entrée du virus dans la cellule se fait généralement par un mécanisme de fusion membranaire ou d'endocytose, médiée par des récepteurs présents à la surface de la cellule. Dans le cas du SARS-CoV-2, le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) constitue la principale voie d'entrée du virus (**Couvreur et Louvard, 2021**).

L'ACE2 est largement exprimé sur les cellules épithéliales alvéolaires (AEC), la trachée, les bronches, les glandes séreuses bronchiques, les monocytes et les macrophages alvéolaires. De plus, en tant que molécule de surface, elle se concentre sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et des veines, ainsi que des tissus cardiaques, rénaux et digestifs, les cellules nerveuses cérébrales et les cellules immunitaires du corps (**Zarandi et al., 2021**).

Il existe d'autres récepteurs tels que la sérine-protéase TMPRSS2, très exprimée par les cellules endothéliales de tractus respiratoire et digestif, elle semble aussi jouer un rôle important comme co-récepteur du virus (**Couvreur et Louvard, 2021**).

I.5. Cycle virale

Le SARS-CoV-2 se lie, via la protéine S, au récepteur ACE2 exprimé à la surface des cellules-cibles, et pénètre ensuite par endocytose ou par fusion directe à la membrane plasmique. La sérine-protéase TMPRSS2 est également impliquée dans l'étape d'entrée du virus, en permettant l'amorçage de la protéine S. Après libération de l'ARN génomique dans le cytoplasme, celui-ci est traduit en polyprotéines 1a et 1ab qui vont être clivées par des protéases virales, permettant de générer les protéines non-structurales, qui forment le complexe ARN réplicase/transcriptase (réplicase). L'ARN génomique à polarité positive (+) est alors transcrit en ARN viral complémentaire à polarité négative (-), qui sert de matrice à la synthèse d'ARN génomique et subgénomiques. Au cours de la transcription, 7 à 9 ARN subgénomiques sont produits, incluant ceux des protéines structurales. L'ARN génomique et les protéines structurales vont alors s'assembler dans le réticulum endoplasmique. Les virus néoformés sont alors transportés via des vésicules de transport vers l'appareil de Golgi puis vers la surface cellulaire, où ils sont libérés (**figure 3**) (**Lelièvre et al., 2020**).

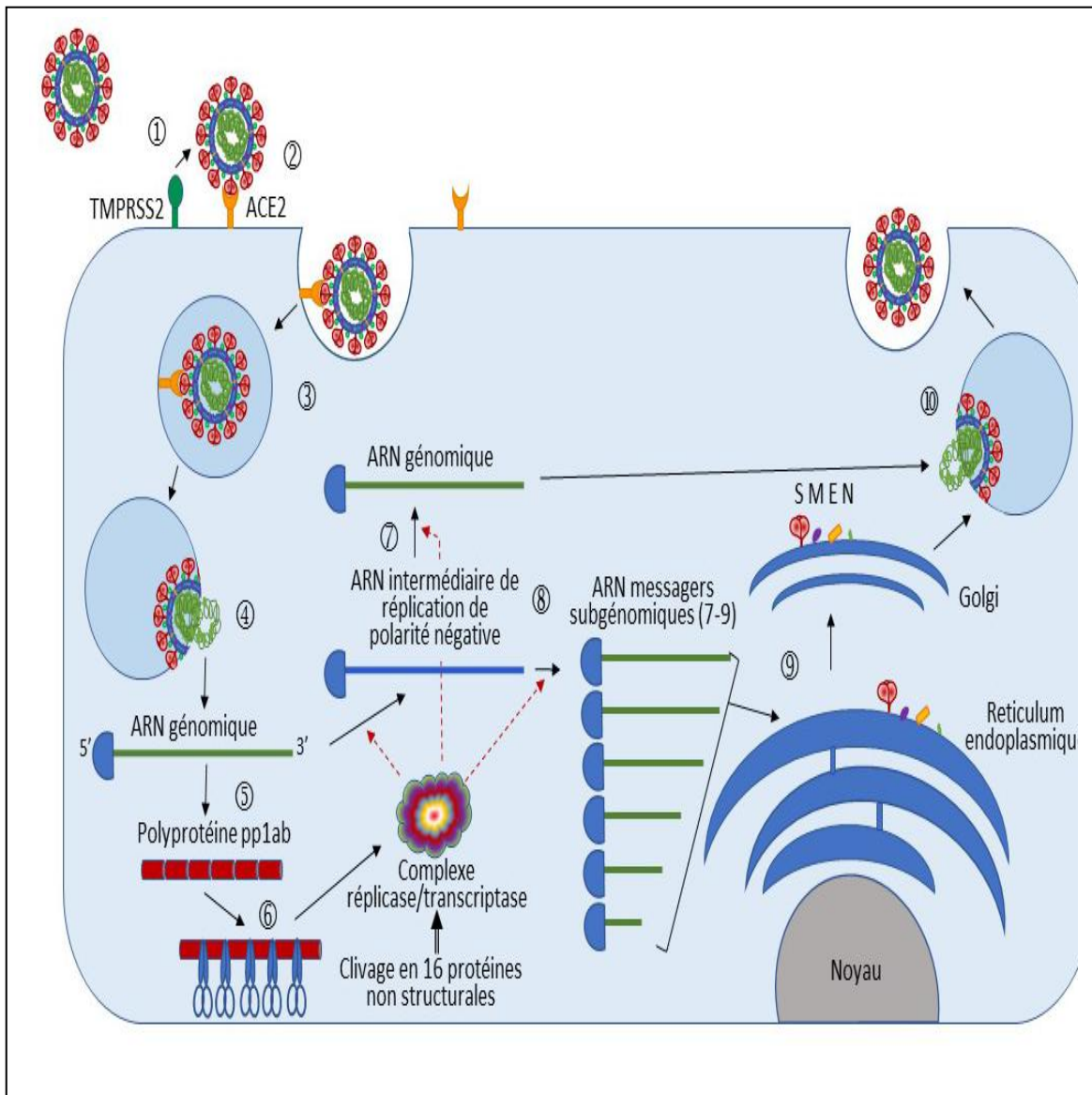


Figure 3: Cycle virale (Haute Autorité de Santé, 2020).

1. Activation de la protéine S par clivage par la protéase sérine 2transmembranaire TMPRSS2 cellulaire en sous unités S1 et S2, 2. Fixation de S1 sur le récepteur ACE2 via la région RBD .S2 facilite la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale, 3. Entrée du virion par endocytose, 4. Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose. Décapsidation et libération de l'ARN génomique, 5. Traduction des ORF1a et 1b en polyprotéines pp1ab, 6. Clivage de la pp1ab en 16 protéines non structurales NSP1 à NSP16 par une protéase virale et formation du complexe ARN réplacase/transcriptase, 7. Réplication de l'ARN génomique viral de polarité positive grâce à l'ARN polymérase ARN dépendante avec passage intermédiaire de réplication de polarité négative, 8. Synthèse des ARN subgénomiques messagers à partir de l'ARN intermédiaire de réplication, 9. Traduction des ARN subgénomiques messagers en protéines de structure, 10. Maturation et assemblage des nouveaux virions à partir des génomes et des protéines néoformées dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Sortie de nouveaux virions de la cellule par exocytose.

I.6. Pathogénie

Les résultats pathologiques d'un COVID-19 sévère ont montré des dommages alvéolaires diffus bilatéraux pulmonaires avec des exsudats fibromyxoïdes cellulaires. Les poumons ont montré une formation de matériaux hyalines, évocateur d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (**Ding et al., 2003**). Une sécrétion massive de mucus a été trouvée dans les cas de décès avec COVID-19 (**Liu et al., 2020**). Une stéatose microvasculaire modérée et une légère activité lobulaire et portale ont été observées dans les échantillons de biopsie hépatique (**Xu et al., 2020**).

Le matériel génétique du SARS-CoV-2 a été identifié dans le liquide céphalo-rachidien, indiquant que le SARS-CoV-2 peut attaquer directement le système nerveux central, ce qui contribue à plusieurs dommages neurologiques (**Giacomelli et al., 2020; Ryan, 2020 ;Xiang et al., 2020**). Des complications cardiovasculaires telles qu'un infarctus aigu du myocarde, des événements thromboemboliques veineux, une myocardite et une insuffisance cardiaque peuvent également survenir chez les patients atteints de COVID-19 (**Long et al., 2020 ; Zhu et al., 2020a**). Le dysfonctionnement intestinal entraîne des modifications des microbes intestinaux, (**Villapol, 2020**) ce qui peut augmenter le risque de colite et d'autres symptômes gastro-intestinaux (**Mackett et Keevil, 2020**).

Il a été rapporté que le SARS-CoV-2 a des effets néfastes sur la fonction rénale et provoque des signes / symptômes de lésions rénales aiguës (**Kissling et al., 2020**), induisant la survenue d'un dysfonctionnement endothélial, d'une lésion tubulaire et d'une protéinurie importante (**Fanelli et al., 2020**).

La pathogénicité potentielle du SARS-CoV-2 sur les tissus testiculaires a également été proposée par les cliniciens, ce qui implique des problèmes de fertilité chez les jeunes patients (**Fan et al., 2021**).

I.7. Origine et mode de transmission

Les chauves-souris sont le réservoir d'une grande variété de coronavirus, et ont été suspectés comme hôte naturel pour le SARS-CoV2. Le SARS-CoV-2 peut provenir de chauves-souris ou d'autres hôtes intermédiaires inconnus. Le contact direct avec les animaux hôtes intermédiaires était soupçonné d'être la principale voie de transmission du SARS-CoV-2 (**Guo et al., 2019**). La transmission interhumaine du SARS-CoV-2 se produit principalement entre les membres de la famille, y compris les parents et les amis qui ont été en contact avec des patients ou des porteurs d'incubation.

CHAPITRE I : SARS_CoV_2

Les caractéristiques physiopathologiques et le mécanisme de propagation du SARS-CoV-2 restent incertains. Il est principalement transmis par inhalation car les cellules épithéliales pulmonaires sont la principale cible du virus (**Islam et al., 2020; Read et al., 2020**).

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte) (**Van Doremalen et al., 2020**).

Il est prouvé que le virus SARS-CoV-2 pourrait être transmis par voie fécale-orale, et pas seulement par la toux et les éternuements (**Liu et al., 2020**). L'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés (**Wolfel et al., 2020 ; Zheng et al., 2020**), dans les urines reste à ce jour très peu décrit (**Zheng et al. 2020**).

La transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés (**Chen et al., 2020a; Dong et al., 2020**).

I.8. Symptomatologie

La pathogenèse de l'infection par le SARS-CoV-2 se manifeste par des symptômes bénins à une insuffisance respiratoire sévère (**Mehta et al., 2020 ; Wang et al., 2020**). Il semble que tous les âges de la population soient sensibles à l'infection, et l'âge médian de l'infection est d'environ 50 ans (**Wu et McGoogan, 2020 ; Chen et al 2020b**). Cependant, les manifestations cliniques diffèrent avec l'âge. En général, les hommes plus âgés (> 60 ans) souffrant de comorbidités sont plus susceptibles de développer une maladie respiratoire grave nécessitant une hospitalisation ou même de mourir, alors que les jeunes et les enfants ne souffrent que de maladies bénignes (pneumonie légère) ou sont asymptomatiques (**Chen et al 2020a ; Guan et al., 2019 ; Huang et al., 2020 ; Lu et al., 2020 ; Wang et al., 2020 ; Wu et McGoogan, 2020 ; Wu et al., 2020a**). Lors de l'infection, les symptômes les plus courants sont la fièvre, la fatigue et la toux sèche (**Eastin et Eastin, 2020 ; Guo et al., 2020; Huang et al., 2020 ; Wang et al., 2020**). Les symptômes les moins courants sont la production d'expectorations, l'hémoptysie, la diarrhée, l'anorexie, les maux de tête, les maux de gorge, les douleurs thoraciques, les frissons, les nausées et les vomissements (**Guan et al., 2019 ; Wang et al., 2020**). Des troubles olfactifs et gustatifs ont également été signalés.

La grande majorité des personnes ont montré des signes après une période d'incubation de 1 à 14 jours (le plus souvent autour de 5 jours), et une dyspnée et une pneumonie se sont développées dans un délai de 8 jours après le début de la maladie (**Hun et al., 2020; McGoogan et Wu, 2020**).

I.9. Thérapeutique et essais en cours

Certains médicaments ont montré un effet thérapeutique contre l'infection COVID-19. Les médicaments les plus prometteurs et les plus disponibles en clinique sont la ribavirine et l'interféron (IFN), l'hydroxychloroquine, Azithromycine, Dexaméthasone, Méthylprednisolone et certains autres antiviraux (**AlKofahi et al., 2020 ; Asai et al., 2020**). La découverte d'un nouveau médicament ou d'un vaccin humain prendra environ 1 à 2 ans ou plus. Cependant, certains pays ont déjà commencé des efforts pour fabriquer un vaccin ou une chimioprophylaxie contre la maladie COVID-19 (**Choudhary et Sharma, 2020 ; Khan et al., 2020**). Cependant, il n'est toujours pas certain que ces médicaments aient un effet thérapeutique efficace (**Siddiqui et al., 2020**). La collaboration entre les scientifiques à l'échelle mondiale a permis de proposer pas moins de 308 vaccins-candidats, dont 16 sont actuellement en phase III (essai clinique d'efficacité) (**Peiffer et al., 2021**).

Les vaccins Pfizer-BioNTec, Moderna, Sinovac et Janssen ont reçu une autorisation d'utilisation d'urgence de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'Agence Européenne du Médicament (AEM). L'AEM a également accordé une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle pour le vaccin Oxford-Astra Zeneca (**Peiffer et al., 2021**).

Mais récemment, de nouvelles lignées du SARS-CoV-2 ont respectivement émergé au Royaume-Uni (dit «variante britannique»), en Afrique du Sud et au Brésil. Ces variantes représentent un nouveau défi pour les vaccins actuels avec des résultats préliminaires retrouvant des niveaux de réaction croisée variables selon la souche virale (**Fontanet et al., 2021**). La capacité des vaccins actuels à protéger contre l'infection due à ces variantes et aux futures variantes émergents reste incertaine (**Peiffer et al., 2021 ; Rapaka et al., 2021**). Par conséquent, il est nécessaire de découvrir des antiviraux puissants pour la protection et la gestion de l'infection par le COVID-19 chez l'homme (**Zhou et al., 2020b**). La création et la production de tels médicaments peuvent prendre plusieurs mois ou années, ce qui indique la nécessité de trouver des stratégies alternatives de traitement (**Boukhatem et Setzer, 2020**).

CHAPITRE I : SARS_CoV_2

Cela met en évidence le besoin urgent de recherches supplémentaires sur les composés à base de plantes pour évaluer l'efficacité grâce à des essais contrôlés (**Kapepula et al., 2020**). Divers pays explorent des produits phytochimiques obtenus à partir de plantes médicinales et d'herbes comme alternatives pour traiter les patients atteints de COVID-19 via des approches de phytothérapie (**Anand et al., 2021**). Les plantes représentent une source majeure de chimio-diversité sur la planète, et il est probable que certains composés végétaux sûrs et efficaces puissent être trouvés et pourraient aider à protéger les vies humaines de la dévastation du COVID-19 (**Xian et al., 2020**).

CHAPITRE II

II.1. *Artemisia alba*

II.1.1. Description de la plante

Artemisia herba alba, également connue sous le nom d'absinthe du désert (connue en arabe comme « chih » et en français comme « armoise blanche »), est une plante herbacée vivace qui appartient à la famille des Asteraceae, de couleur verdâtre-argent qui pousse de 20 à 40 cm de hauteur avec des tiges ligneuses, rigides, érigées, ramifiées et très feuillées (Mohamed et al., 2010). Les feuilles sont petites, sessiles, pubescentes et à aspect argenté (Quézel et al., 1962), divisées en languettes fines, blanches et laineuses. Les fleurs sont groupées en grappes à capitules très petites et ovoïdes de 1,5 à 3mm de diamètre de couleur jaune à rougeâtre (Bezza et al., 2010) (figure 4). La plante fleurit de septembre à décembre (Mohamed et al., 2010).



Figure 4 : Photographie de l'armoise blanche de la région de Biskra (Bezza et al., 2010).

II.1.2. Taxonomie

Règne : *Plantae*, Classe : *Magnoliopsida*, Sous-classe : *Asteridae*, Ordre : *Asterales*, Famille : *Asteraceae*, Genre : *Artemisia*, Espèce *Artemisia alba* (Boulos, 2002).

II.1.3. Distribution géographique

L'*Artemisia herba alba* est un arbuste nain aromatique qui pousse à l'état sauvage dans les zones arides et semi-arides (Mohamed et al., 2010). Il est une caractéristique des steppes et déserts du Moyen-Orient (Egypte, désert de Palestine et du Sinaï), de

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

l'Afrique du Nord (Tunisie, Maroc et Algérie), s'étendant jusqu'au nord-ouest de l'Himalaya (Mighri et al., 2010). Cette plante est abondante dans la péninsule ibérique et atteint le centre de l'Espagne s'étendant sur l'est, le sud-est et le sud (Salido et al., 2004).

II.1.4. Usage traditionnel

L'armoise blanche est une plante qui se caractérise par son arôme pénétrant agréable et fort, tandis que le goût est extrêmement amer. Elle est utilisée comme aromatisant dans le thé et le café (Fleisher et al., 2002).

Cette plante est largement utilisée en médecine traditionnelle pour traiter le diabète, la bronchite, la diarrhée, l'hypertension et les névralgies (Marrif et al., 1995 ; Tahraoui et al., 2007). Elle est également utilisée pour le traitement de l'aménorrhée, des ecchymoses, des maladies rhumatismales et des infections fongiques telles que teigne, tympanite et muguet (Mohamed et al., 2010).

II.1.5. Composition chimique

Dans les parties aériennes d'armoise blanche, on trouve principalement de l'huile essentielle, des lactones sesquiterpéniques et des flavonoïdes. En général, l'huile essentielle est en grande partie composée de monoterpénoïdes, principalement oxygénés, tels que le 1,8-cinéole, la chrysanthénone, le chrysanthénol (et son acétate), le α/β -thujones et le camphre comme composants majeurs.

Plusieurs types structurels des lactones sesquiterpéniques ont été trouvés dans les parties aériennes d'*Artemisia herba alba* : les eudesmanolides et les germacranolides semblent être les types de lactones les plus abondants chez cette espèce (Mohamed et al., 2010).

Les flavonoïdes détectés chez *Artemisia herba alba* présentent une grande variation structurelle, allant des glycosides de flavone et de flavonol à des flavonoïdes hautement méthylés plus inhabituels (Saleh et al., 1985 ; Saleh et al., 1987). Les principaux flavonoïdes isolés sont l'hispiduline, la cirsimarine (Salah et Jäger, 2005).

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

II.1.6. Activité pharmacologique

Selon plusieurs études ethnobotaniques et phytopharmacologiques, *Artemisia herba-alba* est révélé être un agent thérapeutique puissant utilisé dans le traitement de plusieurs maladies (tableau 2).

Tableau 2: Activité pharmacologique d'*Artemisia herba-alba*

Partie de plante utilisée	Activité pharmacologique	Références
parties aériennes	Anti spasmodique, Antibactérienne	(Yashphe et al.,1987)
	Anti virale	(daSilva et al.,2020)
	Nevralgique	(Salah etJäger,2005)
	Antidiabétiques, Anti hypertensive	(Eddouks et al.,2002)
	Immunomodulatrice	(Messaoudene et al.,2011)
	Anti malaria	(Hatimi et al.,2001)
	Anti-inflammatoire, antioxydante	(Eddine et al.,2016)
Feuilles	Activité antifongique	(Saleh et al.,2006)

Des études récentes indiquent maintenant les rôles passionnants de l'artémisia et de ses dérivés en tant que candidats médicaments potentiels contre le SARS-CoV-2 en raison de leurs puissantes propriétés antivirales et anti-inflammatoires (Asdadi et al., 2020 ; Belhaj et Zidane, 2021 ; Flouchi et Fikri-Benbrahim, 2020 ; Kshirsagar et al., 2021 ; Omar et al., 2020 ; Remali et Aizat, 2020 ; Sohail et al., 2021).

II.2. *Eucalyptus globulus*

II.2.1. Description de la plante

Eucalyptus globulus est une plante arbustive, appartenant à la famille des *Myrtacées*, elle est aromatique à feuilles persistantes de taille moyenne ; qui peut atteindre 70 m de hauteur et son diamètre peut être d'environ 4 à 7 pieds (Hayat et al.,2015). Leur

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

tronc comprend une écorce à la base foncée, dure, rugueuse et, en hauteur, lisse, grisâtre et porte des rameaux dressés (**Ghedira et al., 2008**).

