

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 08 Mai 1945 – Guelma –
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la
Terre et de l'Univers
Département de Biologie



Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Spécialité : Biologie Cellulaire et Moléculaire

Place de la phytothérapie dans le traitement contre
le COVID-19

Présenté par :

BOULAKHIOU Wahida

ELAGGOUNE Marwa

SEKFALI Mohammed Nadhir

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme GRARA Noudjoud

Professeur

Université de Guelma

Examinatrice : Mme HAMDIKEN Malika

M.C.B

Université de Guelma

Encadrant : Mme SERIDI BRAIK Asma

M.C.B

Université de Guelma

Juillet 2021

Remerciements

Nous remercions, avant tout, Dieu le tout puissant, Qui nous a donné la santé, la patience et la volonté pour réaliser ce travail.

*Nous exprimons nos plus vifs remerciements à **Mme BRAIK. A**, pour son encadrement scientifique, sa disponibilité, ses conseils. Merci de nous avoir guidés avec patience pour mener à bon terme ce travail.*

*Nous adressons nos sincères remerciements aux membres de jury **Mme GRARA.N**, Présidente et **Mme HAMDIKENE.M**, l'examinatrice qui nous ont fait l'honneur d'évaluer notre travail.*

Dédicace

Je dédie ce travail :

À MON CHER PERE

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation.

À MA CHERE MERE

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie.

JE VOUS AIME ...

À MES CHERES Hanane, Sarah, Khadîdja

Vous êtes la joie de chaque jour, que DIEU protège notre union et exauce vos espoirs.

À MES CHERS AMIS.

Dédicace

À ma source de courage, à ceux que j'ai de plus cher

Ma mère, Mon père

Ma deuxième maman « Mima »

Mes frères

Pour leur amour, leur confiance et leur sacrifice sans limite

À Mes neveux Mawada et wadoud

À tous les membres de famille, À tous ceux qui m'aiment

À tous mes amis, À tous mes professeurs....

Dédicace

Je dédie ce travail accompagné d'un profond amour :

A celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoir à la source d'amour incessible : Ma Mère.

A mon support dans ma vie qui m'a appris m'a supporté et ma dirigé vers la gloire : Mon Père.

A mes chers frères Kaddour, Riad, Mustafa. Et ma chère sœur Mina.

Mon grand-père.

Mes neveux Zaki, Rasim.

Ma belle-sœur Ibtissem.

A tous mes amis.

Résumé

Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, agent responsable de la maladie COVID-19 a provoqué une épidémie mondiale pour laquelle aucun médicament efficace et spécifique n'a été trouvé. Le retour à la phytothérapie a fait l'objet de plusieurs études expérimentales et cliniques prouvant ses propriétés antivirale et anti-inflammatoire vis-à-vis de cette maladie. L'objectif de cette étude est de réaliser une revue bibliographique de type narratif dans laquelle sont examinés les articles portant sur l'effet de la phytothérapie dans la prévention et le traitement de la COVID-19. Cette lecture analytique des articles a été effectuée en consultant PubMed de MEDLINE. Et en utilisant les termes MeSH (COVID-19, Phytotherapy, Herbal Medicine, Plant Extracts, Plants, Medicinal) réunis dans une équation de recherche appropriée. Un total de 381 articles sont obtenus, correspondant à 0,43% de l'ensemble des articles porté sur la COVID-19. Ces articles sont répartis en articles de revue narrative (95), articles de revue systématique et méta-analyse (30). Les articles de recherche dont le nombre est estimé à 287 sont des résultats d'études *in silico*, *in vitro*, *in vivo* en plus des études cliniques qui prouvent l'efficacité de la phytothérapie pour le traitement des patients atteints de COVID-19. Cependant l'utilisation de la phytothérapie comme traitement de convention est loin d'être généralisé dans tout le monde.

Mots-clés : COVID-19, SARS-CoV-2, Phytothérapie, Plantes médicinales, Extraits de plantes, PubMed.