Les Eucalyptus portent des feuilles glabres, cireuses, claires, ovales, opposées, courbées, aiguës à l'extrémité, coriaces. Elles peuvent atteindre 25 cm de long et de 2,5 à 5 cm de large. Les fleurs naissent à l'aisselle des feuilles (**Raho et al., 2017 ; Lobstein et al., 2018**), elles ont de nombreuses étamines duveteuses qui peuvent être blanches, crèmes, de couleur jaune, rose ou rouge (**Hayat et al., 2015**).

Les fruits ligneux sont de grosses capsules glauques prenant une forme d'un cône et une teinte marron à maturité, dure, anguleuse (**Goetz et Ghedira, 2012**), et mesurent de 1,5 à 2,5 cm de diamètre (**figure 5**). De nombreuses petites graines sont jetées par les valves qui s'ouvrent sur le dessus du fruit (**Lobstein et al., 2018 ; Raho et al., 2017**). Les eucalyptus sont connus pour leur capacité à coloniser des terrains nus ou dévastés à cause de leurs graines très nombreuses (**Fraival, 2005**).



Figure 5 : Photographie d *Eucalyptus globulus* (Boukhatem et al., 2018).

II.2.2. Taxonomie

Règne : *Plantae*, Classe : *Magnoliopsida*, Sous –Classe : *Rosidae* , Ordre : *Mytales*, Familles : *Mytacées*, Genre : *Eucalyptus*, Espèces : *Eucalyptus Globulus* (**Kumar et al., 2021**).

II.2.3. Distribution géographique

Eucalyptus globulus ou le gommier bleu de Tasmanie est originaire du sud-est d'Australie (Tasmanie et sud de Victoria). Les eucalyptus sont cultivés de nos jours dans quelques régions subtropicales, tropicales et sous de nombreux autres climats (**Pedrotti et al., 2019**). Son introduction en Algérie a été en 1854 (**Harkat-Madouri et al., 2015**).

II.2.4. Usage traditionnel

Traditionnellement, Les aborigènes australiens utilisaient les feuilles pour apaiser l'inconfort physique et émotionnel (**Hayat et al., 2015**). La médecine ayurvédique a ensuite adopté l'*Eucalyptus globulus* comme désinfectant et expectorant ; il était considéré comme antipyrétique, analgésique contre les céphalées, antispasmodique et béchique (**Ghedira et al., 2008**).

Les feuilles de *Eucalyptus globulus* sont utilisées par voie orale et par inhalation en cas de rhume et de nez bouché, Elles sont employées dans les affections des voies respiratoires telles que la tuberculose pulmonaire, l'asthme et est un excellent cicatrisant naturel des plaies, brûlures et leucorrhées, et pour leurs propriétés anti rhumatismale, stimulante et tonifiante et antioxydante (**Bey–Ould Si Said et Boulekbache-Makhlouf, 2014 ; Ita, 2020**).

II.2.5. Composition chimique

Cette plante est une riche source d'une variété de monoterpènes et sesquiterpènes, phénols aromatiques, oxydes, éthers, alcools, esters, aldéhydes et cétones (**tableau 3**) (**Broker et Kleinig, 2006**).

II.2.6. Activité pharmacologique

Un énorme nombre de recherches portant sur *Eucalyptus globulus* ont rapporté diverses caractéristiques pharmaceutiques et médicinales dues à la présence de différents composés phytochimiques et volatils, incluant les propriétés anti-inflammatoire, analgésique (**Luis et al., 2016 ; Raho et al., 2017**), antiseptique, astringente, déodorante, vermifuge, expectorante, diaphorétique, inhalante, insectifuge, rubéfiante, sédative, stimulante, suppurative (**Taur et al., 2010 ; Yun et al., 2000**), antimicrobienne, fongicide, herbicide (**Luis et al., 2016 ; Raho et al., 2017**), antipyrétique (**Cermelli et al., 2008**) et antivirale (**Hayat et al., 2015**).

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

Des recherches montrent que l'eucalyptol représente un potentiel de traitement pour agir comme inhibiteur de COVID-19 en raison de ses puissantes propriétés antivirales et anti-inflammatoires (Abbass, 2020 ; Asif et al., 2020 ; Belhaj et Zidane, 2021 ; Bhattacharya et al., 2021 ; Boone et al., 2020 ; Flouchi et Fikri-Benbrahim, 2020 ; Jahan et Ahmet, 2020 ; Sharma, 2020 ; Xian et al., 2020).

Tableau 3 : Composition chimique d'*Eucalyptus globulus* (Kesharwani et al., 2018).

Partiede la plante	Composition chimique		
	Huiles essentielles	Composés phénoliques	Autres
Feuilles	- 1,8 cinéole : 70à 85%. -Terpénoides	-endesmol, α -terpinéol, globulol, pinocarvèol, euglobal cital, myrténal...	Carvone pinocarvone verbénone acétate de Géranyl
Fruits	bornéol, cital, eudesmol fenchone p-menthane myrécène myrtenol α -terpinéol verbinone l'asparagine cystéine, glycine Ornithine thréonine.	Acide bétulinique acide auscaphic acidhydrobétulinique acide oléanolique, acide triméthylelladique acide méthyllagique acide méthylellafique acide ellagique acide gallique acide glutamique l'acide caproïque.	sitostérol stigmastérol, macrocarpol B macrocarpol Aacétyl-alpha-L- rhamnopyranoside.
Bois	Les composants majeurs : les stérols, les esters de stérols, les acides gras, les cétones de stéroïdes, les hydrocarbures et les triglycérides. Les composants mineurs : l'alcool gras, les mono- et diglycerides, les cires et les tocophérols.		

II.3. *Glycyrrhiza glabra* L

II.3.1. Description de la plante

Glycyrrhiza glabra L (Famille: *Fabaceae*) est une plante herbacée communément appelée réglisse, bois sucré (Shah et al., 2018). Elle est de 1 m de haut, et se compose de 9 à 17 folioles et de feuilles pennées de 7 à 15 cm de long, avec des fleurs bleues blanchâtre pâle à violettes d'une longueur allant de 0,8 à 1,2 cm. Les fruits sont des légumineuses ou des gousses, oblongues de 2–3 cm de long, contenant plusieurs graines à racines stolonifères (figure 6) (Kriker, 2013). Les rhizomes et les racines sont les parties médicinales les plus importantes de la réglisse (Sawant et al., 2016).

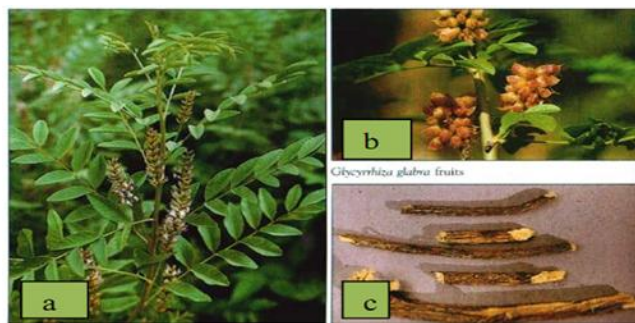


Figure 6 : Photographie de *Glycyrrhiza glabra*.(a) fleurs , (b) fruits,(c) racines (Dastagir et Rizvi, 2016).

II.3.2. Taxonomie

Règne : *Plantae*, Classe : *Magnoliopsida*, Sous-classe : *Rosidae* , Ordre : *Fabales*, Famille : *Fabaceae*, Genre : *Glycyrrhiza*, Espèce : *Glycyrrhiza glabra* L.(Batiha et al., 2020).

II.3.3. Distribution géographique

Glycyrrhiza glabra est originaire d'Eurasie, d'Asie centrale et du sud-ouest et de la région méditerranéenne (Hayashi et Sudo, 2009).

La réglisse pousse près d'une rivière ou d'un ruisseau dans un sol fertile, argileux ou sableux, où il y a de l'eau disponible pour que la plante s'épanouisse (Sawant et al., 2016).

II.3.4. Usage traditionnel

Traditionnellement, la réglisse traitait de nombreuses maladies, telles que l'asthme, l'amygdalite, le mal de gorge, l'hyperdipsie, les flatulences, l'épilepsie, la fièvre, la débilité sexuelle, la paralysie, la toux, les ulcères d'estomac, les brûlures d'estomac,

les coliques, les gonflements, les rhumatismes, les maladies de la peau, l'acidité, les leucorrhées, les saignements, les maladies hémorragiques et la jaunisse (**Batiha et al., 2020 ;Tewari et al., 2017**).

Elle est utilisée dans l'industrie de la confiserie, comme dans les boissons gazeuses, les bonbons et l'alcool, ainsi que dans l'industrie du tabac (**Batiha et al., 2020**).

II.3.5. Composition chimique

Les racines de *Glycyrrhiza glabra L* contiennent plusieurs composés actifs y compris les flavonoïdes, tels que le liquiritoside (liquiritine) et l'isoliquiritoside (isoliquiritine) (**Isbrucker et Burdock, 2006 ; Jain et al., 2013**), quatre constituants phénoliques (isoangustone A, semilicoisoflavone B, licoriphénone et 1-méthoxyficofolinol) et plusieurs composants volatils (pentanol, hexanol, ...) ont également été signalés.

La glycyrrhizine, un composé de saponine, ainsi que son acide glycyrrhétinique aglycone, sont les composants majoritaires de *Glycyrrhiza glabra L*. La glycyrrhizine peut être trouvée naturellement sous forme de sels de calcium et de potassium dans la racine de réglisse (**Biondi et al., 2003**).

Les infusions de réglisse crues contiennent des protéines, des graisses, des fibres, de la silice, des glucides, des minéraux (calcium, phosphore, sodium, potassium, zinc et cuivre) et des acides aminés, y compris la sérine, l'aspartique, la glycine, le glutamique, la thréonine, la valine, la proline, l'alanine, l'isoleucine, la tyrosine, la leucine, la lysine, la phénylalanine, et l'histidine (**Badr et al., 2013**).

II.3.6. Activité pharmacologique

La glycyrrhizine et l'acide glycyrrhizique ont montré une efficacité antivirale potentielle (**Hambire et Hambire, 2020**), y compris l'herpès simplex, Epstein-Barr, le cytomégalovirus humain, les hépatites A, B et C, la grippe, le VIH, varicelle-zona et coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (**Cinatl et al., 2003**).

Glycyrrhiza glabra L est utilisé comme médicament grâce à ses activités anticancéreuses, anti-ulcères, antidiabétiques, antioxydantes, antipaludiques, antifongiques, antibactériennes, immunostimulantes, antithrombotiques, anticonvulsivantes, anti-allergéniques et expectorantes (**Hambire et Hambire, 2020**).

Il a été prouvé que les racines ont un rôle bénéfique en tant qu'anti-dépresseur, hépatoprotecteur, hypotenseur, spasmolytique, activité de renforcement de la mémoire et propriété adoucissante (**Batiha et al., 2020**).

La glycyrrhizine est un agent prometteur contre le SARS-CoV-2 car son activité antivirale contre le SARS-CoV a déjà été confirmée. Il existe de nombreux mécanismes possibles par lesquels la glycyrrhizine agit contre les virus (Bailly et Vergoten, 2020 ; Boone et al., 2020 ; Chrzanowski et al., 2021 ; Diomedea et al., 2021 ; Maurya, 2020 ; Prasansuklab et al., 2020 ; Remali et Aizat, 2020 ; van de Sand et al., 2020_a ; van de Sand et al 2021_b ; Yonesi et Rezazadeh, 2020).

II.4. *Syzygium aromaticum*

II.4.1. Description de la plante

Syzygium aromaticum (synonyme : *Eugenia caryophyllata*) communément appelé clou de girofle, est un bouton floral séché appartenant à la famille des Myrtaceae (Batiha et al., 2019). C'est un arbre à feuilles persistantes qui peut atteindre une hauteur de trente ou quarante pieds de haut (Bhowmik et al., 2012), composé de feuilles et de bourgeons (Cortés-Rojas et al., 2014).

Les feuilles du clou de girofle ont une texture coriace et sont couverts de nombreuses petites dépressions (figure7). La partie du clou de girofle utilisé est le bouton floral (Bhowmik et al., 2012). La production de boutons floraux commence quatre ans après la plantation. Ensuite, ils sont collectés à la main ou à l'aide d'une phytohormone naturelle au stade de la préfloraison (Cortés-Rojas et al., 2014).



Figure 7 : Photographie de *Syzygium aromaticum*. A. feuilles, B. Boutons et fleurs ouvertes, C. boutons mûrs, D. Boutons séchés (Lim, 2012).

II.4.2. Taxonomie

Règne : *Plantae*, Classe : *Equisetopsida* , Sous-classe: *Magnoliidae*, Ordre : *Myrtales*, Famille: *Myrtaceae*, Genre : *Syzygium*, Espèce: *Syzygium aromaticum* (Bhowmik et al., 2012).

II.4.3. Distribution géographique

Le giroflier est fréquemment cultivé dans les zones côtières à des altitudes maximales de 200 m au-dessus du niveau de la mer.

Il est indigène aux îles Maluku en Indonésie mais qui a récemment été cultivé dans différents endroits du monde (Cortés-Rojas et al., 2014), il pousse aussi naturellement en Inde, aux Antilles, en Tanzanie, au Sri Lanka, au Brésil et au Madagascar (Bhowmik et al., 2012).

II.4.4. Usage traditionnel

Le clou de girofle est l'une des épices les plus précieuses utilisées depuis des siècles comme conservateur alimentaire et à de nombreuses fins médicinales (Sofia et al., 2007). Traditionnellement, les clous de girofle sont utilisés dans le traitement des vomissements, flatulence, nausée, troubles du foie, des intestins et de l'estomac, et comme stimulant des nerfs. En Asie tropicale, il a été démontré que le clou de girofle combat différents micro-organismes tels que la gale, le choléra, le paludisme et la tuberculose. De plus, en Amérique, le clou de girofle a été traditionnellement utilisé pour inhiber les agents pathogènes d'origine alimentaire pour traiter les virus, les vers, les candida et différentes infections bactériennes et protozoaires (Bhowmik et al., 2012).

L'huile essentielle de girofle est traditionnellement utilisée dans le traitement des brûlures et des plaies, et comme analgésique dans les soins dentaires ainsi que dans le traitement des infections dentaires (Batiha et al., 2019).

II.4.5. Composition chimique

Le clou de girofle a été documenté comme la principale source de molécules phénoliques comme les acides hydroxibenzoïques, les flavonoïdes (la quercétine et le kaempférol), les acides phénoliques (les acides férulique, caféique, ellagique et salicylique) les hydroxiphénylpropènes, les acides hydroxicinamiques et l'eugénol

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

(C₁₀H₁₂O₂) qui est la principale molécule bioactive et les dérivés de l'acide gallique comme les tanins hydrolysables (**Cortés-Rojas et al., 2014 ; Neveu et al., 2010; Shan et al., 2005**). Environ 72-90% de l'huile essentielle extraite du clou de girofle est l'eugénol, les autres ingrédients sont l'acétyl-eugénol, la bêta-caryophyllène, la vanilline, l'acide cratégolique, les tanins, l'acide gallotannique, le salicylate de méthyle, les flavonoïdes (comme l'eugénine, le kaempférol, la rhamnétine et l'eugénitine), et les triterpénoïdes (comme l'acide oléanolique) (**Bhowmik et al., 2012**).

II.4.6. Activité pharmacologique

L'huile de girofle a été étudiée et trouvée efficace comme antiseptique dans les maladies bucco-dentaires, des troubles allergiques, de l'asthme, de l'acné, de la toux, des maux de tête, des cicatrices et de la polyarthrite rhumatoïde, et elle a montré des effets antispasmodiques et acaricides (**Kim et al., 2003 ; Wongsawan et al., 2020**).

De plus, elle a montré des propriétés aphrodisiaques, antipyrétiques, apéritives, hypnotiques, anxiolytiques, antiémétiques, analgésiques, décongestionnantes, antimicrobiennes, antivirales, antiépileptiques, myorelaxantes, anti-inflammatoires et expectorantes ainsi qu'une influence médicinale contre les troubles trophiques (**Elwakeelet al., 2007 ; Han et Parker, 2017**).

Il a été rapporté que les huiles essentielles du clou de girofle augmentent la circulation sanguine et la température corporelle (**Cortés-Rojas et al., 2014**), et peut réduire le risque de sclérose artérielle, de troubles cardiovasculaires et d'autres maladies associées au stress oxydatif (**Pulikottil et Nath, 2015**).

D'un point de vue moléculaire, certaines études ont recommandé des phytocomposés extraits du clou de girofle tels que les flavonoïdes comme de nouveaux inhibiteurs du SARS-CoV-2 (**Belhaj et Zidane, 2021 ; Bhushan et al., 2021 ; Boone et al., 2020 ; Joshi et al., 2020 ; Majnooni et al., 2020 ; Pandey et al., 2020 ; Prasansuklab et al., 2020 ; Rehman et al., 2021 ; Sainhi et Sirohiya, 2020**).

II.5. *Thymus vulgaris*

II.5.1. Description de la plante

Thymus vulgaris est une plante aromatique à fleurs de la famille des Lamiacées communément appelée thym (**Rizwan, 2021**). Cette plante est un petit arbuste et

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

mesure environ 25 cm de haut. Les feuilles de cette plante mesurent de 6 à 12 mm de long, de forme ovale, parsemées de nombreuses glandes sécrétrice (**Hosseinzadeh et al., 2015**).

Les fleurs sont violet clair, à deux lèvres, de 5 mm de long avec un calice glandulaire velu, portées par des bractées en forme de feuille en verticilles lâches en grappes axillaires sur les rameaux ou en têtes terminales ovales ou arrondies (**figure 8**) (**Stahl-Biskup, 2002 ; Stahl-biskupetVenskutonis, 2012**). Ils fleurissent de juin à juillet (**Hosseinzadeh et al., 2015**).

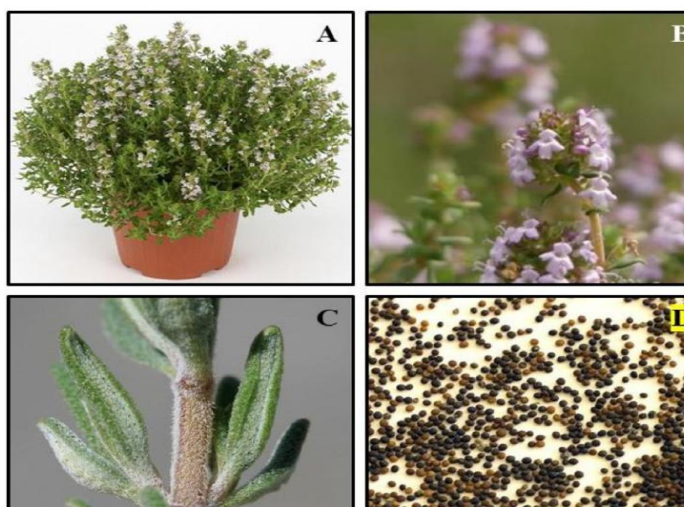


Figure 8 : Photographie de *Thymus vulgaris*. A. plante, B. fleurs, C. feuilles, D. graines (Patil et al., 2021).

II.5.2. Taxonomie

Regne : *Plantae*, Classe : *Magnoliopsida*, Sous-classe : *Asteridae*, Ordre : *Lamiales*
Famille : *Lamiacées*, Genre : *Thymus*, Espèce : *Thymus vulgaris* L. (**PrasanthReddy et al., 2014**).

II.5.3. Distribution géographique

La plante est indigène de la Méditerranée et des pays voisins, du Nord d'Afrique et certaines parties de l'Asie (**Almanea et al., 2019**) et à une répartition mondiale (**Hosseinzadeh et al., 2015**).

T. vulgaris est cultivé dans un endroit chaud et ensoleillé avec un sol bien drainé, il est généralement planté au printemps. Le thym est cultivé dans la plupart des pays européens, comme la France, l'Espagne, l'Italie, la Bulgarie et la Suisse (**Hosseinzadeh et al., 2015 ; PrasanthReddy et al., 2014**). Elle est aussi cultivé dans

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

plusieurs pays africains comme l’Egypte, le Maroc, l’Algérie, la Tunisie la Libye (Stahl-Biskup, 2002), Le Cameroun (Mbanjo et al., 2007), le Nigéria (Kayode et Ogunleye, 2021) et l’Afrique du Sud (Hosseinzadeh et al., 2015).

II.5.4. Usage traditionnel

Le thym a été utilisé pendant des siècles comme épice, drogue, parfum et insecticide. Dans les temps anciens, Le thym était utilisé par les Sumériens et les Egyptiens à diverses fins médicales pour sauver les gens de la mort, pour éloigner les animaux dangereux mais aussi pour donner au fromage sa saveur. De plus, a été utilisé sous forme de thé, pommade, teinture, sirop ou par inhalation de vapeur contre diverses affections telles que la plaque dentaire, les dermatophytes, les poisons, les maladies respiratoires (coqueluche, bronchite et asthme), les troubles intestinaux (Aygün et al., 2005 ; Basch et al., 2004 ; Satyal et al., 2016) et la dyspepsie (Hashim et Gamil, 1988).

II.5.5. Composition chimique

Les constituants phytochimiques du thym comprennent des composés phénoliques, des terpénoïdes surtout le thymol, l’eugénol, les saponines (figure 12) (Ekoh et al., 2014), les flavonoides (tableau4) (Patil et al., 2021). L’huile essentielle de thym a montré une forte teneur en monoterpènes oxygénés (56,53%) et des faibles teneurs en hydrocarbures monoterpènes (28,69 %), hydrocarbures sesquiterpéniques (5,04 %) et sesquiterpènes oxygénés (1,84 %) (Reddy et al., 2014).

II.5.6. Activité pharmacologique

Le thym possède une variété de propriétés pharmacologiques selon ses composants chimique ; qui affectent positivement la santé humaine (tableau 4).

Parmi les nombreux principes actifs des huiles essentielles, le carvacrol pourrait être un agent préventif ou adjuvant thérapeutique dans le traitement du SARS-CoV-2, qui est doté de puissantes propriétés anti-inflammatoires, antivirales et immunomodulatrices pour réduire la dureté et la progression de la maladie (Asif et al., 2020 ; Flouchi et Fikri-Benbrahim, 2020 ; Javed et al., 2020 ; Kowalczyk et al., 2020 ; Sardari et al., 2021).

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

Tableau 4 : Composés phytochimiques de *Thymus vulgaris* et leur importance pharmacologique.

Composés chimiques	Exemple	Activités biologiques	Références
Terpenoïdes	Thymol	antiseptique, antibactérienne, antifongique et antioxydante	(Javed et al., 2013).
	Carvacrol	antimicrobiennes, antithrombotiques, anti-inflammatoire, inhibitrice de l'acétylcholinestérase	
	Linalol	antivirale, anti-inflammatoire, antioxydante, anti-nociceptive et analgésique	
	Eugénol	neuro-protectrice, anticancéreuse, antibactérienne et anti-anaphylactique	
Composés phénoliques	Acide rosmarinique	Astringente, anti-allergique, anti-mutagène, anti-oxydante et anti-inflammatoire	(Patil et al., 2021).
	acide p-hydroxybenzoïque	Anticancéreuse, antimicrobienne, antivirale	
	Acide gentisique	Anticancéreuse, antioxydante, antimicrobienne, cardioprotectrice, anti-inflammatoire, analgésique, néphroprotectrice, hépatoprotectrice, neuroprotectrice, myorelaxante	
Flavonoïdes	Apigénine	Antidiabétique, anticancéreuse, antidépresseur, anti-insomnie, anti-amnésique, anti-alzheimer, antivirale	
	Lutéoline	Anti-alzheimer, anticancéreuse	
	Cirsimaritine	Antioxydante, anti-inflammatoire, antimicrobienne, antidiabétique, anticancéreuse, neuroprotectrice, cardioprotectrice, hépatoprotectrice	

II .6. *Zingiber officinale*

II.6.1. Description de la plante

Le gingembre (*Zingiber officinale*), appartient à la famille des Zingiberaceae et au genre Zingiber (Han et al., 2013).

Le gingembre est une plante tropicale herbacée vivace, se dressant sur une tige de 1,50 m en moyenne, mais pouvant atteindre 3 m de haut, la partie souterraine est le rhizome. Celui-ci se dresse dans un seul plan et est constitué de tubercules globuleux

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

ramifiés. La peau du rhizome est beige pâle et sa chair est jaune pâle juteuse, l'odeur est aromatique avec une saveur chaude et piquante. Les rhizomes sont récoltés après 9 à 10 mois (Gigon, 2012).

Les feuilles sont distiques étroites oblongues lancéolées. Les fleurs sont blanches et jaunes, ponctuées de rouge sur les lèvres, les bractées sont vertes et jaunes (figure 9) (Rehman et al., 2011).

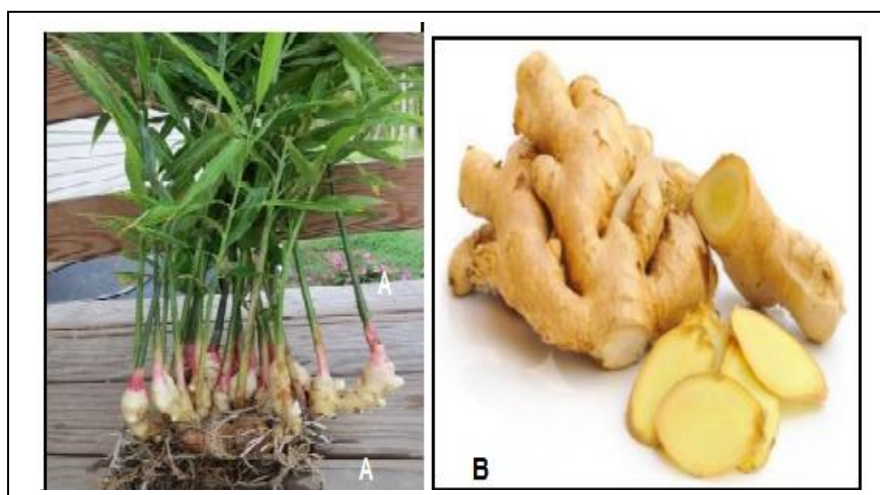


Figure 9 : Photographie de *Zingiber officinale*. A. plante, B. rhizomes (Ansari et al., 2021).

II.6.2. Taxonomie

Règne : *Plantae*, Classe : *Liliopsida*, Sous-classe : *Zingiberidae*, Ordre : *Zingiberales*, Famille : *Zingiberaceae*, Genre : *Zingiber*, Espèce : *Zingiber officinale* (Ansari et al., 2021).

II.6.3. Distribution géographique

Le gingembre pousse dans toute l'Asie du Sud-Est et la Chine. Il est également cultivé dans certains pays d'Afrique (Ali et al., 2008), en Autriche, au Japon et en Jamaïque (Sasidharan et Menon, 2010).

II.6.4. Usage traditionnel

Le rhizome de gingembre est largement consommé comme épice dans les aliments et les boissons en raison de sa saveur piquante (Govindarajan et Connell, 1983).

Le gingembre est aussi utilisé en médecine orientale traditionnelle depuis l'antiquité (> 2500 ans) pour traiter différentes maladies qui comprennent la polyarthrite rhumatoïde, les entorses, les douleurs musculaires, les maux de gorge, les nausées, la

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

constipation et l'indigestion, la fièvre, les maladies infectieuses et les helminthiases (Ali et al., 2008 ; O'Hara et al., 1998 ; Srinivasan, 2017 ; Tandon et Yadav, 2017).

II.6.5. Composition chimique

Le *Zingiber officinale* contient de nombreux lipides, cires, glucides, vitamines et minéraux, les rhizomes de gingembre contiennent une enzyme efficace connue sous le nom de zingibain (Connell et Sutherland, 1969). Ils contiennent 60–70% de glucides, 3–8% de fibres, 9% de protéines, 3–6% d'huile grasse et 2–3% d'huile volatile (Ali et al., 2008).

Le gingembre est riche en composants actifs, tels que les composés phénoliques et terpéniques. Les composés phénoliques du gingembre sont principalement des gingérols, des shogaols et des paradols (Puigserver et al., 1998).

Il existe également de nombreux autres composés phénoliques dans le gingembre, tels que la quercétine, la zingérone, la gingéronone-A et la 6-déshydrogingerdione.

De plus, il existe plusieurs composants terpéniques dans le gingembre, tels que le β -bisabolène, l' α -curcumène, le zingiberène, l' α -farnésène et le β -sesquiphellandrène, qui sont considérés comme les principaux constituants des huiles essentielles du gingembre (Mao et al., 2019 ; Prasad et Tyagi, 2015 ; Schadich et al., 2016 ; Yeh et al., 2014).

II.6.6. Activité pharmacologique

Le gingembre possède des activités antioxydante, anti-inflammatoire (O'Hara et al., 1998), antimicrobienne et anticancéreuse. De plus, de nombreuses études ont démontré que le gingembre possède le pouvoir de prévenir et de gérer plusieurs maladies, telles que les maladies neurodégénératives, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète sucré, les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et les troubles respiratoires (Zhukovets et Özcan, 2020).

Le gingembre s'est avéré être une puissante plante stimulant le système immunitaire avec des propriétés antivirales particulières (Srivastava et al., 2020).

Il a été prouvé par de nombreuses études que le gingembre et ses composés bioactifs ont montré une activité antivirale efficace contre le SARS-CoV-2 (Adhikari et al., 2021 ; Afrida et al., 2021 ; Belhaj et Zidane, 2021 ; Boone et al., 2020 ; Ghoran et al., 2021 ; Jahan et Ahmet, 2020 ; Majnooni et al., 2020 ; Mbadiko et al., 2020 ;

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

Merarchi et al., 2021 ; Pooladanda et al., 2020 ; Prasansuklab et al., 2020 ; Singh et al., 2021 ; Sohail et al., 2021).

II.7. Autres plantes médicinales

Il existe un bon nombre d'autres plantes médicinales ont produit des composés phytochimiques qui ont montré un potentiel thérapeutique contre COVID19, mentionnées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Quelques plantes medecinaleàactivité anti SARS-COV-2.

Nom de la plante (famille)	Pays d'origine	Constituants bioactifs	Activité pharmacologique	Référence
<i>Berberis vulgaris</i> L. (Berberidacées)	Europe, Afrique, États-Unis, Nouvelle-Zélande	Berbérine, berbamine, palmatine	Anticancéreuse, antioxydante, anti-inflammatoire, antidiabétique, troubles gastro-intestinaux, toux, acné, tonique Anti SARS-CoV-2	Rahimi-Madiseh et al., 2017). (Balkrishna et al., 2020).
<i>Phyllanthus amarus</i> Schum. & Thonn. (Euphorbiaceae)	Amérique, Afrique, Australie, Asie	Alcaloïdes, flavonoïdes, tanins, lignanes, stérols, triterpènes, huiles volatiles	Antioxydante, rhume, grippe, anti-infectieuse, antivirale, anticancéreuse, antidiabétique, ictère, antipaludique, troubles gastro-intestinaux, anti-inflammatoire, Anti SARS-CoV-2	(Meena et al., 2018). (Hiremath et al., 2021).
<i>Curcuma domestica</i> (Zingibéracées)	Asie, Chine	Curcumine	antioxydante, antipaludiques, antidiabétiques, anticancéreuses, anti-infectieuses Anti SARS-CoV-2	(Mimche et al., 2011). (Manoharan et al., 2020).

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

Tableau 5(suite) : Quelques plantes medecinaleàactivité anti SARS-COV-2.

Nom de la plante (famille)	Pays d'origine	Constituants bioactifs	Activité pharmacologique	Référence
<i>Chromolaenaodorata</i> (L.) (Compositae)	Europe France, Thaïlande, Chine	Polyphénols, tanins, saponines, stéroïdes, polyterpènes, alcaloïdes, flavonoïde	Cicatrisante, anti- inflammatoire, antidiarrhéique, antioxydante, analgésique, cytotoxique, antibactérienne Anti SARS-CoV-2	(Boudjeko et al., 2015). (Ademola et al., 2021).
<i>Arisaemajacquemontii</i> Blume (Araceae)	Afghanistan, Asie de l'Est, France	Phénols, flavonoïdes, alcaloïdes, saponines, tanins, stéroïdes, protéines, glucides, lipide	Activités cytotoxiques, antifongiques, antimicrobiennes, antioxydantes, anti- leishmaniennes, inhibition de la protéine kinase Anti SARS-CoV-2	(Tabassum et al., 2019). (Sen et al.,2021).
<i>Artemisiaannua</i> L. (Astéracées)	Chine, Asie, Amérique du Nord	Artémisinine, dihydroartémisi nine, artéméther, acide caféique, acide quinique, casticine, artésunate, isovitexine, acide rosmarinique	Paludisme, anti- inflammatoire, antioxydante, antibactérienne, hépatoprotectrice, antihistaminique, bronchite anti-VIH, anticancéreuse, hémorroïdes, troubles auto- immuns, Anti SARS-COV-2	(Suberu et al., 2013). (Haq et al., 2020).
<i>Carica papaye</i> Linn. (Carica cées)	Inde, Sri Lanka, Australie, Malaisie, Vietnam	Saponines, flavonoïdes, phénols, terpénoïdes, stéroïdes, alcaloïdes	Antidiabétique, anticancéreuse, antipyrétique, antipaludéenne, dengue, béribéri, asthme Anti SARS-CoV-2	(Agada et al., 2020). (Yang et al., 2020).

Chapitre II : Quelques plantes médicinales contre le COVID-19

Tableau 5 (suite) : Quelques plantes médicinales à activité anti SARS-COV-2.

Nom de la plante (famille)	Pays d'origine	Constituants bioactifs	Activité pharmacologique	Référence
<i>Azadirachta indica</i> (Méliacées)	Inde, Afrique, Australie, Moyen-Orient.	Nimbidine, nimbiniadiron e, azadiractines, salanine, vilasine, nimbinopolyphe nole, flavonoïdes, coumarines,	Anti-infectieuse, anti-inflammatoire, antioxydante, anti-ulcéreuse, anti-mutagène, anticancéreuse, antivirale Anti SARS-CoV-2	(Ahmad et al., 2016). (Roy et Bhattacharyya, 2020).
<i>Panax quinquefolius</i> (Araliacées)	États-Unis, Canada, Chine	Ginsénosides, protopanaxadiol, protopanaxatriol	Traiter la démence, les infections respiratoires et antidiabétique, anticancéreuse Anti SARS-CoV-2	(Mancuso et Santangelo, 2017). (Vuksan et al., 2000).
<i>Ficus aurantiaca</i> Griff (moracées)	Singapour	Triterpénoïdes, Coumarine	Maux de tête, plaies et maux de dents Anti SARS-CoV-2	(Li et al., 2016). (Alhazmi et al., 2021).
<i>Gymnema sylvestre</i> (Apocynacées)	Asie, Chine, Péninsule arabique, Afrique, Australie	Acides gymnémiques, triterpénoïdes, saponines, flavonoïdes, tanins, gymnémanol, gurmarine	Antidiabétique, anti-infectieuse, anti-asthmatique, anti-cancéreuse, anti-inflammatoire, anti-hypercholestérolémie, antivirale, maladies cardiovasculaires Anti SARS-CoV-2	(Khan et al., 2019). (Subramani et al., 2020).
<i>Actaea racemosa</i> (Ranunculacées)	Amérique, Géorgie, Missouri, Arkansas	Glycosides triterpéniques, 27-désoxyactine	Complément alimentaire, traitement et gestion des symptômes menstruels et ménopausiques Anti SARS-CoV-2	(Smith et al., 2013). (Rehan, 2021)
<i>Dendrobium nobile</i> (Orchidaceae)	Chine, Inde, Bangladesh, Assam, Népal, Bhoutan, Hawaï	Sesquiterpènes, les alcaloïdes	Antivirale, anticancéreuse, antimicrobienne, antioxydante, analgésique et antipyrétique Anti SARS-CoV-2	(Meitei et al., 2019).

CHAPITRE III

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

À l'heure actuelle, il n'existe aucune thérapie cliniquement approuvée pour le traitement du COVID-19 (Zhou et al., 2020b). Plusieurs découvertes ont révélé que les composés phytochimiques élaborés par les plantes tels que les polyphénols, les alcaloïdes et les terpénoïdes sont doués d'activités antivirales, antioxydantes et anti-inflammatoires et possèdent la capacité de supprimer l'infection par le SARS-CoV-2. Malheureusement, presque toutes les preuves actuelles se sont concentrées sur l'efficacité des composés phytoactifs *in silico*, et les principaux mécanismes anti SARS-CoV-2 restent non élucidés (Fakhri et al., 2021).

III.1. Les principales cibles thérapeutiques possibles des plantes médicinales pour le traitement de l'infection au COVID-19

Les principales stratégies thérapeutiques visent à cibler la machinerie cellulaire à chaque étape du cycle de vie du virus, depuis l'entrée et la réplication virales jusqu'à la libération des particules virales (Prasansuklab et al., 2020), ou ciblant les récepteurs viraux des cellules hôtes (Murugan et al., 2020). Les multiples mécanismes thérapeutiques potentiels, à la fois spécifiques et généraux, qui pourraient être capables de lutter contre l'infection par COVID-19 sont illustrés par la figure 10 (Prasansuklab et al., 2020).

III.1.1. Stratégies ciblant l'entrée virale

III.1.1.1. Modulation de l'interaction protéine S-ACE2

L'expression de la protéine ACE2 sur les surfaces des cellules épithéliales respiratoires est essentielle pour la pathogenèse du COVID-19 chez les individus exposés au virus (Abubakar et al., 2021). Il est évident que le complexe d'interaction protéine S-ACE2 est la cible la plus cruciale pour la recherche d'inhibiteurs appropriés pour inhiber l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte (figure 10) (Ashraf et al., 2020; Hamming et al., 2004).

III.1.1.2. Inhibition de la protéase transmembranaire (TMPRSS2)

Reconnue comme une sérine-protéase de type trypsine (TMPRSS2) hautement exprimée dans les cellules alvéolaires a été démontrée pour faciliter l'entrée virale par amorçage de la protéine S virale. L'inhibition de l'activité de TMPRSS2 pourrait empêcher l'infection de SARS-COV-2 (McKee et al., 2020). TMPRSS2 clive la protéine S du coronavirus pour produire des formes virales déverrouillées qui se lient à la surface de la cellule hôte,

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

améliorant ainsi l'entrée virale rapide (figure 10) (Bertram et al., 2012 ; Bertram et al., 2013).

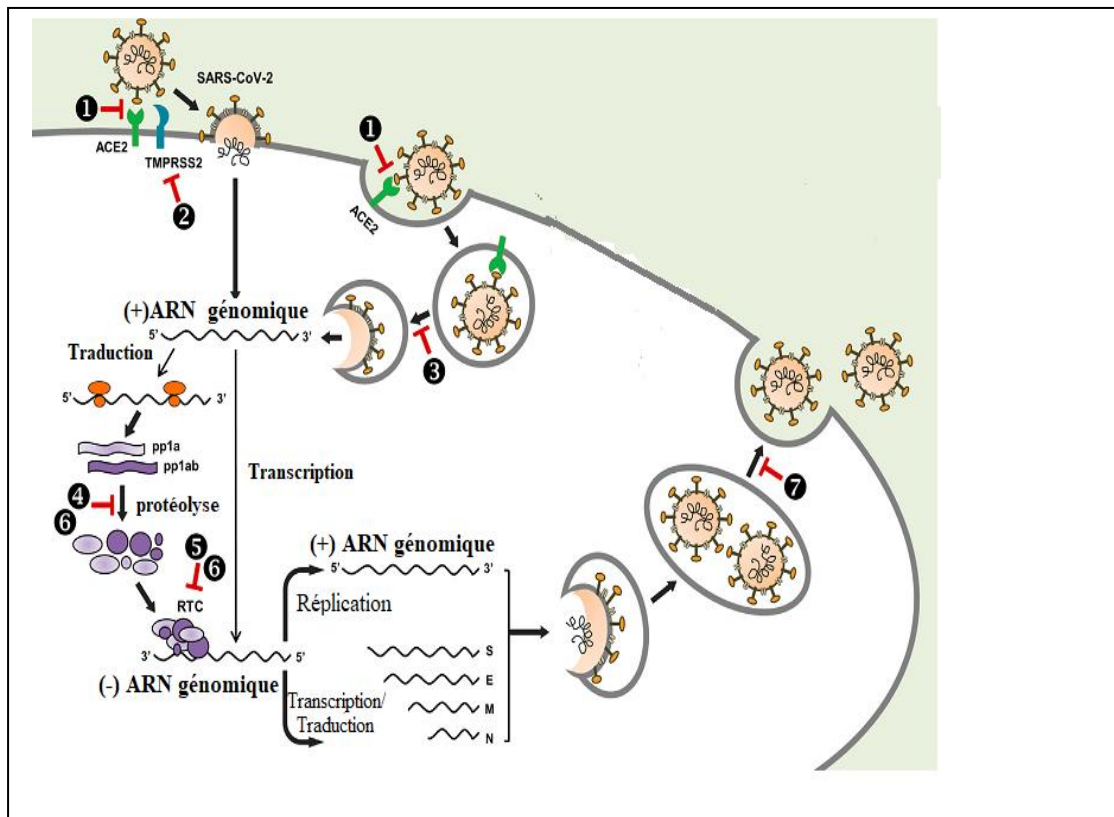


Figure10 : Illustration schématique des mécanismes thérapeutiques potentiels dans l'infection COVID-19. (1) Le blocage sélectif de la liaison protéine S-ACE2, (2) de l'activité Protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2), (3) et des protéines associées à la voie endocyttaire telles que la clathrine, la H^+ -ATPase de type vacuolaire (V-ATPase) et la cathepsine L, (4) empêche l'internalisation du virus dans la cellule. La multiplication virale peut être bloquée par l'inhibition directe de l'activité protéolytique de deux protéases virales, $3CL^{pro}$ et PL^{pro} , (5) et l'activité répliquative des complexes de réplication-transcription (RTC) viraux, par exemple la RdRp (ARN polymérase RNA-dépendent) et l'hélicase, (6) ou l'inhibition indirecte de l'enzyme en augmentant la concentration de zinc (Zn^{2+}) intracellulaire. (7) L'inactivation de l'expression et de l'activité des canaux ioniques de la viroporine 3a supprime la libération de particules virales par les cellules infectées (Prasansuklab et al., 2020).