Abstract

The new coronavirus SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19 disease, has caused a worldwide epidemic for which no effective and specific medication has been found. The return to herbal medicine has been the subject of several experimental and clinical studies proving its antiviral and anti-inflammatory properties against this disease. The objective of this study is to carry out a bibliographic narrative review in which articles on the effect of phytotherapy in the prevention and treatment of COVID-19 are examined. This analytical reading of these articles was carried out by consulting PubMed of MEDLINE by using MeSH terms (COVID-19, Phytotherapy, Herbal Medicine, Plant Extracts, Plants, Medicinal) combined in an appropriate search equation. A total of 381 articles are obtained, corresponding to 0.43% of all articles on COVID-19. These articles are divided into narrative reviews (95), systematic reviews and meta-analysis (30). The estimated 287 research articles are results of *in silico*, *in vitro*, *in vivo* studies in addition to clinical studies that prove the effectiveness of herbal medicine for the treatment of patients with COVID-19. However, the use of phytotherapy as conventional treatment is far from being generalized all over the world.

Keywords : COVID-19, SARS-CoV-2, Phytotherapy, Herbal medicine, Plant extracts, PubMed.

ملخص

تسبب فيروس كورونا الجديد SARS-CoV-2، العامل المسبب لمرض COVID-19، في حدوث جائحة عالمية لم يتم العثور على دواء محدد فعال لها. كانت العودة إلى طب الأعشاب موضوع العديد من الدراسات التجريبية والسريية التي أثبتت خصائصها المضادة للفيروسات والمضادة للالتهابات. الهدف من هذه الدراسة هو إجراء مراجعة ببيوغرافية يتم فيها فحص المقالات حول تأثير العلاج بالنباتات في الوقاية والعلاج من COVID-19. تم إجراء هذه القراءة التحليلية لهذه المقالات من خلال استشارة PubMed من MEDLINE باستخدام مصطلحات MeSH (COVID-19,) (Phytotherapy, Herbal Medicine, Plant Extracts, Plants, Medicinal) مجتمعة في معادلة بحث مناسبة. تم الحصول على ما مجموعه 381 مقالاً، بما يعادل 0.43% من جميع المقالات المتعلقة بـ COVID-19. تنقسم هذه المقالات إلى مراجعات سردية (95) ومراجعات منهجية و (30) *méta-analyse*. إن ما يقدر بـ 287 مقالة بحثية هي نتائج دراسات *in vivo*، *in vitro*، *in silico* بالإضافة إلى الدراسات السريية التي تثبت فعالية الأدوية العشبية في علاج مرضى COVID-19. ومع ذلك، فإن استخدام العلاج بالنباتات كعلاج معترف به بعيد كل البعد عن تعميمه في جميع أنحاء العالم.

الكلمات المفتاحية: COVID-19, SARS-CoV-2, Phytotherapy, Herbal medicine, Plant extracts, PubMed.

Liste des figures

Figure 1 : Origine du SARS-CoV-2 et voies de transmission potentielles à l'homme	4
Figure 2 : Nombre total de cas confirmés et de décès dus à la maladie à coronavirus-2019 (COVID-19)	5
Figure 3 : Schéma de classification des coronavirus	6
Figure 4 : Structure du génome et du virion des coronavirus (CoV)	7
Figure 5 : Cycle de réplication des CoV	11
Figure 6 : Schéma montrant les symptômes fréquents et dans les cas sévères du COVID-19	12
Figure 7 : Schéma des sept stratégies explorées en tant que vaccins contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)	19
Figure 8 : Stratégie adoptée de l'analyse de la littérature.....	29
Figure 9 : Répartition chronologique des études sur le COVID-19	30

La liste des tableaux

Tableau 1 : Détails des quatre vaccins candidats en phase d'approbation (24 novembre 2020).	19
Tableau 2 : Répartition des types d'article scientifiques sur le COVID-19.	30
Tableau 3 : Répartition des types d'article scientifiques sur le COVID-19	31
Tableau 4 : Plantes utilisés dans le traitement de la maladie COVID-19.....	37
Tableau 5 : Plantes à action antivirale.	38