III.1.1.3. Régulation de la machinerie endocyttaire

L'endocytose médiée par la clathrine a été reconnue comme la principale voie d'entrée cellulaire pour SARS-CoV-2, en impliquant la liaison de la protéine S virale à la molécule du récepteur ACE2 de l'hôte (Inoue et al., 2007). Après endocytose dans la cellule cible, la particule virale subit le clivage de la protéine S médié par une cystéine-protéase (cathepsine L) pH-dépendante à un pH endolysosomal acide (3,0-6,5), ce qui déclenche finalement la fusion membranaire entre le virus et l'endosome, suivi par la libération du matériel génétique viral dans le cytoplasme. Par conséquent, le ciblage des

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

protéines associées à la voie endocyttaire est considéré comme l'une des stratégies prometteuses pour inhiber l'entrée du SARS-CoV-2 (**figure 10**) (**Yang et Shen, 2020**).

III.1.2. Stratégies ciblant la réplication virale

III.1.2.1. Inhibition de la protéase principale (M^{pro})

La protéase principale (M^{pro}), encore appelée 3CL^{pro} (protéase de type 3Chymotrypsine), est une enzyme protéolytique qui joue un rôle important dans la réplication du génome des coronavirus. Elle est responsable du clivage des polyprotéines en protéines structuraux et non structuraux, qui sont vitaux pour la réplication et l'empaquetage d'une nouvelle génération de virus (**Zhao et al., 2013**). La M-protéase semble être une cible antivirale potentielle en raison de son rôle principal dans l'auto-développement et le développement consécutif des polyprotéines (**figure 10**) (**Chen et al., 2006**).

III.1.2.2. Inhibition de la protéase de type papaine (PL^{pro})

Semblable à M^{pro}, la fonction de PL^{pro} est essentielle pour la réplication du coronavirus en générant le complexe de réplication-transcription RTC par action protéolytique sur la polyprotéine virale (**Morse et al., 2020**). Les fonctions importantes de 3CL^{pro} et PL^{pro} dans le cycle de vie du virus en font des cibles clés pour le développement de traitements anti-SARS (**figure 10**) (**Báez-Santos et al., 2015; Sulea et al., 2005 ; Xian et al., 2020**).

III.1.2.3. Utilisation de l'ion zinc (Zn²⁺)

Le zinc est un micronutriment essentiel requis pour divers processus métaboliques cellulaires, non seulement dans l'immunité humaine, mais aussi dans la réplication de nombreux virus (**Read et al., 2019**). Bien que l'ion zinc agisse comme cofacteur pour plusieurs enzymes virales importantes telles que RdRp, M^{pro} (3CL^{pro}) et PL^{pro}, il est intéressant de noter que sa concentration intracellulaire élevée inhibe les activités enzymatiques d'une variété de virus à ARN, notamment SARS-CoV (**Kaushik et al., 2017 ; Read et al., 2019 ; Te Velhuis et al., 2010**), conduisant ainsi à une diminution ultérieure de la production de nouveaux virions. À ce jour, plusieurs chercheurs ont suggéré l'utilisation de l'ionophore Zn²⁺, une molécule qui stimule l'importation cellulaire de Zn²⁺ comme une option possible pour le traitement du COVID-19 (**figure 10**) (**Rahman et Iddid, 2021**).

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

III.1.2.4. Ciblage des protéines N

La protéine N est la seule protéine structurelle associée aux RTC. Elle se lie à l'ARNg et est essentielle pour l'incorporation du matériel génétique du virus. De plus, elle est le composant majeur du complexe ribonucléoprotéique situé dans les noyaux du virion, et joue donc également un rôle architectural essentiel dans l'organisation structurale des particules virales à travers un réseau d'interactions avec l'ARNg, la protéine M et d'autres molécules de la protéine N. Pour les CoV, la protéine N encapside principalement le génome viral mais joue également un rôle important dans la réplication virale, l'assemblage et la libération des particules virales (Aboagye et al., 2018 ; Cong et al., 2017). En raison de son rôle central dans l'incorporation du matériel génétique du virus, il a été reconnu comme une cible importante pour divers composés antiviraux (figure 10) (Xian et al., 2020).

III.1.2.5. Ciblage de l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp)

La RdRp, également appelée répliquase d'ARN, est une protéase importante qui catalyse la réplication de l'ARN à partir d'une matrice d'ARN. C'est une protéine essentielle codée dans les génomes de tous les virus contenant de l'ARN sans stade ADN. Les RdRps, présents dans une grande variété de virus à ARN, sont impliqués dans la réplication du génome, la synthèse de l'ARNm et la recombinaison de l'ARN. Elles sont essentielles à la survie des virus (Ganeshpurkar et al., 2019) et servent par conséquent d'une excellente cible antivirale contre le SARS-CoV-2 (figure 10) (Lung et al., 2020; Xian et al., 2020).

III.1.3. Stratégies ciblant la libération virale

III.1.3.1. Viroporine 3a

Les viroporines sont de petites protéines accessoires codées par des virus, formant des pores avec une activité de canal ionique, et qui sont connues pour jouer un rôle essentiel dans la médiation de plusieurs processus dans le cycle de vie de nombreux virus, y compris les coronavirus (Sze et Tan, 2015). Les fonctions de la viroporine 3a sont fortement impliquées dans la régulation du bourgeonnement viral et de la libération des particules virales à partir des cellules infectées (Lu et al., 2006). Fait intéressant, Cette protéine a été trouvée unique au SARS-CoV et au SARS-CoV-2 (Yu et al., 2004), donc elle peut être

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

une cible thérapeutique importante pour lutter contre COVID-19 (figure 10) (Prasansuklab et al., 2020).

III.1.4. Autres cibles

En plus de cibler les protéines S, 3CL^{pro}, PL^{pro} et RdRp, les produits naturels peuvent également cibler d'autres protéines pour exercer leurs activités anti-CoV telles que la protéine kinase C (Hoever et al., 2005 ; XU et al., 1993), l'ATPase (Yu et al., 2012) et l'hélicase virale essentielle à la réplication et la prolifération virales (Jang et al., 2020).

III.2. Mécanismes d'action possibles des métabolites secondaires des plantes médicinales contre COVID -19

III.2.1. Mécanismes d'action possibles des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont l'une des plus grandes classes des substances naturelles que l'on trouve principalement plusieurs familles de plantes (Yang et Stöckigt, 2010). De nombreuses études récentes ont montré que les alcaloïdes interagissent avec les protéines structurales du coronavirus comme la protéine S et la nucléocapside à la surface du virus, ainsi qu'avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 dans la membrane cellulaire qui, à son tour, inhibe les enzymes impliquées dans la réplication du coronavirus, telles que RdRp et M^{pro} (figure 11) (Maurya et al., 2020 ; Pandeya et al., 2020 ; Wink, 2020).

Quelques exemples d'alcaloïdes et leurs mécanismes anti-SARS-CoV-2 obtenus à partir d'études *in vitro* et *in silico* sont résumés dans le tableau 6.

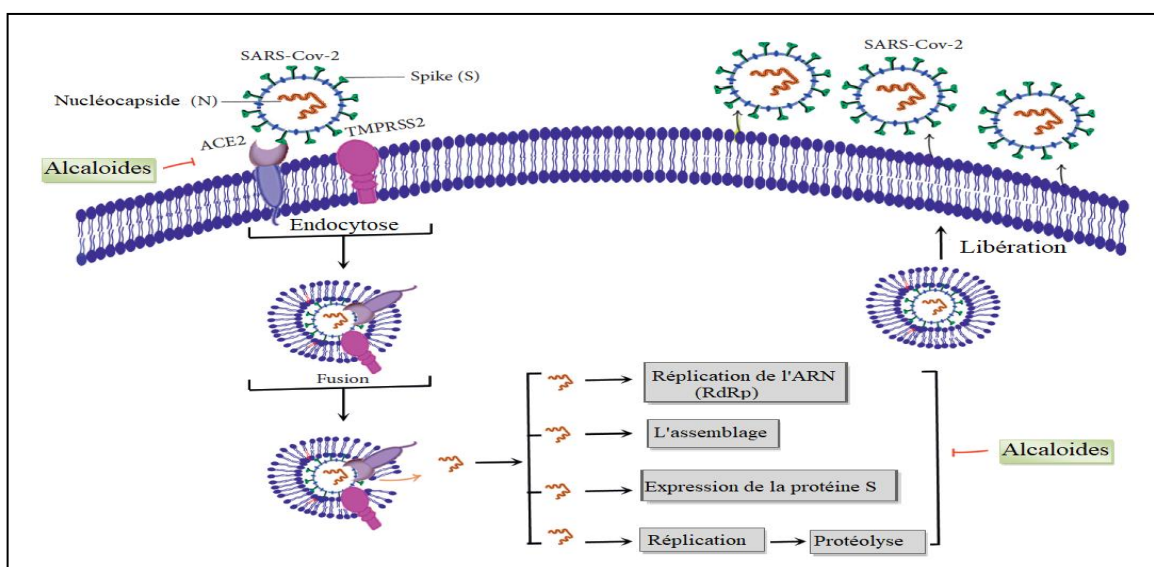


Figure 11 : Cibles majeures des alcaloïdes dans la lutte contre le SRAS-COV-2 (Majnooni et al., 2021).

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

Tableau 6 : les mécanismes anti SARS-CoV-2 possibles des alcaloïdes obtenus à partir d'études *in vitro* et *in silico*.

Alcaloïde	Mécanismes d'action	Type d'étude	Référence
Berbamine	Blocage des protéines E et de la transition calcique	<i>In vitro</i>	(Xia et al., 2021)
Cépharanthine	Blocage de l'expression des protéines S et N, inhibition de la RdRp		(Ruan et al., 2021)
Connessine	Inhibition de la M ^{pro} (3CL ^{pro})		(Shen et al., 2019)
Emétine			(Hassan, 2020)
Harmine			(Shen et al., 2019)
Asperlicine C	Inhibition de la M ^{pro} (3CL ^{pro}) bloquage de l'ACE2	<i>In silico</i>	(Joshi et al., 2021)
10-Hydroxyusambarensine	Inhibition de la M ^{pro} (3CL ^{pro})		(Gyebi et al 2021)
Alloyohimbine			(Kar et al., 2020)
Amaranthine			(Qamaret al., 2020)
Asparagamine A			(Gurung et al., 2020)
Anisotine			(Ghosh et al., 2021)
6-acétyldihydrochérythrine			Inhibition de la RdRp
Allocriptopine			
Adlumidine	Inhibition de TMPRSS2		(Vivek-Ananth et al., 2020)
Berbérine	Inhibition de la M ^{pro} , bloquage de l'ACE2		(Chowdhury, 2020) (Maurya et al., 2020)
Caféine	Blocage de l'ACE2		Mohammadi et al., 2020)
Cryptomisrine	Inhibition de la M ^{pro} et la RdRp		(Borquaye et al., 2020)
Norquinadoline A	Inhibition de l'ACE2 et de la PL ^{pro}	(Ismail et al., 2021) (Quimque et al., 2020).	
Solanidine	Blocage de la protéine S, inhibition de la M ^{pro}	(Ubani et al., 2020)	

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

III.2.2. Mécanismes d'action possibles des composés phénoliques

Les composés phénoliques sont divisés en plusieurs catégories, comprenant les flavonoïdes, les acides phénoliques, les stilbènes, les catéchines, les tanins et les lignanes (Pietta et al., 2003). Ils ont un large spectre d'activité antivirale contre un groupe diversifié de virus (Utomo et al., 2020). Des études récentes *in silico* et *in vitro* prouvent le potentiel des composés phénoliques en tant qu'agents anti-SARS-CoV-2 (tableau 7). Les mécanismes d'action par lesquels ces composés phénoliques exercent leur activité potentielle contre le SARS-CoV-2 sont présentés dans la **figure 12**.

Les flavonoïdes sont un groupe majeur de composés phénoliques qui ont été intensivement étudiés pour leurs bioactivités bénéfiques pour la santé, telles que l'activité anti-inflammatoire (Maleki et al., 2019), antioxydante (Brunetti et al., 2013), antimicrobienne (Xie, et al., 2015), et antivirale (Kaul et al., 1985). Un grand nombre d'entre eux a montré un potentiel thérapeutique contre le COVID-19 (Ngwa et al., 2020). Ils peuvent inhiber l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule (Bhowmik et al., 2021) et peuvent donc être utilisés dans le traitement des patients atteints de COVID-19 (Colunga et al., 2020). Les mécanismes d'action anti SARS-CoV-2 possibles de quelques flavonoïdes sont mentionnés dans le **tableau 8**.

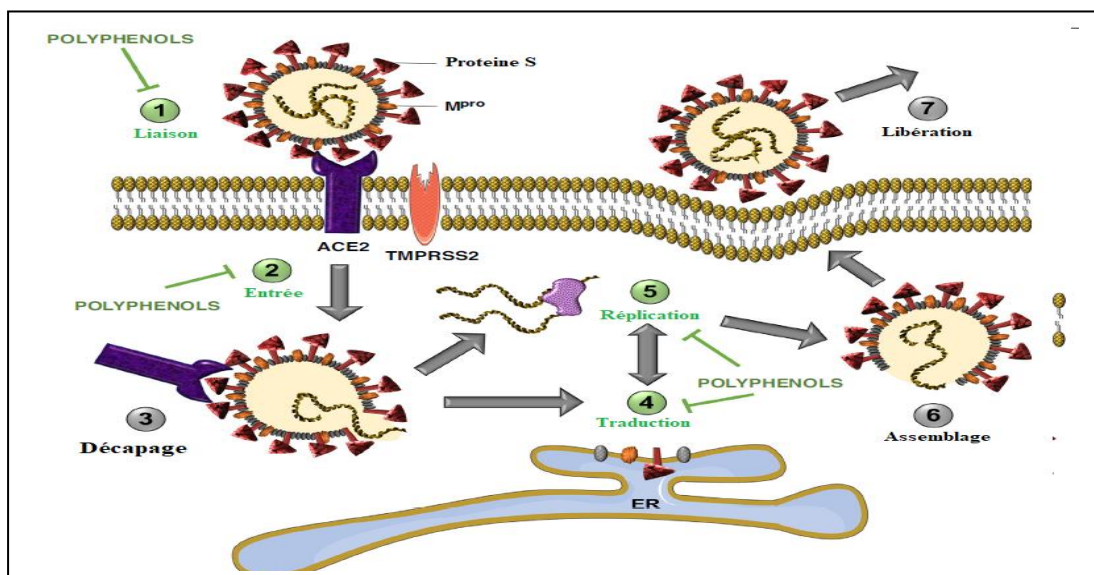


Figure 12 : Effet des composés phénoliques sur différentes étapes du cycle de vie du SARS-CoV-2. Les polyphénols (1) inhibent potentiellement la liaison de la protéine S du SARS-CoV-2 au récepteur de la cellule hôte, (2) empêchent l'entrée virale dans la cellule hôte, (3) le décapage, (4) inhibent la traduction, (5) et la réplication de l'ARN viral, traitement des protéines, (6) l'assemblage (Paraiso et al., 2020).

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

Tableau 7 : Quelques exemples de composés phénoliques et leurs mécanismes anti SARS-CoV-2 obtenus à partir d'études *in vitro* et *in silico*.

Mécanismes d'action	Exemples	Type d'étude	Référence
Bloquage de l'ACE2	Curcumine	<i>In silico</i>	(Maurya et al., 2020)
	Picéatannol		(Wahedi et al., 2021)
	Resvératrol		
Inhibition de la protéine S	Cinnamaldéhyde		(Kulkarni et al., 2020)
	Curcumine		(Maurya et al., 2020)
	Resvératrol		(Wahedi et al., 2021)
Bloquage de la RdRP	Gallate d'épigallocatechine		(Singh et al., 2020)
	Acide gallique		(El-Aziz et al., 2020)
	Resvératrol		
Inhibition de la M ^{pro} (3CL ^{pro})	Gallocatechine-3-gallate		(Ghosh et al., 2020)
	Dieckol	<i>In vitro</i>	(Park et al., 2013)

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

Tableau 8 : Les mécanismes d'action anti SARS-CoV-2 possibles de quelques flavonoïdes.

Mécanismes d'action	Flavonoïdes	Type d'étude	Référence	
Bloquage de l'ACE2	Baicalin	<i>In silico</i>	(Cheng et al., 2020)	
	Hespérétine		(Chen, 2020)	
	Kaempférol		(Pandey et al., 2020)	
	Naringénine		(Mughtaridi et al., 2020)	
	Quercétine		(Joshi et al., 2020)	
Inhibition de la protéine S	Fiséтин		(Pandey et al., 2020)	
	Isolophirachalcone A		(Parvez et al., 2020)	
	Théaflavine		(Maiti et Banerjee, 2021)	
Bloquage de la RdRP	Apigénine		<i>In vitro</i>	(Rameshkumar et al., 2021)
	Cyanidine			
	Delphinidine	(Singh et al., 2020)		
	Hespéridine			
	Myricétine			
Inhibition de la M ^{pro} (3CL ^{pro})	Fortunellin	<i>In vitro</i>	(Panagiotopoulos et al., 2020)	
	Hespéridine		(Adem et al., 2020)	
	Narcissin		(Owis et al., 2020)	
	Rutine		(Adem et al., 2020)	

III.2.3. Mécanismes d'action possibles des terpenoïdes

Les terpenoïdes tels que les monoterpènes et les sesquiterpènes sont la classe la plus abondante des métabolites secondaires des plantes (Majnooni et al., 2020). Une récente étude *in silico* a montré que certains terpenoïdes ont une action inhibitrice sur la M^{Pro} (Shaghghi, 2020) et PL^{pro} (Park et al., 2012) du SARS-CoV. Le mécanisme d'action anti-COVID-19 possible de quelques composés terpenoïques sont mentionnés dans le tableau 9 (Chakravarti et al., 2021).

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

Tableau 9 : Exemples de quelques molécules terpéniques et leurs mécanismes d'action possibles (issus d'études *in silico* et *in vitro*) (Chakravarti et al., 2021).

Métabolite	Classe	Type d'étude	Action possible	Référence
Thymoquinone	Monoterpène	<i>In silico</i>	Inhibition du cycle de vie viral à l'intérieur de l'hôte, inhibition de 3CL ^{pro}	(Shaghghi, 2020)
Bilobalide	Sesquiterpène			
Citral	Monoterpène			
Menthol	Monoterpène			
Ginkgolide A	Diterpène			
Celastrol	Quinone méthiditriterpène			<i>In silico</i>
Pristimerin				
Tingénone				
Iguestérin				
Tanishone	Abietanediterpène	<i>In vitro</i>	Inhibition du cycle de vie viral à l'intérieur de l'hôte, inhibition de 3CL ^{pro} , PL ^{pro}	(Park et al., 2012)
β-sesquiphellandrene	sesquiterpene	<i>In silico</i>	Inhibition de la protéine spike	(Kiran et al., 2020)
β-caryophyllène	sesquiterpène			
Squalène	triterpène			
Bétuline	triterpène			
Carvacrol	monoterpene			
Cyperene	Sesquiterpene			

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

Acide bétulinique	Triterpénoïdepentacyclique	<i>In silico</i>	Inhiber l'activité virale 3CL ^{pro}	(Wen et al., 2007)	
α -cadinol	Terpénoïdes				
Myrcène	Monoterpène	<i>In vitro</i>	Inhibiteur de croissance virale	(Fung et al., 2011)	
β -ocimène; 1,8-cinéole; α -pinène; β -pinène	Monoterpène			(Loizzo et al., 2008)	
Glycyrrhizine, acide glycyrrhétinique	Terpene acide			Inhibition de l'attachement viral et de sa pénétration	(Cinatl et al., 2003)
Ginsénoside	Saponine triterpénoïde			Inhibition de la machinerie endocyttaire	(Kang et al., 2018)
Myrténal	Monoterpène			Inhibition de la machinerie endocyttaire	(Martins et al., 2019)
Pulsatilla Saponine D	Saponine Triterpénoïde				(Wang et al., 2020)
β -thujaplicine (Hinokitiol)	Monoterpène			augmentation du niveau intracellulaire de Zn ²⁺	(Krenn et al., 2009)

III.2.3.1. Mécanismes d'action de la glycyrrhizine

Les propriétés phytothérapeutiques de *Glycyrrhizaglabra* sont principalement attribuées à la glycyrrhizine (un terpène) et à l'acide glycyrrhétinique. Les activités antivirales de la glycyrrhizine en général et spécifiquement pour le SARS-CoV, suggèrent son utilisation potentielle dans le traitement du COVID-19. En 2003, **Cinatl et al.** ont montré que la glycyrrhizine entrave l'internalisation du virus SARS-CoV-1. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas clair, il semble que la glycyrrhizine soit un composé multi-cibles,

Chapitre III : Mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

interagissant avec divers processus viraux et cellulaires importants pour l'internalisation et la réplication viraux (figure 13) (Bailly et al Vergoten, 2020).

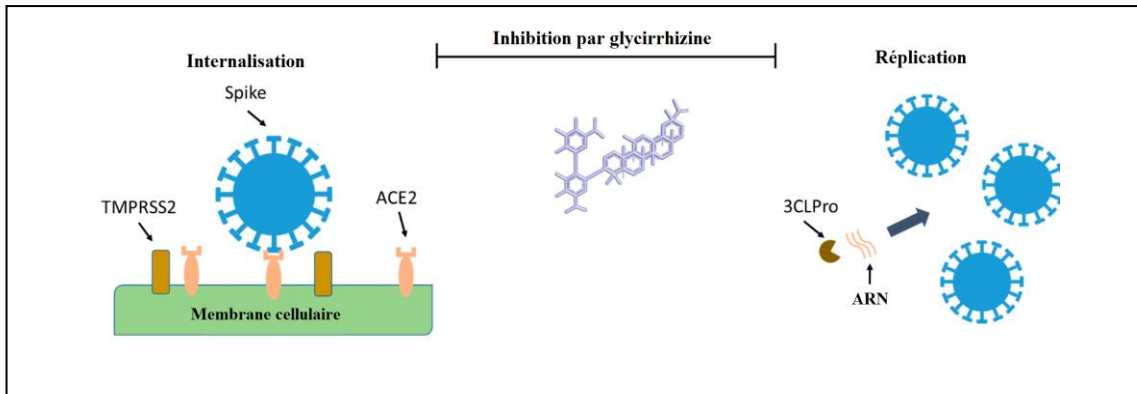


Figure 13 : Les effets possibles de la glycyrrhizine sur l'internalisation et la réplication du virus SARS-CoV-2 dans la cellule hôte (Diomedea et al., 2021).

III.2.3.2. Mécanismes d'action du carvacrol

Le carvacrol a reçu une attention particulière en raison de sa liaison spécifique avec M^{pro} (Kumar et al., 2020). Dans une autre étude récente, le carvacrol a été signalé comme inhibant l'activité de l'ACE2 bloquant ainsi l'entrée du SRAS-CoV-2 à la cellule hôte (figure14) (Abdelli et al., 2020). Ces deux études démontrent le potentiel du carvacrol sur la machinerie virale ainsi que l'entrée du virus et sa réplication dans les cellules hôtes. De plus, Kulkarni et al. (2020) ont rapporté que le carvacrol, ont le potentiel d'inhiber la liaison de la glycoprotéine de pointe virale (S) à la cellule hôte.

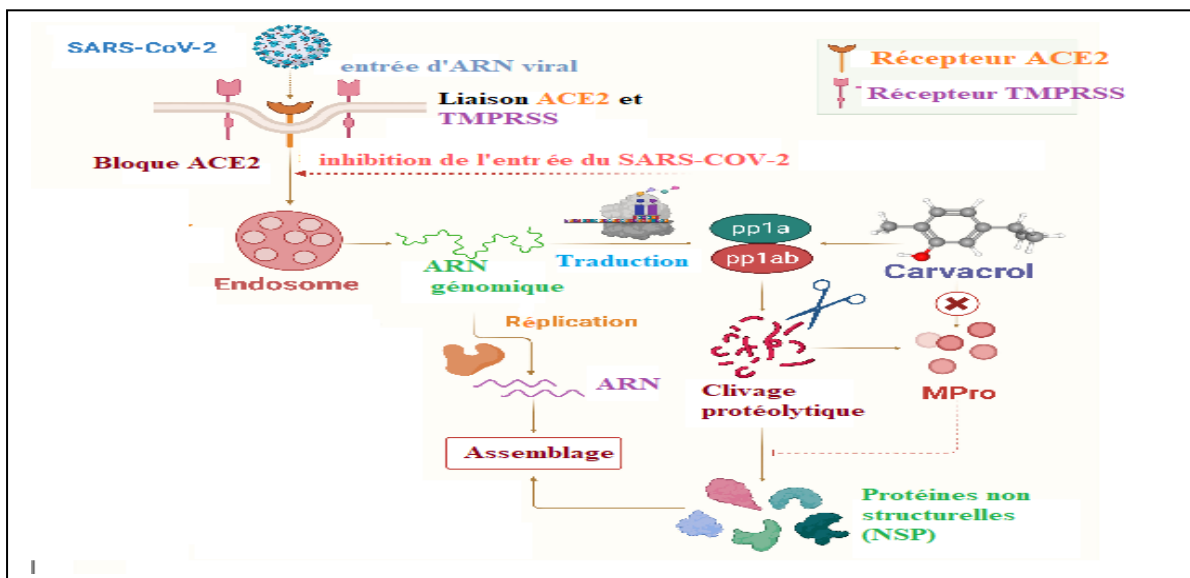


Figure 14 : Mécanismes possibles du carvacrol sur le COVID-19 (Javed, et al., 2020).

Conclusion

L'infection au COVID-19 a présenté une grave menace pour la santé et l'économie mondiale. Avec seulement un nombre limité de médicaments antiviraux et de vaccins disponibles et des taux de mutation rapides des virus entraînant l'émergence de nouvelles souches, l'identification de remèdes naturels pour lutter contre les infections virales est un besoin urgent non satisfait.

Notre étude présente un aperçu de l'état actuel des connaissances sur les effets de diverses classes de composés phytochimiques telles que les alcaloïdes, les composés phénoliques et les terpenoïdes. Ces composés naturels sont capables d'inhiber l'infection et pourraient attaquer le virus à différents stades, car ils sont capables de bloquer ses protéines essentielles au cycle de vie telles que le récepteur cellulaire ACE2, les protéinases de type papaïne ou de type chymotrypsine, et peuvent par conséquent être utilisés comme candidats-médicaments dans la lutte contre la pandémie de COVID-19.

Il y a un manque de recherches adéquates sur le développement des agents anti SARS-CoV-2 à partir des produits naturels ; cette étude peut guider les chercheurs à cibler les plantes médicinales chargées de précieux métabolites secondaires aux propriétés antivirales.

Références

A

- Abbass, H. S. (2020). Eucalyptus essential oil ; an off-label use to protect the world from COVID-19 : Review –bases hypothesis. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, 5(4), 57-60.
- Abdelli, I., Hassani, F., Bekkel Brikci, S., and Ghalem, S. (2021). In silico study the inhibition of angiotensin converting enzyme 2 receptor of COVID-19 by *Ammoides verticillata* components harvested from Western Algeria. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3263-3276.
- Aboagye, J. O., Yew, C. W., Ng, O. W., Monteil, V. M., Mirazimi, A., and Tan, Y. J. (2018). Overexpression of the nucleocapsid protein of Middle East respiratory syndrome coronavirus up-regulates CXCL10. *Bioscience reports*, 38(5).
- Abubakar, M. B., Usman, D., Batiha, G. E. S., Cruz-Martins, N., Malami, I., Ibrahim, K. G., and Imam, M. U. (2021). Natural products modulating Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) as potential COVID-19 therapies. *Frontiers in Pharmacology*, 12.
- Ademola, Y. B. M., Akorede, Q. J., Odutola, S. O., and Akorede, K. M. (2021). Traditional Healing Methods: Focus on the Medicinal Plants Against Coronavirus (Covid-19) Infection. *Journal of Diseases and Medicinal Plants*, 7(1), 6-13.
- Adem, S., Eyupoglu, V., Sarfraz, I., Rasul, A., and Ali, M. (2020). Identification of potent COVID-19 main protease (Mpro) inhibitors from natural polyphenols: an in silico strategy unveils a hope against corona. *Preprints*, 202003.0333.v1.
- Adhikari, B., Marasini, B. P., Rayamajhee, B., Bhattarai, B. R., Lamichhane, G., Khadayat, K., and Parajuli, N. (2021). Potential roles of medicinal plants for the treatment of viral diseases focusing on COVID-19: A review. *Phytotherapy Research*, 35(3), 1298-1312.
- Afrida, I. R., Fatchiyah, F., Widodo, N., Amin, M., and Djati, M. S. (2021). Shogaol, Bisdemethoxycurcumin, and Curcuminoid: Potential Zingiber Compounds Against COVID-19. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 12869-12876.
- Agada, R., Usman, W. A., Shehu, S., and Thagariki, D. (2020). In vitro and in vivo inhibitory effects of *Carica papaya* seed on α -amylase and α -glucosidase enzymes. *Heliyon*, 6(3), e03618.
- Agrahari, R., Mohanty, S., Vishwakarma, K., Nayak, SK, Samantaray, D., et Mohapatra, S. (2021). Mise à jour de la vision sur COVID-19: Structure, immuno-pathogénèse, traitement et évaluation de l'innocuité. *Sensors International*, 2, 100073.
- Ahmad, W., Jantan, I., and Bukhari, S. N. (2016). *Tinospora crispa* (L.) Hook. f. and Thomson: a review of its ethnobotanical, phytochemical, and pharmacological aspects. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 59.

- Alhazmi, H. A., Najmi, A., Javed, S. A., Sultana, S., Al Bratty, M., Makeen, H. A. and Khalid, A. (2021). Medicinal plants and isolated molecules demonstrating immunomodulation activity as potential alternative therapies for viral diseases including COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 12.
- Ali, B. H., Blunden, G., Tanira, M. O., and Nemmar, A. (2008). Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 409-420.
- AlKofahi, M., Jacobson, P., Boulware, D. R., Matas, A., Kandaswamy, R., Jaber, M. M., and Nicol, M. R. (2020). Finding the dose for hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19: the desperate search for effectiveness. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 108(4), 766-769.
- Almanea, A., Abd El-Aziz, G. S., and Ahmed, M. M. M. (2019). The potential gastrointestinal health benefits of *Thymus vulgaris* essential oil: A review. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 12(04), 1793-1799.
- Anand, A. V., Balamuralikrishnan, B., Kaviya, M., Bharathi, K., Parithathvi, A., Arun, M., and Dhama, K. (2021). Medicinal Plants, Phytochemicals, and Herbs to Combat Viral Pathogens Including SARS-CoV-2. *Molecules*, 26(6), 1775.
- Anand, K., Palm, G. J., Mesters, J. R., Siddell, S. G., Ziebuhr, J., and Hilgenfeld, R. (2002). Structure of coronavirus main proteinase reveals combination of a chymotrypsin fold with an extra α -helical domain. *The European Molecular Biology Organization journal*, 21(13), 3213-3224.
- Ansari, F. R., Chodhary, K. A., and Ahad, M. (2021). A review on ginger (*Zingiber officinale* Rosc) with unani perspective and modern pharmacology. *Journal of Medicinal Plants*, 9(3), 101-104.
- Asai, A., Konno, M., Ozaki, M., Otsuka, C., Vecchione, A., Arai, T., and Ishii, H. (2020). COVID-19 drug discovery using intensive approaches. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2839.
- Asdadi, A., Handouch, A., Gharby, S., and Hassani, L. M. I. (2020). Chemical characterization of essential oil of *Artemisia herba-alba* asso and his possible potential against covid-19. *Journal of Analytical Sciences and Applied Biotechnology*, 2(2), 2-2.
- Ashour, M., Wink, M., and Gershenzon, J. (2010). Biochemistry of terpenoids: monoterpenes, sesquiterpenes and diterpenes. *Annual plant reviews volume 40: biochemistry of plant secondary metabolism*, 258-303.
- Ashraf, U. M., Abokor, A. A., Edwards, J. M., Waigi, E. W., Royfman, R. S., Hasan, S. A. M., and Koch, L. G. (2021). SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiological Genomics*, 53(2), 51-60.

Asif, M., Saleem, M., Saadullah, M., Yaseen, H. S., and Al Zarzour, R. (2020). COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties. *Inflammopharmacology*, 1-9.

Aygun, O., Aslantas, O., and Oner, S. (2005). A survey on the microbiological quality of Carra, a traditional Turkish cheese. *Journal of Food Engineering*, 66(3), 401-404.

B

Badr, S. E., Sakr, D. M., Mahfouz, S. A., and Abdelfattah, M. S. (2013). Licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.): Chemical composition and biological impacts. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 4(3), 606-621.

Báez-Santos, Y. M., John, S. E. S., and Mesecar, A. D. (2015). The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral research*, 115, 21-38.

Bailly, C., and Vergoten, G. (2020). Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome?. *Pharmacology and Therapeutics*, 214, 107618.

Balkrishna, A., Pokherl, S., Singh, J., and Varshney, A. (2020). Withanone from *Withania somnifera* may inhibit novel coronavirus (COVID-19) entry by disrupting interactions between viral S-protein receptor binding domain and host ACE2 receptor. *Drug Design, Development and Therapy*, 2021:15 1111–1133.

Banerjee, S., Mullick, H. I., Banerjee, J., and Ghosh, A. (2011). *Zingiber officinale*: ‘a natural gold’. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2, 283-94.

Basch, E., Ulbricht, C., Hammerness, P., Bevins, A., and Sollars, D. (2004). Thyme (*Thymus vulgaris* L.), thymol. *Journal of herbalpharmacotherapy*, 4(1), 49-67.

Batiha, G. E. S., Beshbishy, A. M., El-Mleeh, A., Abdel-Daim, M. M., and Devkota, H. P. (2020). Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules*, 10(3).

Batiha, G. E. S., Beshbishy, A. M., Tayebwa, D. S., Shaheen, H. M., Yokoyama, N., and Igarashi, I. (2019). Inhibitory effects of *Syzygium aromaticum* and *Camellia sinensis* methanolic extracts on the growth of *Babesia* and *Theileria* parasites. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 10(5), 949-958.

Belhaj, S., and Zidane, L. (2021). Medicinal plants used to boost immunity and decrease the intensity of infection caused by SARS-COV-2 in Morocco. *Ethnobotany Research and Applications*, 21, 1-17.

- Bertram, S., Dijkman, R., Habjan, M., Heurich, A., Gierer, S., Glowacka, I., and Pöhlmann, S. (2013). TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *Journal of Virology*, 87(11), 6150-6160.
- Bertram, S., Heurich, A., Lavender, H., Gierer, S., Danisch, S., Perin, P., and Soilleux, E. J. (2012). Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. *Public Library of Science*, 7(4), e35876.
- Bey–Ould Si Said, Z., and Boulekbache-Makhlouf, L. E. (2014). Activités Biologiques des huiles essentielles des feuilles et du fruit d'une plante médicinale *Eucalyptus globulus*.
- Bezza et al., 2010, Bezza, L., Mannarino, A., Fattarsi, K., Mikail, C., Abou, L., Hadji-Minaglou, F., and Kaloustian, J. (2010). Composition chimique de l'huile essentielle d'*Artemisia herba-alba* provenant de la région de Biskra (Algérie). *Phytothérapie*, 8(5), 277-281.
- Bhattacharya, R., Dev, K., and Sourirajan, A. (2021). Antiviral activity of bioactive phytochemicals against coronavirus: An update. *Journal of Virological Methods*, 114070.
- Bhowmik, D., Kumar, K. S., Yadav, A., Srivastava, S., Paswan, S., and Dutta, A. S. (2012). Recent trends in Indian traditional herbs *Syzygium aromaticum* and its health benefits. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(1), 13-22.
- Bhowmik, D., Nandi, R., Prakash, A., and Kumar, D. (2021). Evaluation of flavonoids as 2019-nCoV cell entry inhibitor through molecular docking and pharmacological analysis. *Heliyon*, 7(3), e06515.
- Bhushan, I., Sharma, M., Mehta, M., Badyal, S., Sharma, V., Sharma, I., ... and Sistla, S. (2021). Bioactive compounds and probiotics—a ray of hope in COVID-19 management. *Food Science and Human Wellness*, 10(2), 131-140.
- Biondi, D. M., Rocco, C., and Ruberto, G. (2003). New Dihydrostilbene Derivatives from the Leaves of *Glycyrrhiza glabra* and Evaluation of Their Antioxidant Activity. *Journal of natural products*, 66(4), 477-480.
- Boone, H. A., Medunjanin, D., and Sijerčić, A. (2020). Review on potential of phytotherapeutics in fight against COVID-19. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 5, 481-491.
- Borquaye, L. S., Gasu, E. N., Ampomah, G. B., Kyei, L. K., Amah, M. A., Mensah, C. N., and Aboagye, C. I. (2020). Alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta* as potential inhibitors of SARS-CoV-2 viral proteins: an in silico study. *BioMed Research International*, 2020.
- Boudjeko, T., Megnekou, R., Woguia, A. L., Kegne, F. M., Ngomoyogoli, J. E. K., Tchoum, C. D. N., and Koum, O. (2015). Antioxidant and immunomodulatory properties of polysaccharides from *Allanblackia floribunda* Oliv stem bark and *Chromolaena odorata* (L.) King and HE Robins leaves. *BMC Research Notes*, 8(1), 1-9.

Boukhatem, M. N., Ferhat, M. A., Kameli, A., and Mekarnia, M. (2018). Eucalyptus globulus (Labill.): un arbre à essence aux mille vertus. *Phytothérapie*, 16 S1 (2018) S203-S214.

Boukhatem, M. N., and Setzer, W. N. (2020). Aromatic herbs, medicinal plant-derived essential oils, and phytochemical extracts as potential therapies for coronaviruses: future perspectives. *Plants*, 9(6), 800.

Boulos, L. (2002). Flora of Egypt, vol. III. Cairo: Al-Hadara Publishing, 1.

Broker, M. I. H., and Kleinig, D. A. (2006). Field Guide to Eucalyptus vol. 1 South-eastern Australia.

Bruneton, J. (1995). *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants*. Lavoisier publishing.

Brunetti, C., Di Ferdinando, M., Fini, A., Pollastri, S., and Tattini, M. (2013). Flavonoids as antioxidants and developmental regulators: relative significance in plants and humans. *International journal of molecular sciences*, 14(2), 3540-3555.

C

Cermelli, C., Fabio, A., Fabio, G., and Quaglio, P. (2008). Effect of eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses. *Current microbiology*, 56(1), 89-92.

Chakravarti, R., Singh, R., Ghosh, A., Dey, D., Sharma, P., Velayutham, R., and Ghosh, D. (2021). A review on potential of natural products in the management of COVID-19. *Royal Society of Chemistry Advances*, 11(27), 16711-16735.

Cheng, L., Zheng, W., Li, M., Huang, J., Bao, S., Xu, Q., and Ma, Z. (2020). Citrus fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and potential targeting ACE2. *medicine and pharmacology*. 202002.0313.v1

Chen, H. (2020). Du Q. Potential Natural Compounds for Preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV). *Infection*.

Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., et Zhang, Y. (2020a). Caractéristiques cliniques et potentiel de transmission verticale intra-utérine de l'infection au COVID-19 chez neuf femmes enceintes: un examen rétrospectif des dossiers médicaux. *La Lancette*, 395 (10226), 809-815.

Chen, H., Wei, P., Huang, C., Tan, L., Liu, Y., and Lai, L. (2006). Only one protomer is active in the dimer of SARS 3C-like proteinase. *Journal of Biological Chemistry*, 281(20), 13894-13898.

- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., and Zhang, L. (2020b). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513.
- Chen, WH, Hotez, PJ et Bottazzi, ME (2020c). Potentiel de développement d'une protéine recombinante du domaine de liaison au récepteur SRAS-CoV (RBD) en tant que vaccin humain hétérologue contre la maladie infectieuse à coronavirus (COVID) -19. *Vaccins Humains et Immunothérapies*, 16 (6), 1239-1242.
- Choudhary, R., and Sharma, A. K. (2020). Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes and New Infections*, 100684.
- Chowdhury, P. (2020). In silico investigation of phytoconstituents from Indian medicinal herb 'Tinospora cordifolia (giloy)' against SARS-CoV-2 (COVID-19) by molecular dynamics approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-18.
- Chrzanowski, J., Chrzanowska, A., and Graboń, W. (2021). Glycyrrhizin: An old weapon against a novel coronavirus. *Phytotherapy Research*, 35(2), 629-636.
- Chuchawankul, S., and Tencomnao, T. (2020). Anti-COVID-19 drug candidates: a review on potential biological activities of natural products in the management of new coronavirus infection. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*.
- Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., Rabenau, H., and Doerr, H. W. (2003). Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *The Lancet*, 361(9374), 2045-2046.
- Colunga Biancatelli, R. M. L., Berrill, M., Catravas, J. D., and Marik, P. E. (2020). Quercetin and vitamin C: an experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, 11, 1451.
- Cong, Y., Kriegenburg, F., De Haan, C. A., and Reggiori, F. (2017). Coronavirus nucleocapsid proteins assemble constitutively in high molecular oligomers. *Scientific Reports*, 7(1), 1-10.
- Connell, D. W., and Sutherland, M. D. (1969). A re-examination of gingerol, shogaol, and zingerone, the pungent principles of ginger (*Zingiberofficinale* Roscoe). *Australian Journal of Chemistry*, 22(5), 1033-1043.
- Couvreur, P., and Louvard, D. (2021). COVID-19 and drugs: pathophysiology and therapeutic approaches. *Comptes Rendus. Biologies*, 1-16.
- Cortés-Rojas, D. F., de Souza, C. R. F., and Oliveira, W. P. (2014). Clove (*Syzygium aromaticum*): a precious spice. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(2), 90-96.