Liste des abréviations

2019-nCoV : Nouveau Coronavirus 2019

3CLPro : 3C-like protease

ACE2 : Angiotensin Converting Enzyme 2 (Enzyme de Conversion d'Angiotensine 2)

ADAM17 : Domaine de Métallopeptidase

ADN : Acide desoxyribonucléique

ADNc : Acide DésoxyriboNucléique Complémentaire

ADNdb : Acide DésoxyriboNucléique double brin

AE : Extrait éthanolique

ARN : Acide Ribonucléique

ARNss+ve ou +ve ssRNA : virus à ARN simple brin à sens positif (Positive-sense Single-stranded RNA)

CDC : Centers for Disease Control and Prevention (Centres pour le contrôle et la prévention des maladies)

ChiCTR2000029589 : Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR)

CoV : CoronaVirus (virus à couronne)

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CRISPR : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat

CSG : Contribution Sociale Généralisée

E : Protéine d'Enveloppe

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

ERGIC : Endoplasmic Reticulum Golgi Intermediate Compartment (Compartment intermédiaire de Golgi du réticulum endoplasmique)

GB-2 : Ginkgo Biloba

HR : Répétitions heptadiques (Heptad Repeat)

ICA : ImmunoChromatographic Assay

IHC : Immunohistochimie

IL-6 et IL-10 : InterLeukine 6 et 10

LH : Lian huaqingwen

M : Protéine de Membrane

MEDILINE : Medical literature, Analysis, and Retrieval System Online

MERS : Middle East Respiratory Syndrome (Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient)

MeSH : Medical Subject Headings

Mpro : Main protease

N : Nucléocapside **NF- κ B** : Nuclear factor kappa

Nsps : Protéines non structurales

OMS : Organisation Mondiale de Santé

ORF : Open Reading Frame

PBPK : Physiological Based Pharmacokinetic modeling and simulation

PCR : Polymerase Chain Reaction

PP : polyprotéines

QFPDD: Qing-Fei-Pai-Du

RBD : Receptor Binding Domain (domaine de liaison au récepteur)

RdRp : RNA-Dependent RNA Polymerase

RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

S : Protéine de pointe (protéine Spike)

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère)

Sg : Subgénomiques

Th1 : T helper type I (Lymphocytes T auxiliaires de type I)

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire, sérine 2

UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS : Ultrahigh-Performance Liquid Chromatography-
Quadrupole-Orbitrap High-Resolution Mass Spectrometry

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humain

VOC : Variant Of Concern (Variant préoccupant)

VOI : variant of interest (Variant à suivre)

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

Partie bibliographique

Chapitre I

Covid-19 : Biologie et physiopathologie

1.	Définition historique et origine	3
1.1.	Définition	3
1.2.	Historique du SARS-CoV-2	3
1.3.	Origine	4
2.	Épidémiologie du COVID-19	5
3.	Biologie du virus SARS-CoV-2.....	6
3.1.	Description du virus SARS-CoV-2.....	6
3.2.	Caractéristiques du génome du SARS-CoV-2.....	7
3.2.1.	Variants du SARS-CoV-2	8
3.3.	Mode de transmission	9
3.3.1.	Voies de transmission.....	9
3.3.2.	Incubation du virus	10
3.3.3.	Réplication de coronavirus	10
4.	Maladie de la COVID-19	12
4.1.	Symptômes et manifestations cliniques	12
4.2.	Facteur de risque lié à la COVID-19.....	13