D

Da Silva, J. K. R., Figueiredo, P. L. B., Byler, K. G., and Setzer, W. N. (2020). Essential oils as antiviral agents, potential of essential oils to treat sars-cov-2 infection: An in-silico investigation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3426.

Dastagir, G., and Rizvi, M. A. (2016). Glycyrrhizaglabra L.(Licorice). *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(5).

Dauqan, EM, and Abdullah, A. (2017). Valeurs médicinales et fonctionnelles de l'herbe de thym (Thymus vulgaris L.). *Journal of Applied Biology and Biotechnology* , 5 (2), 17-22.

Ding, Y., Wang, H., Shen, H., Li, Z., Geng, J., Han, H., et Yao, K. (2003). La pathologie clinique du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS): un rapport de Chine. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 200 (3), 282-289.

Diomede, L., Beeg, M., Gamba, A., Fumagalli, O., Gobbi, M., and Salmona, M. (2021). Can Antiviral Activity of Licorice Help Fight COVID-19 Infection?. *Biomolecules*, 11(6), 855.

Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., and Yang, J. (2020). Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *Journal of the American Medical Association*, 323(18), 1846-1848.

E

Eastin, C. et Eastin, T. (2020). Caractéristiques cliniques de la maladie à coronavirus 2019 en Chine: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. N Engl J Med. 28 février 2020 [En ligne avant impression. *Le Journal of Emergency Medicine* , 58 (4), 711.

Eddine, L. S., Redha, O. M., and Ladjel, S. (2016). Influence of solvent extraction on phenolic content, antioxidant and anti-inflammatory activities of aerial parts extract from Algerian Artemisia Herbaalba. *Journal of Pharmacy Research*, 10, 58-64.

Eddouks, M., Maghrani, M., Lemhadri, A., Ouahidi, M. L., and Jouad, H. (2002). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *Journal of Ethnopharmacology*, 82(2-3), 97-103.

Ekoh, SN, Akubugwo, EI, Ude, VC et Edwin, N. (2014). Effet anti-hyperglycémiant et anti-hyperlipidémique des épices (Thymus vulgaris, Murrayakoenigii, Ocimumgratissimum et Piper guineense) chez le rat diabétique induit par l'alloxane. *International Journal of Biosciences*, 4 (2), 179-87.

El-Aziz, N. M. A., Shehata, M. G., Awad, O. M. E., and El-Sohaimy, S. A. (2020). Inhibition of COVID-19 RNA-dependent RNA polymerase by natural bioactive compounds: molecular docking analysis. *Research square*, (1).

Elwakeel, H. A., Moneim, H. A., Farid, M., and Gohar, A. A. (2007). Clove oil cream: a new effective treatment for chronic anal fissure. *Colorectal Disease*, 9(6), 549-552.

F

Fakhri, S., Nouri, Z., Moradi, S. Z., Akkol, E. K., Piri, S., Sobarzo-Sánchez, E., and Echeverría, J. (2021). Targeting Multiple Signal Transduction Pathways of SARS-CoV-2: Approaches to COVID-19 Therapeutic Candidates. *Molecules*, 26(10), 2917.

Fan, C., Lu, W., Li, K., Ding, Y., et Wang, J. (2021). L'expression de l'ACE2 dans les reins et les testicules peut provoquer une infection des reins et des testicules chez les patients atteints de COVID-19. *Frontiers in Medicine*, 7, 1045.

Fleisher, Z., Fleisher, A. et Nachbar, RB (2002). Chimiovariation d'Artemisia herba alba Asso. Plantes aromatiques de Terre Sainte et du Sinaï. Partie XVI. *Journal of Essential Oil Research*, 14 (3), 156-160.

Flouchi, R., and Fikri-Benbrahim, K. (2020). Prevention of COVID 19 by aromatic and medicinal plants: A systematic review. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(8), 1106-1111.

Fontanet, A., Autran, B., Lina, B., Kieny, M. P., Karim, S. S. A., and Sridhar, D. (2021). SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 397(10278), 952-954.

Fung, K. P., Leung, P. C., Tsui, K. W. S., Wan, C. C. D., Wong, K. B., Waye, M. Y. M., and Lau, B. S. C. (2011). Immunomodulatory activities of the herbal formula Kwan Du Bu Fei Dang in healthy subjects: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Hong Kong medical journal= Xianggang Yi xue Za zhi*, 17, 41-43

G

Garg, S., and Roy, A. (2020). In silico analysis of selected alkaloids against main protease (Mpro) of SARS-CoV-2. *Chemico-Biological Interactions*, 332, 109309.

Ghedira, K., Goetz, P., and Le Jeune, R. (2008). Eucalyptus globulus Labill. *Phytothérapie*, 6(3), 197-200.

Ghoran, S. H., El-Shazly, M., Sekeroglu, N., and Kijjoa, A. (2021). Natural Products from Medicinal Plants with Anti-Human Coronavirus Activities. *Molecules*, 26(6), 1754.

Ghosh, R., Chakraborty, A., Biswas, A., and Chowdhuri, S. (2020). 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. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-13.

Ghosh, R., Chakraborty, A., Biswas, A., and Chowdhuri, S. (2021). Identification of alkaloids from *Justicia adhatoda* as potent SARS CoV-2 main protease inhibitors: An in silico perspective. *Journal of Molecular Structure*, 1229, 129489.

Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., and Galli, M. (2020). Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 889-890.

Gigon, F. (2012). Ginger, a spice against nausea. *Phytotherapie-Heidelberg*, 10(2), 87.

Goetz, P., and Ghedira, K. (2012). *Allium sativum* L.(Alliaceae): ail. In *Phytothérapie anti-Infectieuse* (pp. 211-220). Springer, Paris.

Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R., Groot, R. J. D., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., and Ziebuhr, J. (2020). Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *RioRxiv*, 937862(1).

Govindarajan, V. S., and Connell, D. W. (1983). Ginger—chemistry, technology, and quality evaluation: part 1 and 2. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 17(1), (1-96), 17(3), 189-258.

Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., and Zeng, G. (2020). Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *New England Journal of Medicine*, 30, 1708-1720.

Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., and Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 1-10.

Gurung, A. B., Ali, M. A., Lee, J., Farah, M. A., and Al-Anazi, K. M. (2020). Structure-based virtual screening of phytochemicals and repurposing of FDA approved antiviral drugs unravels lead molecules as potential inhibitors of coronavirus 3C-like protease enzyme. *Journal of King Saud University Science*, 32(6), 2845-2853.

Gyebi, G. A., Ogunro, O. B., Adegunloye, A. P., Ogunyemi, O. M., and Afolabi, S. O. (2021). Potential inhibitors of coronavirus 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro): an in silico screening of alkaloids and terpenoids from African medicinal plants. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3396-3408.

H

Hambire, C., and Hambire, U. (2020). Glycyrrhizaglabra: Its role in dentistry. *SRM Journal of Research in Dental Sciences*, 11(2), 106.

Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., and van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus.

A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.

Han, X., and Parker, T. L. (2017). Anti-inflammatory activity of clove (*Eugenia caryophyllata*) essential oil in human dermal fibroblasts. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 1619-1622.

Han, Y. A., Song, C. W., Koh, W. S., Yon, G. H., Kim, Y. S., Ryu, S. Y., and Lee, K. H. (2013). Anti-inflammatory effects of the Zingiberofficinale roscoe constituent 12-dehydrogingerdione in lipopolysaccharide-stimulated Raw 264.7 cells. *Phytotherapy Research*, 27(8), 1200-1205.

Haq, F. U., Roman, M., Ahmad, K., Rahman, S. U., Shah, S. M. A., Suleman, N., and Ullah, W. (2020). *Artemisia annua*: trials are needed for COVID-19. *Phytotherapy Research*.

Harkat-Madouri L., Asma B., Madani K., Bey-Ould Si Said Z., Rigou P., Grenier D., Allaloua H., Remini H., Adjaouda A et Boulekbache-Makhlouf L. 2015. Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of essential oil of *Eucalyptus globulus* from Algeria. *Industrial Crops and Products*.78: 148–153.

Hashim, S., and Gamil, M. (1988). Plants and herbs between the Iraqi folk medicine and scientific research. *Baghdad, Dar revolution of Press and Publication*.

Hatimi, S., Boudouma, M., Bichichi, M., Chaib, N., and Idrissi, N. G. (2001). In vitro evaluation of antileishmania activity of *Artemisia herbaalba* Asso. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique (1990)*, 94(1), 29-31.

Haute Autorité de Santé. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 : variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. Novembre 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221567/ Consulté le 23/04/2021.

Hayashi, H., and Sudo, H. (2009). Economic importance of licorice. *Plant Biotechnology*, 26(1), 101-104.

Hayat, U., Jilani, M. I., Rehman, R., and Nadeem, F. (2015). A Review on *Eucalyptus globulus*: A new perspective in therapeutics. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*, 8, 85-91.

Hiremath, S., Kumar, H. V., Nandan, M., Mantesh, M., Shankarappa, K. S., Venkataravanappa, V., and Reddy, C. L. (2021). In silico docking analysis revealed the potential of phytochemicals present in *Phyllanthus amarus* and *Andrographis paniculata*, used in Ayurveda medicine in inhibiting SARS-CoV-2. *3 Biotech*, 11(2), 1-18

Hoehl, S., Rabenau, H., Berger, A., Kortenbusch, M., Cinatl, J., Bojkova, D., and Ciesek, S. (2020). Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1278-1280.

Hoeber, G., Baltina, L., Michaelis, M., Kondratenko, R., Baltina, L., Tolstikov, G. A., and Cinatl, J. (2005). Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS–coronavirus. *Journal of medicinal chemistry*, 48(4), 1256-1259.

Hossain, M. A., AL-Raqmi, K. A. S., Al-Mijizy, Z. H., Weli, A. M., and Al-Riyami, Q. (2013). Study of total phenol, flavonoids contents and phytochemical screening of various leaves crude extracts of locally grown *Thymus vulgaris*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(9), 705-710.

Hosseinzadeh, S., Jafarikukhdan, A., Hosseini, A., and Armand, R. (2015). The application of medicinal plants in traditional and modern medicine: a review of *Thymus vulgaris*. *International Journal of Clinical Medicine*, 6(09), 635).

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., and Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506.

Hu, B., Guo, H., Zhou, P., and Shi, Z. L. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 1-14.

I

Inoue, Y., Tanaka, N., Tanaka, Y., Inoue, S., Morita, K., Zhuang, M., and Sugamura, K. (2007). Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *Journal of Virology*, 81(16), 8722-8729.

Isbrucker, R. A., and Burdock, G. A. (2006). Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 46(3), 167-192.

Islam, MT, Nasiruddin, M., Khan, IN, Mishra, SK, Kudrat-E-Zahan, M., Riaz, TA, et Sharifi-Rad, J. (2020). Une perspective sur les interventions thérapeutiques émergentes pour COVID-19. *Frontières de la Santé Publique*, 8.

Ismail, E. M., Shantier, S. W., Mohammed, M. S., Musa, H. H., Osman, W., and Mothana, R. A. (2021). Quinoline and quinazoline alkaloids against COVID-19: an in silico multitarget approach. *Journal of Chemistry*, 2021.

Ita, B. N. (2020). Antioxidant activity of *Eucalyptus globulus* Labill root extracts. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 9(3), 190-194.

J

Jahan, I., and Ahmet, O. N. A. Y. (2020). Potentials of plant-based substance to inhabit and probable cure for the COVID-19. *Turkish Journal of Biology*, 44(SI-1), 228-241.

Jain, E., Pandey, R. K., and Khanna, R. (2013). Liquorice root extracts as potent cariostatic agents in pediatric practice. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 31(3), 146.

Jang, K. J., Jeong, S., Kang, D. Y., Sp, N., Yang, Y. M., and Kim, D. E. (2020). A high ATP concentration enhances the cooperative translocation of the SARS coronavirus helicase nsP13 in the unwinding of duplex RNA. *Scientific Reports*, 10(1), 1-13.

Javed, H., Erum, S., Tabassum, S. et Ameen, F. (2013). Un aperçu de l'importance médicinale du thymus vulgaris. *Journal of Asian Scientific Research*, 3 (10), 974.

Javed, H., Meeran, M. F. N., Jha, N. K., and Ojha, S. (2020). Carvacrol, a Plant Metabolite Targeting Viral Protease (Mpro) and ACE2 in Host Cells Can Be a Possible Candidate for COVID-19. *Frontiers in Plant Science*, 11

Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., and Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.

Joshi, R. S., Jagdale, S. S., Bansode, S. B., Shankar, S. S., Tellis, M. B., Pandya, V. K., and Kulkarni, M. J. (2021). Discovery of potential multi-target-directed ligands by targeting host-specific SARS-CoV-2 structurally conserved main protease. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3099-3114.

Joshi, T., Joshi, T., Sharma, P., Mathpal, S., Pundir, H., Bhatt, V., and Chandra, S. (2020). In silico screening of natural compounds against COVID-19 by targeting Mpro and ACE2 using molecular docking. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(8), 4529-36.

Jungreis, I., Sealfon, R., and Kellis, M. (2020). Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations. *Bio-Archive*.

K

Kang, S., Song, M. J., and Min, H. (2018). Antiviral activity of ginsenoside Rg3 isomers against gammaherpesvirus through inhibition of p38-and JNK-associated pathways. *Journal of Functional Foods*, 40, 219-228.

Kapepula, P. M., Kabengele, J. K., Kingombe, M., Van Bambeke, F., Tulkens, P. M., Kishabongo, A. S., and Nachega, J. B. (2020). Artemisia spp. derivatives for COVID-19 treatment: Anecdotal use, political hype, treatment potential, challenges, and road map to randomized clinical trials. *The American journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(3), 960-964.

Kar, P., Kumar, V., Vellingiri, B., Sen, A., Jaishee, N., Anandraj, A., and Subramaniam, M. D. (2020). Anisotine and amarogentin as promising inhibitory candidates against SARS-CoV-2 proteins: a computational investigation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-11.

Kaul, T. N., Middleton Jr, E., and Ogra, P. L. (1985). Antiviral effect of flavonoids on human viruses. *Journal of Medical Virology*, 15(1), 71-79.

- Kaushik, N., Subramani, C., Anang, S., Muthumohan, R., Shalimar, Nayak, B., and Surjit, M. (2017). Zinc salts block hepatitis E virus replication by inhibiting the activity of viral RNA-dependent RNA polymerase. *Journal of Virology*, *91*(21), e00754-17.
- Kayode, J., and Ogunleye, T. O. (2021). Checklist and status of plant species used as spices in Kaduna State of Nigeria. *African Journal of General Agriculture*, *4*(1).
- Kesharwani, V., Gupta, S., Kushwaha, N., Kesharwani, R., and Patel, D. K. (2018). A review on therapeutics application of eucalyptus oil. *International Journal of Herbal Medicine*, *6*(6), 110-115.
- Khailany, RA, Safdar, M., and Ozaslan, M. (2020). Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports* , *19* , 100682.
- Khan, F., Sarker, M., Rahman, M., Ming, L. C., Mohamed, I. N., Zhao, C., and Rashid, M. A. (2019). Comprehensive review on phytochemicals, pharmacological and clinical potentials of *Gymnema sylvestre*. *Frontiers in Pharmacology*, *10*, 1223.
- Khan, R. J., Jha, R. K., Amera, G. M., Jain, M., Singh, E., Pathak, A., and Singh, A. K. (2020). Targeting SARS-CoV-2: A systematic drug repurposing approach to identify promising inhibitors against 3C-like proteinase and 2'-O-ribose methyltransferase. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-14.
- Kim, E. H., Kim, H. K., and Ahn, Y. J. (2003). Acaricidal activity of clove bud oil compounds against *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* (Acari: Pyroglyphidae). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *51*(4), 885-889.
- Kim, J. M., Chung, Y. S., Jo, H. J., Lee, N. J., Kim, M. S., Woo, S. H., and Han, M. G. (2020). Identification of coronavirus isolated from a patient in Korea with COVID-19. *Osong Public Health and Research Perspectives*, *11*(1), 3.
- Kiran, G., Karthik, L., Devi, M. S., Sathiyarajeswaran, P., Kanakavalli, K., Kumar, K. M., and Kumar, D. R. (2020). In silico computational screening of Kabasura Kudineer-official Siddha formulation and JACOM against SARS-CoV-2 spike protein. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*.
- Kissling, S., Rotman, S., Gerber, C., Halfon, M., Lamoth, F., Comte, D., and Fakhouri, F. (2020). Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney International*, *98*(1), 228-231.
- Kowalczyk, A., Przychodna, M., Sopata, S., Bodalska, A., and Fecka, I. (2020). Thymol and thyme essential oil—new insights into selected therapeutic applications. *Molecules*, *25*(18), 4125.
- Krenn, B. M., Gaudernak, E., Holzer, B., Lanke, K., Van Kuppeveld, F. J. M., and Seipelt, J. (2009). Antiviral activity of the zinc ionophores pyrithione and hinokitiol against picornavirus infections. *Journal of Virology*, *83*(1), 58-64.
- Kriker, S. (2013). Effect of climate on some morphological and chemical characteristics of the plant *Glycyrrhizaglabra* L. in two arid regions of southern Algeria. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, H. Botany*, *4*(2), 1-9.

Kshirsagar, S. G., and Rao, R. V. (2021). Antiviral and immunomodulation effects of Artemisia. *Medicina*, 57(3), 217.

Kulkarni, S. A., Nagarajan, S. K., Ramesh, V., Palaniyandi, V., Selvam, S. P., and Madhavan, T. (2020). Computational evaluation of major components from plant essential oils as potent inhibitors of SARS-CoV-2 spike protein. *Journal of Molecular Structure*, 1221, 128823.

Kumar, A., Choudhir, G., Shukla, S. K., Sharma, M., Tyagi, P., Bhushan, A., and Rathore, M. (2020). Identification of phytochemical inhibitors against main protease of COVID-19 using molecular modeling approaches. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-11.

Kumar, A., Singh, S., Kumari, P., and Rasane, P. (2021). Eucalyptus: phytochemical composition, extraction methods and food and medicinal applications. *Advances in Traditional Medicine*, 1-12.

ℒ

Lim, TK (2012). Plantes comestibles médicinales et non médicinales (Vol. 1, pp. 285-292). Dordrecht, Pays-Bas : Springer.

Lin, L. T., Hsu, W. C., and Lin, C. C. (2014). Antiviral natural products and herbal medicines. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 4(1), 24-35.

Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., and Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England journal of medicine*.

Liu, J., Liao, X., Qian, S., Yuan, J., Wang, F., Liu, Y., and Zhang, Z. (2020). Community transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerging infectious diseases*, 26(6), 1320.

Liu, L., Wei, Q., Alvarez, X., Wang, H., Du, Y., Zhu, H., et Chen, Z. (2011). Les cellules épithéliales tapissant les canaux des glandes salivaires sont des cellules cibles précoces de l'infection à coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère dans les voies respiratoires supérieures des macaques rhésus. *Journal de Virologie* , 85 (8), 4025-4030.

Liu, Q., Wang, R. S., and Qu, G. Q. (2020). Anatomy of a new coronavirus pneumonia death corpse system. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 36(1), 19-21.

Li, X., Jiang, Q., Wang, T., Liu, J., and Chen, D. (2016). Comparison of the antioxidant effects of quercitrin and isoquercitrin: Understanding the role of the 6''-OH group. *Molecules*, 21(9), 1246.

Lobstein A., Couic-marinier F., Koziol N. 2018. Huile essentielle d'Eucalyptus globulus. *Actualités Pharmaceutiques*. 57(573): 59-61.

Loizzo, M. R., Saab, A. M., Tundis, R., Statti, G. A., Menichini, F., Lampronti, I., ... and Doerr, H. W. (2008). Phytochemical analysis and in vitro antiviral activities of the essential oils of seven Lebanon species. *Chemistry and Biodiversity*, 5(3), 461-470.

Long, B., Brady, W. J., Koyfman, A., and Gottlieb, M. (2020). Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*.

- Luís, Â., Duarte, A., Gominho, J., Domingues, F., and Duarte, A. P. (2016). Chemical composition, antioxidant, antibacterial and anti-quorum sensing activities of Eucalyptus globulus and Eucalyptus radiata essential oils. *Industrial Crops and Products*, 79, 274-282.
- Lung, J., Lin, Y. S., Yang, Y. H., Chou, Y. L., Shu, L. H., Cheng, Y. C., and Wu, C. Y. (2020). The potential chemical structure of anti-SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 693-697.
- Lu, W., Zheng, B. J., Xu, K., Schwarz, W., Du, L., Wong, C. K., and Sun, B. (2006). Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 3a protein forms an ion channel and modulates virus release. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(33), 12540-12545.
- Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., and Wong, G. W. (2020). SARS-CoV-2 infection in children. *New England Journal of Medicine*, 382(17), 1663-1665.

M

- Mackett, A. J., and Keevil, V. L. (2020). COVID-19 and Gastrointestinal Symptoms—A Case Report. *Geriatrics*, 5(2), 31.
- Maiti, S., and Banerjee, A. (2021). Epigallocatechin gallate and theaflavin gallate interaction in SARS-CoV-2 spike-protein central channel with reference to the hydroxychloroquine interaction: bioinformatics and molecular docking study. *Drug Development Research*, 82(1), 86-96.
- Majnooni, M. B., Fakhri, S., Shokohinia, Y., Kiyani, N., Stage, K., Mohammadi, P., and Echeverría, J. (2020). Phytochemicals: potential therapeutic interventions against coronavirus-associated lung injury. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1744.
- Maleki, S. J., Crespo, J. F., and Cabanillas, B. (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*, 299, 125124.
- Mancuso, C., and Santangelo, R. (2017). Panax ginseng and Panax quinquefolius: From pharmacology to toxicology. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 362-372.
- Manoharan, Y., Haridas, V., Vasanthakumar, KC, Muthu, S., Thavoorullah, FF et Shetty, P. (2020). Curcumine : un médicament miracle comme mesure préventive pour la gestion du COVID19. *Journal Indien de Biochimie Clinique* ,
- Mao, Q. Q., Xu, X. Y., Cao, S. Y., Gan, R. Y., Corke, H., and Li, H. B. (2019). Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiberofficinale* Roscoe). *Foods*, 8(6), 185.
- Marrif, H. I., Ali, B. H., and Hassan, K. M. (1995). Some pharmacological studies on *Artemisia herba-alba* (Asso.) in rabbits and mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 49(1), 51-55.
- Martins, B. X., Arruda, R. F., Costa, G. A., Jerdy, H., de Souza, S. B., Santos, J. M., and Façanha, A. R. (2019). Myrtenal-induced V-ATPase inhibition-A toxicity mechanism behind tumor cell death and suppressed migration and invasion in melanoma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1863(1), 1-12.

- Maurya, D. K. (2020). Evaluation of Yashtimadhu (*Glycyrrhiza glabra*) active phytochemicals against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Research Square*, 26480(1).
- Maurya, V. K., Kumar, S., Prasad, A. K., Bhatt, M. L., and Saxena, S. K. (2020). Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. *Virusdisease*, 31(2), 179-193.
- Mbadiko, C. M., Inkoto, C. L., Gbolo, B. Z., Lengbiye, E. M., Kilembe, J. T., Matondo, A., and Mpiana, P. T. (2020). A mini review on the phytochemistry, toxicology and antiviral activity of some medically interesting Zingiberaceae species. *Journal of Complementary and Alternative Medical Research*, 44-56.
- Mbanjo, E. N., Tchoumboungang, F., Dongmo, P. J., Sameza, M. L., Zollo, P. A., Menut, C., and Bessière, J. M. (2007). Mosquito larvicidal activity of essential oils of *Cymbopogon citratus* and *Thymus vulgaris* grown in Cameroon. *Planta Medica*, 73(09), P_329.
- McKee, D. L., Sternberg, A., Stange, U., Laufer, S., and Naujokat, C. (2020). Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacological research*, 157, 104859.
- Meena, J., Sharma, R. A., and Rolania, R. (2018). A review on phytochemical and pharmacological properties of *Phyllanthus amarus* Schum. and Thonn. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(4), 1377-86.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., and Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033-1034.
- Meitei, A. L., Pamarthi, R. K., Kumar, R., Bhutia, N. T., Rai, D., Babu, P. K., and Singh, D. R. (2019). *Dendrobium nobile* orchid in traditional medicine-A phytochemical analysis. *Indian Journal of Horticulture*, 76(3), 557-560.
- Merarchi, M., Dudha, N., Das, B. C., and Garg, M. (2021). Natural products and phytochemicals as potential anti-SARS-CoV-2 drugs. *Phytotherapy Research*.
- Messaoudene, D., Belguendouz, H., Ahmedi, M. L., Benabdekader, T., Otmani, F., Terahi, M., and Touil-Boukoffa, C. (2011). Ex vivo effects of flavonoïds extracted from *Artemisia herba alba* on cytokines and nitric oxide production in Algerian patients with Adamantiades-Behçet's disease. *Journal of Inflammation*, 8(1), 1-9.
- Mighri, H., Hajlaoui, H., Akrou, A., Najjaa, H., and Neffati, M. (2010). Antimicrobial and antioxidant activities of *Artemisia herba-alba* essential oil cultivated in Tunisian arid zone. *Comptes Rendus Chimie*, 13(3), 380-386.
- Mimche, PN, Taramelli, D., et Vivas, L. (2011). La curcumine immunomodulatrice à base de plantes en tant que candidat potentiel pour le développement d'une thérapie d'appoint pour le paludisme cérébral. *Journal du Paludisme*, 10 (1), 1-9.
- Mohamed, AEHH, El-Sayed, M., Hegazy, ME, Helaly, SE, Esmail, AM, et Mohamed, NS (2010). Constituants chimiques et activités biologiques d'*Artemisia herba-alba*. *Records de Produits Naturels*, 4 (1).

Mohammadi, S., Heidarizadeh, M., Entesari, M., Esmailpour, A., Esmailpour, M., Moradi, R., and Doustkhah, E. (2020). In silico investigation on the inhibiting role of nicotine/caffeine by blocking the S protein of SARS-CoV-2 versus ACE2 receptor. *Microorganisms*, 8(10), 1600.

Morse, J. S., Lalonde, T., Xu, S., and Liu, W. R. (2020). Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *Chembiochem*, 21(5), 730.

Mousavizadeh, L. , and Ghasemi, S. (2020). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 10.

Muchtaridi, M., Fauzi, M., Khairul Ikram, N. K., Mohd Gazzali, A., and Wahab, H. A. (2020). Natural flavonoids as potential angiotensin-converting enzyme 2 inhibitors for anti-SARS-CoV-2. *Molecules*, 25(17), 3980.

Mukhtar, M., Arshad, M., Ahmad, M., Pomerantz, R. J., Wigdahl, B., and Parveen, Z. (2008). Antiviral potentials of medicinal plants. *Virus Research*, 131(2), 111-120.

Murugan, N. A., Pandian, C. J., and Jeyakanthan, J. (2020). Computational investigation on *Andrographis paniculata* phytochemicals to evaluate their potency against SARS-CoV-2 in comparison to known antiviral compounds in drug trials. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-12.

N

Neveu, V., Perez-Jiménez, J., Vos, F., Crespy, V., du Chaffaut, L., Mennen, L., and Scalbert, A. (2010). Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database*, 2010.

Ngwa, W., Kumar, R., Thompson, D., Lyerly, W., Moore, R., Reid, T. E., and Toyang, N. (2020). Potential of flavonoid-inspired phytomedicines against COVID-19. *Molecules*, 25(11), 2707.

Novel, C. P. E. R. E. (2020). The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu xing Bing xue Za zhi= Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 41(2), 145.

O

O'Hara, M., Kiefer, D., Farrell, K., and Kemper, K. (1998). A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Archives of family medicine*, 7(6), 523.

Omar, S., Bouziane, I., Bouslama, Z., and Djemel, A. (2020). In-silico identification of potent inhibitors of COVID-19 main protease (Mpro) and angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) from natural products: Quercetin, hispidulin, and cirsimaritin exhibited better potential inhibition than hydroxy-chloroquine against COVID-19 main protease active site and ACE2. *ChemRxiv*, 12181404(1).

Owis, A. I., El-Hawary, M. S., El Amir, D., Aly, O. M., Abdelmohsen, U. R and Kamel, M. S. (2020). Molecular docking reveals the potential of *Salvadora persica* flavonoids to inhibit COVID-19 virus main protease. *RSC Advances*, 10(33), 19570-19575.

Oyston, P., and Robinson, K. (2012). The current challenges for vaccine development. *Journal of medical microbiology*, 61(7), 889-894.

P

Panagiotopoulos, A. A., Kotzampasi, D., Sourvinos, G., Kampa, M., Pirintzos, S., Castanas, E., & Daskalakis, V. (2020). The natural polyphenol fortunellin is a dimerization inhibitor of the SARS-CoV-2 3c-like proteinase, revealed by molecular simulations. *Europe PubMed Central*, 347148(1).

Pandeya, K. B., Ganeshpurkar, A., and Mishra, M. K. (2020). Natural RNA dependent RNA polymerase inhibitors: molecular docking studies of some biologically active alkaloids of *Argemone mexicana*. *Medical Hypotheses*, 144, 109905.

Pandey, P., Rane, J. S., Chatterjee, A., Kumar, A., Khan, R., Prakash, A., and Ray, S. (2020). Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: an in silico study for drug development. *Journal of biomolecular Structure and Dynamics*, 1-11.

Pandey, P., Singhal, D., Khan, F., and Arif, M. (2020). An in silico screening on *Piper nigrum*, *Syzygium aromaticum* and *Zingiber officinale* roscoe derived compounds against SARS-CoV-2: A drug repurposing approach. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11, 11122-11134.

Paraiso, I. L., Revel, J. S., and Stevens, J. F. (2020). Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19. *Current Opinion in Food Science*.

Park, J. Y., Kim, J. H., Kim, Y. M., Jeong, H. J., Kim, D. W., Park, K. H., and Ryu, Y. B. (2012). Tanshinones as selective and slow-binding inhibitors for SARS-CoV cysteine proteases. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(19), 5928-5935.

Park, J. Y., Kim, J. H., Kwon, J. M., Kwon, H. J., Jeong, H. J., Kim, Y. M., and Ryu, Y. B. (2013). Dieckol, a SARS-CoV 3CL^{pro} inhibitor, isolated from the edible brown algae *Ecklonia cava*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 21(13), 3730.

Parvez, M. S. A., Azim, K. F., Imran, A. S., Raihan, T., Begum, A., Shammi, T. S., and Hasan, M. (2020). Virtual Screening of Plant Metabolites against Main protease, RNA-dependent RNA polymerase and Spike protein of SARS-CoV-2: Therapeutics option of COVID-19. *Archive Preprint Archive:2005.11254*.

Patil, SM, Ramu, R., Shirahatti, PS, Shivamallu, C., and Amachawadi, RG (2021). Une revue systématique sur l'ethnopharmacologie, la phytochimie et les aspects pharmacologiques de *Thymus vulgaris* Linn. *Heliyon*, 7 (5), e07054.

Patra, A. K., and Saxena, J. (2010). A new perspective on the use of plant secondary metabolites to inhibit methanogenesis in the rumen. *Phytochemistry*, 71(11-12), 1198-1222.

Pedrotti C., Marcon Â.R., Delamare A. P. L., Echeverrigaray S. L., Ribeiro R. T. da S and Schwambach J.2019. Alternative control of grape rots by essential oils of two Eucalyptus species. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 99: 6552–6561.

Peiffer-Smadja,N.,Rozenchwajg,S.,Kherabi,Y.,Yazdanpanah,Y.,and Montravers,P.(2021). Vaccins COVID-19: une course contre la montre. *Anesthésie and Réanimation*.

Phuong, D. T., Ma, C. M., Hattori, M., and Jin, J. S. (2009). Inhibitory effects of antrodins A–E from *Antrodiacinnamomea* and their metabolites on hepatitis C virus protease. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(4), 582-584.

Pietta, Piergiorgio, Markus Minoggio et Lorenzo Bramati. « Polyphénols végétaux : structure, occurrence et bioactivité. » *Etudes de Chimie des Produits Naturels* . Vol. 28. Elsevier, 2003. 257-312.

Pooladanda, V., Thatikonda, S., and Godugu, C. (2020). The current understanding and potential therapeutic options to combat COVID-19. *Life Sciences*, 254, 117765.

Prasad, S., and Tyagi, A. K. (2015). Ginger and its constituents: role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology research and practice*, 2015.

Prasansuklab, A., Theerasri, A., Rangsinth, P., Sillapachaiyaporn, C., Chuchawankul, S., and Tencomnao, T. (2020). Anti-COVID-19 drug candidates: a review on potential biological activities of natural products in the management of new coronavirus infection. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*.

Prasanth Reddy, V., Ravi Vital, K., Varsha, P. V., and Satyam, S. (2014). Review on *Thymus vulgaris* traditional uses and pharmacological properties. *Medicinal and Aromatic Plants*, 3(164), 2167-0412.

Puigserver, P., Wu, Z., Park, C. W., Graves, R., Wright, M., and Spiegelman, B. M. (1998). A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*, 92(6), 829-839.

Pulikottil, S. J., and Nath, S. (2015). Potential of clove of *Syzygium aromaticum* in development of a therapeutic agent for periodontal disease: A review. *South African Dental Journal*, 70(3), 108-115.

Q

Qamar, M., Alqahtani, S., Alamri, M., and Chen, L. (2020). Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal PLANTS. Preprints, 2020030455.

Quezel, P., Santa, S., and Schotter, O. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. *Food And agriculture Organisation*, v.1-2.

Quimque, M. T. J., Notarte, K. I. R., Fernandez, R. A. T., Mendoza, M. A. O., Liman, R. A. D., Lim, J. A. K., and Macabeo, A. P. G. (2020). Virtual screening-driven drug discovery of SARS-CoV2 enzyme inhibitors targeting viral attachment, replication, post-translational modification and host immunity evasion infection mechanisms. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-18.

R

Rahimi-Madiseh, M., Lorigoini, Z., Zamani-Gharaghoshi, H., and Rafieian-Kopaei, M. (2017). *Berberis vulgaris*: specifications and traditional uses. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(5), 569.

Rahman, M. T., and Idid, S. Z. (2021). Can Zn be a critical element in COVID-19 treatment?. *Biological Trace Element Research*, 199, 550-558.

Raho B. (2017). *Antimicrobial Research: Novel Bioknowledge and Educational Programs* .Algérie. 68-78.

Rameshkumar, M. R., Indu, P., Arunagirinathan, N., Venkatadri, B., El-Serehy, H. A., and Ahmad, A. (2021). Computational selection of flavonoid compounds as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease, RNA-dependent RNA polymerase and spike proteins: A molecular docking study. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(1), 448-458.

Rapaka, R. R., Hammershaimb, E. A., and Neuzil, K. M. (2021). Are some COVID vaccines better than others? Interpreting and comparing estimates of efficacy in trials of COVID-19 vaccines. *Clinical Infectious Diseases*.

Read, J. M., Bridgen, J. R., Cummings, D. A., Ho, A., and Jewell, C. P. (2020). Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. *Medical archives*.

Read, S. A., Obeid, S., Ahlenstiel, C., and Ahlenstiel, G. (2019). The role of zinc in antiviral immunity. *Advances in Nutrition*, 10(4), 696-710.

Reddy, P., Kandisa, R., Varsha, P., Satyam, S., (2014). Review on *Thymus Vulgaris* traditional uses and pharmacological properties. *Medicinal and Aromatic Plants*,3, 164.

Rehan, M. (2021). Shafiullah. *Medicinal plant-based saponins targeting COVID-19 Mpro in silico*. *Traditional Medicine Research*, 6(3), 24.

Rehman, M., AlAjmi, M. F., and Hussain, A. (2021). Natural compounds as inhibitors of SARS-CoV-2 main protease (3CL_{pro}): A molecular docking and simulation approach to combat COVID-19. *Current Pharmaceutical Design*.

Rehman, R., Akram, M., Akhtar, N., Jabeen, Q., Shah, S. A., Ahmed, K., and AVAILIABLE, N. (2011). Zingiberofficinale Roscoe (pharmacological activity). *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(3).

Remali, J., and Aizat, W. M. (2020). A review on plant bioactive compounds and their modes of action against coronavirus infection. *Frontiers in Pharmacology*, 11.

Rizwan, B. (2021). Therapeutic potential of *Thymus vulgaris*: A Review. *The Annals of Research*.2020;3:147-161

Roy, S., and Bhattacharyya, P. (2020). Possible role of traditional medicinal plant *Neem* (*Azadirachta indica*) for the management of COVID-19 infection. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* ., 122-125.

Ruan, Z., Liu, C., Guo, Y., He, Z., Huang, X., Jia, X., and Yang, T. (2021). SARS-CoV-2 and SARS-CoV: Virtual screening of potential inhibitors targeting RNA-dependent RNA polymerase activity (NSP12). *Journal of Medical Virology*, 93(1), 389-400.

Ryan, W. M. (2020). There's a new symptom of coronavirus, doctors say: Sudden loss of smell or taste. *Retrieved From*.

Ryu, Y. B., Park, S. J., Kim, Y. M., Lee, J. Y., Seo, W. D., Chang, J. S., and Lee, W. S. (2010). SARS-CoV 3CLpro inhibitory effects of quinone-methide triterpenes from *Tripterygium regelii*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(6), 1873-1876.

S

Sainhi, H., and Sirohiya, R. A. H. U. L. (2020). A Review Article on Phytochemicals New Line of Treatment of Sars Covid-19. *International Organization of Scientific Research - Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 15(3), 36-46.

Salah, S. M., and Jäger, A. K. (2005). Two flavonoids from *Artemisia herba-alba* Asso with in vitro GABAA-benzodiazepine receptor activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 99(1), 145-146.

Saleh, MA, Belal, MH et El-Baroty, G. (2006). Activité fongicide d'*Artemisia herba alba* Asso (Asteraceae). *Journal des Sciences de L'environnement et de la Santé, Partie B*, 41 (3), 237-244.

Saleh, N. A., El-Negoumy, S. I., Abd-Alla, M. F., Abou-Zaid, M. M., Dellamonica, G., and Chopin, J. (1985). Flavonoid glycosides of *Artemisia monosperma* and *A. herba-alba*. *Phytochemistry*, 24(1), 201-203.

Saleh, N. A., El-Negoumy, S. I., and Abou-zaid, M. M. (1987). Flavonoids of *Artemisia judaica*, *A. monosperma* and *A. herba-alba*. *Phytochemistry*, 26(11), 3059-3064.

Salido, S., Valenzuela, LR, Altarejos, J., Noguera, M., Sánchez, A., et Cano, E. (2004). Composition et variabilité infraspécifique d'*Artemisia herba-alba* du sud de l'Espagne. *Systématique Biochimique et Ecologie*, 32 (3), 265-277.

Sardari, S., Mobaiend, A., Ghassemifard, L., Kamali, K., and Khavasi, N. (2021). Therapeutic effect of thyme (*Thymus vulgaris*) essential oil on patients with covid19: A randomized clinical trial. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*, 29(133), 83-91.

Sasidharan, I., and Menon, A. N. (2010). Comparative chemical composition and antimicrobial activity fresh and dry ginger oils (*Zingiber officinale* Roscoe). *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 2(4), 40-43.

Satyral, P., Murray, B. L., McFeeters, R. L., and Setzer, W. N. (2016). Essential oil characterization of *Thymus vulgaris* from various geographical locations. *Foods*, 5(4), 70.

Sawant, B. S., Alawe, J. R., and Rasal, K. V. (2016). Pharmacognostic study of *Glycyrrhizaglabra* Linn-a review. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*.

Schadich, E., Hlaváč, J., Volná, T., Varanasi, L., Hajdúch, M., and Džubák, P. (2016). Effects of ginger phenylpropanoids and quercetin on Nrf2-ARE pathway in human BJ fibroblasts and HaCaT keratinocytes. *BioMed research international*, 2016.

Sen, T. D., and Thakur, T. (2021). Some Ethnomedicinal Plants of Western Himalayas Useful in Making Local Alcoholic Drinks. *Journal of Scientific Research in Medical and Biological Sciences*, 2(3), 75-103.

Shaghghi, N. (2020). Molecular docking study of novel COVID-19 protease with low risk terpenoid compounds of plants. *ChemRxiv*, 11935722, v1.