4.2.1.	Âge plus avancé.....	13
4.2.2.	Sexe	13
4.2.3.	Comorbidités	13
4.2.4.	Facteurs de risque environnemental	14
4.3.	Diagnostic.....	14
4.3.1.	Test immuno-enzymatique (ELISA)	14
4.3.2.	Test immunochromatographique (ICA)	14
4.3.3.	Réaction par chaine polymérase de transcription inverse	15
4.3.4.	Système CRISPR / Cas.....	15
4.4.	Traitement	15
4.4.1.	Médicaments antiviraux	15
4.4.2.	Interventions à base d’anticorps	17
4.4.3.	Thérapie immunitaire	17
5.	Prévention contre la COVID-19.....	17
5.1.	Traitement Vaccination contre la COVID-19	17
5.1.1.	Vaccins viraux inactivés.....	17
5.1.2.	Vaccins viraux à particules ou nanoparticules	18
5.1.3.	Vaccins sous-unitaires protéiques	18
5.1.4.	Vaccins à vecteur viral	18
5.1.5.	Vaccins ADN et ARNm	18
5.1.6.	Vaccins à virus vivants atténués.....	18
5.2.	Utilisation de produits naturels	20

Chapitre II

phytothérapie et infections virales

1.	Définition et utilisation de la phytothérapie.....	21
1.1.	Définition de la phytothérapie	21
1.2.	L’utilisation de la phytothérapie en médecine	21
2.	Types de la phytothérapie	22
2.1.	Aromathérapie	22
2.2.	Gémothérapie.....	22
2.3.	Herboristerie (la méthode la plus classique et la plus ancienne).....	22
2.4.	Phytothérapie pharmaceutique	22
3.	Stratégie d’utilisation des plantes.....	22

3.1.	Méthodes d'extraction des principes actifs des plantes	23
4.	Plantes aux propriétés antivirales	24
4.1.	Rheum palmatum	24
4.2.	Artemisia annua L.....	25
4.3.	Lonicera japonica (Flos Lonicerae Japonicae)	25
4.4.	Agrégat Lindera	25
4.5.	Isatis indigotica Fortune ex Lindl	25
4.6.	L'échinacée	26
4.7.	La propolis	26
5.	Substances bioactives à action antivirale	26
5.1.	Flavonoïdes	26
5.2.	Lutéoline	27
5.3.	La curcumine	27

Partie Analyse des Articles scientifiques

Matériel et Méthodes

Méthodologie de travail.....	28
------------------------------	----

Résultats et Discussion

1.	Résultat des études de méta-analyse et de revue systématiques	31
2.	Résultat des revues narratives	32
3.	Résultat des études <i>in silico</i>	32
4.	Résultat des études <i>in vitro</i>	33
5.	Résultat des études <i>in vivo</i>	34
6.	Résultat des études cliniques.....	35
7.	Plantes utilisées pour le traitement de la COVID-19	37
8.	Plantes à action directe sur l'appareil de réplication du virus.....	37
9.	Prudence dans l'utilisation des plantes médicinales pour traiter COVID-19.....	38
<i>Conclusion</i>	39	

Références

Introduction

Introduction

En décembre 2019, la chine a été témoin d'un syndrome respiratoire aigu qui a émergé dans la ville de Wuhan. Cette maladie provoquée par un virus de la famille des Coronaviridae, le SARS-CoV-2. Après un certain temps, la maladie s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis dans le monde entier. Les coronavirus avaient montré une grave pathogénicité il y a quelques années par les virus SARS-COV et MERS-CoV en 2002 et 2012 respectivement. (*Seifalian et Tavakol, 2021*).

Jusqu'à l'heure actuelle, les statistiques de l'OMS sur la pandémie du nouveau coronavirus ont révélé un nombre total de 179 millions de cas infectés et plus de 4 millions de décès dans le monde (*OMS, 2021*).

Le SARS-CoV-2 provoque une maladie nommée officiellement COVID-19. Elle manifeste un large éventail de symptômes non spécifiés, tels que fièvre, toux sèche, dyspnée, maux de tête, fatigue. Les patients atteints de COVID-19 peuvent être classés comme asymptomatiques ou symptomatiques, et les symptômes peuvent varier de légers à graves et critiques. Le SARS est plus fréquent chez les personnes présentant des facteurs de risque, tels que l'âge avancé, le tabagisme et celles présentant des comorbidités associées (diabète, maladies cardiovasculaires). Cependant les personnes infectées et asymptomatiques ne peuvent être reconnues que si elles sont testées par technique de RT-PCR ou autres tests de laboratoire (*Malabadi et al., 2021*).

Bien que COVID-19 ait été déclaré pandémie mondiale par l'OMS, Malheureusement, à ce jour, aucun médicament approuvé par la FDA n'est disponible et qui peut cibler ou limiter l'entrée et la réplication du SARS-CoV-2. Jusqu'à ce jour, le facteur pertinent impliqué dans la gravité de la maladie est lié à l'activation ou à la suppression des réponses immunitaires chez l'hôte.

Plusieurs médicaments ont été réutilisés pour le traitement du COVID-19 des patients comme la chloroquine, l'hydroxychloroquine, le remdesivir, favipiravir et autres. Mais ces drogues synthétiques présentent divers effets indésirables. Il est donc urgent d'identifier thérapies sûres et efficaces avec des effets secondaires négligeables contre le COVID-19.

Plusieurs analyses *in vitro* et *in vivo* et études cliniques ont montré que les composés naturels dérivés de plantes pourraient être d'efficaces agents thérapeutiques contre le SARS-CoV-2. Les plantes produisent une incroyable variété de composés naturels avec d'immenses potentiel thérapeutique (*Ali et al., 2021*).

Dans ce contexte, notre étude vise à réaliser une revue bibliographique de type narratif dans laquelle sont examinés les articles portant sur l'effet de la phytothérapie dans la prévention et le traitement de la COVID-19.

Nous allons traiter ce sujet en deux parties. La première comporte deux chapitres consacrés à la COVID-19, biologie et physiopathologie et à la phytothérapie et infections virales. La deuxième partie est la partie analytique où seront exposées les études examinées.

Partie bibliographique

Chapitre I

COVID-19 Biologie et physiopathologie

1. Définition historique et origine

1.1. Définition

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est causée par une nouvelle souche infectieuse de coronavirus connue sous le nom de coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) qui était auparavant appelée 2019-nCoV. Cette maladie respiratoire est la crise mondiale de santé publique la plus conséquente du 21^e siècle dont le niveau d'impact négatif de plus en plus ressenti à l'échelle mondiale n'a pas été enregistré depuis la seconde guerre mondiale (*Attah et al., 2021*).

1.2. Historique du SARS-CoV-2

Fin décembre 2019, un grand nombre de patients atteints de pneumonie de cause inconnue ont été signalés sur un marché de fruits de mer à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine (*Phan, 2020*).

Le nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) a été identifié par les hôpitaux locaux en utilisant le mécanisme de surveillance mis en place après l'épidémie de SARS apparue en 2003 et visant à identifier rapidement les nouveaux agents pathogènes (*Zhu et al., 2020*).

Ce coronavirus a été initialement appelé nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le 12 janvier 2020. Le groupe de travail sur les coronavirus (CSG) de l'OMS et du Comité international a proposé d'appeler le nouveau virus SARS-CoV-2 le 11 février 2020. Grâce aux échantillons prélevés sur les patients, la séquence du génome du SARS-CoV-2 a été isolée le 7 janvier 2020 par des scientifiques chinois en peu de temps (*Lu et al., 2020*). L'OMS a annoncé le 11 février 2020 que « COVID-19 » deviendrait le nom officiel de la maladie qui signifiait « Co » pour « Corona », « vi » pour « virus » et « D » pour « Disease ou maladie » comme décrit pour la première fois le 31 décembre 2019.

La souche de Wuhan a été identifiée comme une nouvelle souche de bêtacoronavirus présentant une similarité génétique d'environ 70 % du groupe 2B avec le SARS-CoV (*Hui et al., 2020*). On soupçonne que le virus a une similarité de 96 % avec un coronavirus de chauve-souris et qu'il est également causé par les chauves-souris.

L'infection, qui a commencé à se propager d'abord en Chine puis dans les pays voisins, s'étend à la plupart des pays par la suite. L'épidémie a rapidement atteint une dimension internationale, touchant le monde entier. En conséquence, l'OMS a considéré le COVID-19

comme un problème de santé publique international et l'a déclaré pandémie le 30 janvier 2020 (Li et al., 2020). L'épidémie a entraîné des restrictions de voyage et des accidents à travers le pays dans de nombreux pays (Parlakpinar et Gunata., 2020).