- Shah, S. L., Wahid, F., Khan, N., Farooq, U., Shah, A. J., Tareen, S., ...and Khan, T. (2018). Inhibitory effects of Glycyrrhizaglabra and its major constituent glycyrrhizin on inflammation-associated corneal neovascularization. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Shan, B., Cai, Y. Z., Sun, M., and Corke, H. (2005). Antioxidant capacity of 26 spice extracts and characterization of their phenolic constituents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(20), 7749-7759.
- Sharma, A. D. (2020). Eucalyptol (1, 8 cineole) from eucalyptus essential oil a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection by molecular docking studies. Preprints 202003.0455.v1
- Shen, L., Niu, J., Wang, C., Huang, B., Wang, W., Zhu, N., and Tan, W. (2019). High-throughput screening and identification of potent broad-spectrum inhibitors of coronaviruses. *Journal of Virology*, 93(12), e00023-19.
- Siddiqui, A., Erum, N., and Kamran, M. (2021). Phytochemistry and the COVID-19 pandemic. In *Phytochemistry* (pp. 693-708). Academic Press.
- Siddiqui, A. J., Jahan, S., Ashraf, S. A., Alreshidi, M., Ashraf, M. S., Patel, M., and Adnan, M. (2020). Current status and strategic possibilities on potential use of combinational drug therapy against COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-14.
- Singh, N. A., Kumar, P., and Kumar, N. (2021). Spices and herbs: Potential antiviral preventives and immunity boosters during COVID-19. *Phytotherapy Research*, 35(5), 2745-2757.
- Singh, S., Sk, M. F., Sonawane, A., Kar, P., and Sadhukhan, S. (2020). Plant-derived natural polyphenols as potential antiviral drugs against SARS-CoV-2 via RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibition: an in-silico analysis. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-16.
- Smith, M. J., Germolec, D. R., Frawley, R. P., and White Jr, K. L. (2013). Immunomodulatory effects of black cohosh (*Actaea racemosa*) extract in female B6C3F1/N mice. *Toxicology*, 308, 146-157.
- Sohail, M. I., Siddiqui, A., Erum, N., and Kamran, M. (2021). Phytochemistry and the COVID-19 pandemic. In *Phytochemistry* (pp. 693-708). Academic Press.
- Sofia, P. K., Prasad, R., Vijay, V. K., and Srivastava, A. K. (2007). Evaluation of antibacterial activity of Indian spices against common foodborne pathogens. *International Journal of Food Science and Technology*, 42(8), 910-915.
- Srinivasan, K. (2017). Ginger rhizomes (*Zingiberofficinale*): A spice with multiple health beneficial potentials. *PharmaNutrition*, 5(1), 18-28.
- Srivastava, A. K., Chaurasia, J. P., Khan, R., Dhand, C., and Verma, S. (2020). Role of medicinal plants of traditional use in recuperating devastating COVID-19 situation. *Medicinal and Aromat Plants (Los Angeles)*, 9(359), 2167-0412.

Stahl-Biskup, E. (2002). Essential oil chemistry of the genus *Thymus*—a global view. *Thyme: the Genus Thymus*, 75-124.

Stahl-Biskup, E., and Venskutonis, R. P. (2012). Thyme. In *Handbook of Herbs and Spices* (pp. 499-525). Woodhead Publishing.

Suberu, J. O., Gorka, A. P., Jacobs, L., Roepe, P. D., Sullivan, N., Barker, G. C., and Lapkin, A. A. (2013). Anti-plasmodial polyvalent interactions in *Artemisia annua* L. aqueous extract—possible synergistic and resistance mechanisms. *PLoS one*, 8(11), e80790.

Subramani, S. K., Gupta, Y., Manish, M., and Prasad, G. B. K. S. (2020). Gymnema Sylvestre A-Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease by MD Simulation Study. chemrxiv, 12333251.v1.

Sulea, T., Lindner, H. A., Purisima, E. O., and Ménard, R. (2005). Deubiquitination, a new function of the severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease?, *Journal of Virology*, 79(7), 4550-4551.

Suryanarayana, L., and Banavath, D. (2020). A review on identification of antiviral potential medicinal plant compounds against with COVID-19. *International Journal of Research in Engineering, Science and Management*, 3, 675-679.

Sze, C., and Tan, Y. J. (2015). Viral membrane channels: role and function in the virus life cycle. *Viruses*, 7(6), 3261-3284.

T

Tabassum, S., Zia, M., de Blanco, E. J. C., Batool, R., Aslam, R., Hussain, S., and Gulzar, M. M. (2019). Phytochemical, in-vitro biological and chemo-preventive profiling of *Arisaema jacquemontii* Blume tuber extracts. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 1-15.

Tahraoui, A., El-Hilaly, J., Israili, ZH, and Lyoussi, B. (2007). Enquête ethnopharmacologique des plantes utilisées dans le traitement traditionnel de l'hypertension et du diabète dans le sud-est marocain (province d'Errachidia). *Journal d'Ethnopharmacologie*, 110 (1), 105-117.

Tandon, N., and Yadav, S. S. (2017). Contributions of Indian Council of Medical Research (ICMR) in the area of Medicinal plants/Traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 197, 39-45.

Taur, D. J., Kulkarni, V. B. and Patil, R. Y. (2010). Chromatographic evaluation and anthelmintic activity of *Eucalyptus globulus* oil. *Pharmacognosy Research*, 2(3), 125.

Te Velthuis, A. J., van den Worm, S. H., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., and van Hemert, M. J. (2010). Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *Public Library of Science Pathogens*, 6(11), e1001176.

Tewari, D., Mocan, A., Parvanov, E. D., Sah, A. N., Nabavi, S. M., Huminiecki, L., and Atanasov, A. G. (2017). Ethnopharmacological approaches for therapy of jaundice: Part II. Highly used plant species from Acanthaceae, Euphorbiaceae, Asteraceae, Combretaceae, and Fabaceae families. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 519.

Tinku Gupta, M. M. (2018). Ammonium glycyrrhizinate: a comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology and safety. *Asian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 7(1), 58-65.

u

Ubani, A., Agwom, F., RuthMorenikeji, O., Nathan, S., Luka, P., Umera, A., ... and Aguiyi, J. C. (2020). Molecular Docking Analysis Of Some Phytochemicals On Two SARS-CoV-2 Targets: Potential Lead Compounds Against Two Target Sites of SARS-CoV-2 Obtained from Plants. *bio-Archive*.

ulQamar, M. T., Alqahtani, S. M., Alamri, M. A., and Chen, L. L. (2020). Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *Journal of pharmaceutical analysis*, 10(4), 313-319.

Utomo, R. Y., and Meiyanto, E. (2020). Revealing the potency of citrus and galangal constituents to halt SARS-CoV-2 infection. *Preprints*, 202003.0214.v1.

v

Van de Sand, L., Bormann, M., Alt, M., Schipper, L., Heilingloh, C. S., Todt, D., ... and Krawczyk, A. (2020). Glycyrrhizin effectively neutralizes SARS-CoV-2 in vitro by inhibiting the viral main protease. *BioRxiv*.

Van de Sand, L., Bormann, M., Alt, M., Schipper, L., Heilingloh, C. S., Steinmann, E., ... and Krawczyk, A. (2021). Glycyrrhizin Effectively Inhibits SARS-CoV-2 Replication by Inhibiting the Viral Main Protease. *Viruses*, 13(4), 609.

Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., ... and Munster, V. J. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of Medicine*, 382(16), 1564-1567.

Villapol, S. (2020). Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*.

Vivek-Ananth, R. P., Rana, A., Rajan, N., Biswal, H. S., and Samal, A. (2020). In silico identification of potential natural product inhibitors of human proteases key to SARS-CoV-2 infection. *Molecules*, 25(17), 3822.

Vuksan, V., Sievenpiper, J. L., Koo, V. Y., Francis, T., Beljan-Zdravkovic, U., Xu, Z., and Vidgen, E. (2000). American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*, 160(7), 1009-1013.

W

Wahedi, H. M., Ahmad, S., and Abbasi, S. W. (2021). Stilbene-based natural compounds as promising drug candidates against COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(9), 3225-3234.

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., and Peng, Z. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Journal of The American Medical Association*, 323(11), 1061-1069.

Wang, K., Tu, Y., Wan, J. B., Chen, M., and He, C. (2020). Synergistic anti-breast cancer effect of pulsatilla saponin D and camptothecin through interrupting autophagic–lysosomal function and promoting p62-mediated ubiquitinated protein aggregation. *Carcinogenesis*, 41(6), 804-816.

Wang, Y., Liao, B., Guo, Y., Li, F., Lei, C., Zhang, F., and Guan, Y. (2020, June). Clinical characteristics of patients infected with the novel 2019 coronavirus (SARS-Cov-2) in Guangzhou, China. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 7, No. 6, p. ofaa187). US: Oxford University Press.

Wen, C. C., Kuo, Y. H., Jan, J. T., Liang, P. H., Wang, S. Y., Liu, H. G., and Yang, N. S. (2007). Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of medicinal chemistry*, 50(17), 4087-4095.

WHO. Covid-19 (WHO African region). World Health Organization, <http://arcg.is/XvuSX>.

Wink, M. (2020). Potential of DNA intercalating alkaloids and other plant secondary metabolites against SARS-CoV-2 causing COVID-19. *Diversity*, 12(5), 175.

Wolfel, R., Corman, V., and Guggemos, W. (2020). Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease. *Nature*, 581, 465-9.

Wongsawan, K., Chaisri, W., Tangtrongsup, S., and Mektrirat, R. (2020). Bactericidal effect of clove oil against multidrug-resistant *Streptococcus suis* isolated from human patients and slaughtered pigs. *Pathogens*, 9(1), 14.

Wright, C. W. (2001). *Artemisia*. CRC Press.

Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., and Song, Y. (2020a). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *Journal of The American Medical Association Internal Medicine*, 180(7), 934-943.

Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., and Zhang, Y. Z. (2020b). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269.

Wu, J., Deng, W., Li, S., and Yang, X. (2021). Advances in research on ACE2 as a receptor for 2019-nCoV. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 78(2), 531-544.

Wu, Z., and McGoogan, J. M. (2020). Outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *Journal of The American Medical Association*, 323(13), 1239.

x

Xia, B., Shen, X., He, Y., Pan, X., Liu, F. L., Wang, Y., and Gao, Z. (2021). SARS-CoV-2 envelope protein causes acute respiratory distress syndrome (ARDS)-like pathological damages and constitutes an antiviral target. *Cell Research*, 1-14.

Xiang, P. X. X. M., Xu, X. M., Gao, L. L., Wang, H. Z., Xiong, H. F., and Li, R. H. (2020). First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *China Archives*, 202003, 00015.

Xian, Y., Zhang, J., Bian, Z., Zhou, H., Zhang, Z., Lin, Z., and Xu, H. (2020). Bioactive natural compounds against human coronaviruses: A review and perspective. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(7), 1163-1174.

Xie, Y., Yang, W., Tang, F., Chen, X., and Ren, L. (2015). Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. *Current medicinal Chemistry*, 22(1), 132-149.

Xu, H. X., Kadota, S., Korokawa, M., Shiraki, K., Matsumoto, T., and Namba, T. (1993). Isolation and structure of woodorien, a new glucoside having antiviral activity, from *Woodwardia orientalis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 41(10), 1803-1806.

Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., and Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420-422.

y

Yang, F., Zhang, Y., Tariq, A., Jiang, X., Ahmed, Z., Zhihao, Z., and Bussmann, R. W. (2020). Food as medicine: A possible preventive measure against coronavirus disease (COVID-19). *Phytotherapy Research*, 34(12), 3124-3136.

Yang, H., Yang, M., Ding, Y., Liu, Y., Lou, Z., Zhou, Z., and Rao, Z. (2003). The crystal structures of severe acute respiratory syndrome virus main protease and its complex with an inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(23), 13190-13195.

Yang, L., and Stöckigt, J. (2010). Trends for diverse production strategies of plant medicinal alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 27 (10), 1469–1479. doi:10.1039/c005378c.

Yang, N., and Shen, H. M. (2020). Targeting the endocytic pathway and autophagy process as a novel therapeutic strategy in COVID-19. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1724.

Yashphe, J., Feuerstein, I., Barel, S., and Segal, R. (1987). The antibacterial and antispasmodic activity of *Artemisia herbaalba* Assou. II. Examination of essential oils from various chemotypes. *International Journal of Crude Drug Research*, 25(2), 89-96.

Yeh, H. Y., Chuang, C. H., Chen, H. C., Wan, C. J., Chen, T. L., and Lin, L. Y. (2014). Bioactive components analysis of two various gingers (*Zingiberofficinale* Roscoe) and antioxidant effect of ginger extracts. *LWT-Food Science and Technology*, 55(1), 329-334.

Yonesi, M., and Rezazadeh, A. (2020). Plants as a prospective source of natural anti-viral compounds and oral vaccines against COVID-19 coronavirus. *Preprints*, 202004.0321.v1.

Yu, C. J., Chen, Y. C., Hsiao, C. H., Kuo, T. C., Chang, S. C., Lu, C. Y., and Lee, F. J. S. (2004). Identification of a novel protein 3a from severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 565(1-3), 111-116.

Yu, M. S., Lee, J., Lee, J. M., Kim, Y., Chin, Y. W., Jee, J. G., and Jeong, Y. J. (2012). Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(12), 4049-4054.

Yun, B. S., Lee, I. K., Kim, J. P., Chung, S. H., Shim, G. S., and Yoo, I. D. (2000). Lipid peroxidation inhibitory activity of some constituents isolated from the stem bark of *Eucalyptus globulus*. *Archives of Pharmacal Research*, 23(2), 147-150.

Z

Zarandi, PK, Zinatizadeh, MR, Zinatizadeh, M., Yousefi, MH and Rezaei, N. (2021). SRAS-CoV-2: From the pathogenesis to potential anti-viral treatments. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 111352.

Zhang, Q., Wang, Y., Qi, C., Shen, L., & Li, J. (2020). Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *Journal of medicalvirology*, 92(6), 540-545.

Zhao, Q., Weber, E., and Yang, H. (2013). Recent developments on coronavirus main protease/3C like protease inhibitors. *Recent Patents on Anti-infective Drug Discovery*, 8(2), 150-156..

Zheng, S., Fan, J., Yu, F., Feng, B., Lou, B., Zou, Q., and Liang, T. (2020). Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *British Medical Journal*, 369.

Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., Huang, Y., Martin, W., et Cheng, F. (2020). Réutilisation de médicaments en réseau pour le nouveau coronavirus 2019-nCoV / SARS-CoV-2. *Découverte Cellulaire*, 6 (1), 1-18.

Zhukovets, T., and Özcan, M. M. A review: composition, use and bioactive properties of ginger (*Zingiber officinale* L.) rhizoms. *Journal of Agroalimentary Processes and Technologies*, 2020, 26(3), 200-216.

Zhu, H., Rhee, JW, Cheng, P., Waliany, S., Chang, A., Witteles, RM, et Wu, SM (2020a). Complications cardiovasculaires chez les patients atteints de COVID-19: conséquences des toxicités virales et réponse immunitaire de l'hôte. *Rapports de Cardiologie Actuels*, 22 (5), 1-9.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., and Tan, W. (2020b). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*.

Présenté par : BOURAYOU Naziha BOUTADJIN Rabiha	Encadreur : Dr. CHERBAL Asma	Membre de jury Dr. KEBSA Wided Mme. REZZAGUI Abir
--	---	--

Potentiel thérapeutique et mécanismes moléculaires possibles de l'action des plantes médicinales contre COVID-19

Résumé

La pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le syndrome respiratoire aigu sévère corona virus-2 (SRAS-COV-2), est le problème de santé le plus important au niveau international. À l'heure actuelle, il n'y a pas de médicaments curatifs. Les substances naturelles sont constamment utilisées depuis l'antiquité et sont prouvées par le temps pour être efficaces. En fait les substances naturelles pourraient également être des candidats-médicaments potentiels contre le COVID-19. Cette étude vise à montrer le potentiel thérapeutique contre le COVID-19 des métabolites secondaires tels que les polyphénols, les alcaloïdes et les terpénoïdes, isolés de plantes médicinales comme *Artemisia herba alba*, *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Eucalyptus globolus*, *Syzygium aromaticum*, *Zingiber officinale*, communes dans notre région. D'après des études *in silico* et *in vitro*, différents composés bioactifs comme les polyphénols (curcumine, resvératrol, kaempférol, quercétine), les alcaloïdes (berbamine, émétine) et les terpénoïdes (glycyrrhizine, carvacrol) peuvent exercer leurs actions anti-SARS-CoV-2 par inhibition directe de la réplication ou de l'entrée du virus. Fait intéressant, certains composés bioactifs peuvent bloquer le récepteur ACE-2 ou la sérine protéase TMPRSS2 requis par le SARS-COV-2 pour infecter les cellules humaines. En outre, il a été démontré que ces composés bioactifs inhibent les protéines liées au cycle de vie du SRAS-CoV-2, telles que les protéases de type papaine ou de type chymotrypsine. Dans cette étude, nous suggérons que les composés bioactifs pourraient être utilisés comme médecines alternatives pour traiter/prévenir l'infection au COVID-19. De plus, leurs structures peuvent offrir des indices pour le développement de médicaments anti-SARS-COV-2.

Les mots clés : COVID-19, SARS-COV-2, potentiel thérapeutique, plantes médicinales, métabolites secondaires, polyphénols, alcaloïdes, terpénoïdes, ACE-2, TMPRSS2.

المخلص

تعد جائحة كورونا 2019 (كوفيد 19)، الناجمة عن فيروس سارس كوف 2، أهم مشكلة صحية على الصعيد الدولي والذي لا توجد له أي أدوية علاجية في الوقت الحاضر. ظلت المنتجات الطبيعية قيد الاستخدام المستمر منذ العصور القديمة وأثبتت فعاليتها بمرور الوقت. في الواقع، يمكن أن تكون المنتجات الطبيعية أيضاً مرشحة محتملة كأدوية ضد كوفيد 19. تهدف هذه الدراسة إلى إظهار الإمكانيات العلاجية ضد كوفيد 19 للأيضيات الثانوية مثل عديدات الفينول والقلويدات والتريبينويدات المعزولة من النباتات الطبية مثل ثيوفيات الشبخ و الزعتر و عرق السوس و الكالبتوس و القرنفل و الزنجبيل الشائعة الاستعمال في منطقتنا. ووفقاً للهراسات الحديثة، فقد ثبت أن المركبات البيولوجية النشطة المختلفة مثل عديدات الفينول (الكركمين، الريسفيراترول، الكاempférol، الكيرسيتين)، ال قلويدات (البربامين، الإيميتين، إلخ) والتريبينويدات (الجليسيريريزين، الكارفاكرول) يمكن أن تمارس تأثيرها المضاد لـ سارس كوف 2 عن طريق تثبيط المباشر لتكاثر الفيروس أو دخوله إلى الخلية. ومن المثير للاهتمام أن بعضاً من هذه المركبات يمكن أن تحجب مستقبلات ACE-2 أو بروتين سيرين TMPRSS2 الضروري للفيروس كي يتمكن من إصابة الخلايا البشرية. بالإضافة إلى ذلك، فقد ثبت أن المركبات البيولوجية النشطة تثبط البروتينات المرتبطة بدورة حياة الفيروس سارس كوف 2، مثل البروتياز من نوع باباين أو من نوع الكيموتريپسين. من خلال هذه الدراسة نقترح أنه يمكن استخدام مركبات بيولوجية نشطة كدواء بديل للوقاية / العلاج من عدوى كوفيد 19. بالإضافة إلى ذلك، قد يساهم التعرف على تركيبها الكيميائية في تطوير الأدوية المضادة لـ سارس كوف 2.

الكلمات المفتاحية: كوفيد 19، الإمكانيات العلاجية، النباتات الطبية، الأيضيات الثانوية، عديدات الفينول، القلويدات، التريبينويدات، ACE-2، TMPRSS2.

Abstract

The 2019 coronavirus pandemic (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome corona virus-2 (SARS-COV-2), is the most important health problem worldwide nowadays. Currently, there are no curative drugs available. Natural products have been in constant use since ancient times and have been proven over time to be effective. In fact, natural products could also be potential drug candidates against COVID-19. This study aims to show the therapeutic potential against COVID-19 of secondary metabolites such as polyphenols, alkaloids, and terpenoids, isolated from common medicinal plants used in our region including *Artemisia herba alba*, *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhizae glabra*, *Eucalyptus globolus*, *Syzygium aromaticum* and *Zingiber officinale*.

According to *in silico* and *in vitro* studies, it has been shown that the various plant-derived compounds such as polyphenols (curcumin, resveratrol, kaempferol, quercetin), alkaloids (berbamine, emetine), and terpenoids (glycyrrhizine, carvacrol) can exert their anti-SARS-COV-2 actions through direct inhibition of replication of the virus or its entry to the host cell. Interestingly, some components can block the ACE-2 receptor or the TMPRSS2 serine protease which are required for SARS-COV-2 to infect human cells. In addition, these bioactive molecules have been shown to inhibit proteins linked to the life cycle of SARS-COV-2, like papain-type or chymotrypsin-type proteases. In this study, we suggest that natural products could be used as an alternative medicine to prevent/ treat the infection by COVID-19. In addition, their structures may offer evidences for the development of anti-SARS-COV-2 drugs.

key words: COVID-19, SARS-COV-2, therapeutic potential, medicinal plants, polyphenols, alkaloids, terpenoids, ACE-2, TMPRSS2.