1.3. Origine

Sur la base d'études génomiques et phylogénétiques, le SARS-CoV-2 pourrait provenir de coronavirus de chauve-souris et infecter les humains directement ou par l'intermédiaire d'hôtes zoonotiques intermédiaires. Cependant, l'origine exacte de l'hôte intermédiaire reste inconnue. Génétiquement, le SARS-CoV-2 est similaire à plusieurs coronavirus existants, en particulier le SARS-CoV, mais diffère par des mutations silencieuses et non silencieuses. Le virus utilise différentes voies de transmission et cible les cellules et les tissus avec la protéine ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), ce qui la rend contagieuse. Le COVID-19 partage à la fois les principales caractéristiques cliniques et les réponses cellulaires excessives/dérégulées avec les deux précédentes épidémies de coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et de coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) (Tizaoui et al., 2020).

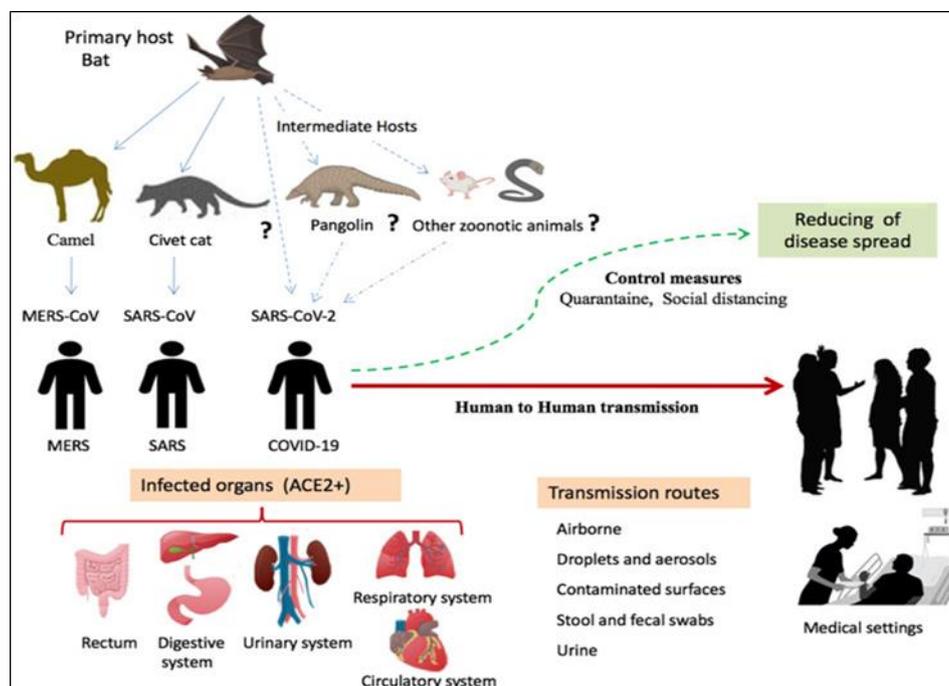


Figure 1 : Origine du SARS-CoV-2 et voies de transmission potentielles à l'homme (Tizaoui et al., 2020).

2. Épidémiologie du COVID-19

Depuis le premier diagnostic confirmé de SARS-CoV-2 en Chine, plus de 74,30 millions de personnes ont été touchées, dont plus de 1,67 million de vies ont été réclamées (*Organisation mondiale de santé, 2020*). Bien que plus de 52 millions de personnes aient vaincu le COVID-19 et se soient rétablies de la maladie, la bataille entre le SARS-CoV-2 et les humains se poursuit. Les États-Unis d'Amérique (États-Unis) partagent 22,7 % du total des cas d'infection, suivis de l'Inde et du Brésil, partageant respectivement 13,5 % et 9,6 % des cas (**Figure 2**). Bien qu'une diminution du taux de mortalité soit observée (10 septembre 3,22 % ; 20 juillet, 6,65 % ; 10 avril, 22,36 % et 2 février, 41,80 %), il n'y a pas de réduction substantielle des cas actifs de COVID-19 (*Rehman et al., 2020*).

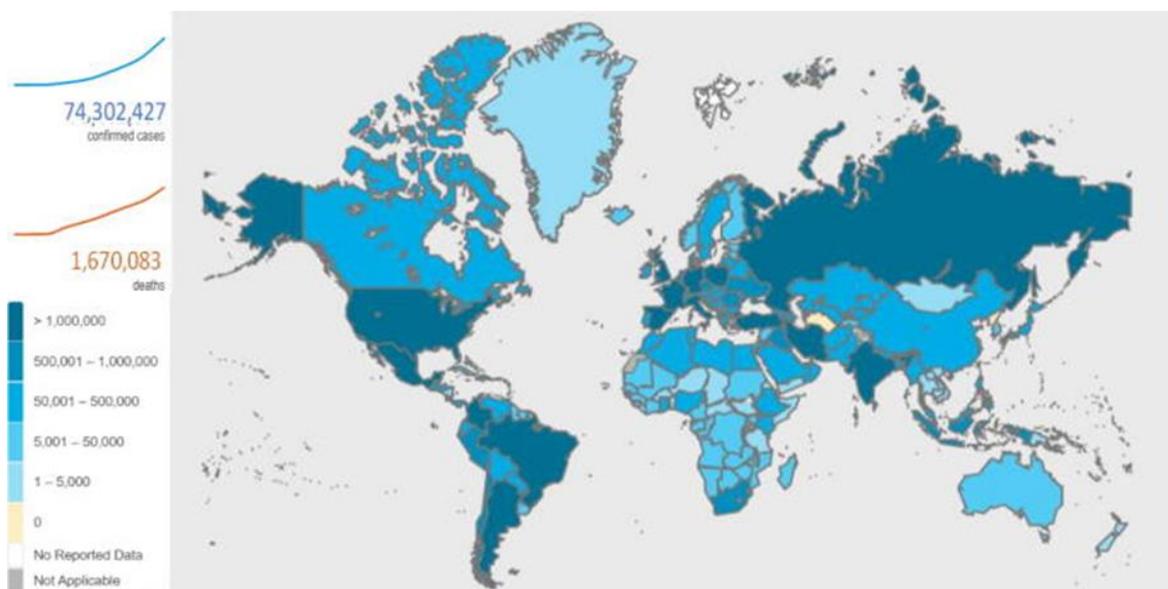


Figure 2 : Nombre total de cas confirmés et de décès dus à la maladie à coronavirus-2019 (COVID-19) (*Rehman et al., 2020*).

À l'échelle mondiale, le 18 juin 2021, 177 108 695 cas confirmés de COVID-19, dont 3 840 223 décès, ont été signalés à l'OMS., un total de 2 378 482 776 doses de vaccin ont été administrées.

Les régions où le nombre de cas déclarés est le plus élevé, sont par ordre décroissant : Amérique (70 303 157), L'Europe (55 228 011), Asie du sud-est (33 861 437), Méditerranée orientale (10 616 152), Afrique (3 750 515), Pacifique Ouest (3 348 659).

Les pays où le nombre de décès déclarés est le plus élevé, sont par ordre décroissant : les États-Unis d'Amérique (595 591), le Brésil (493 693), l'Inde (381 903), le Mexique (230 428), Pérou (189 522), Fédération de Russie (128 445), le Royaume-Uni (127 945),

l'Italie (127 038), la France (109 743), Colombie (97 560), Allemagne (90 270), Argentine (87 261) (*Organisation mondiale de santé, 2021*).

3. Biologie du virus SARS-CoV-2

3.1. Description du virus SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des *Coronaviridae*, qui appartient à l'ordre des *Nidovirales*. La famille comprend deux sous-familles *Coronavirinae* et *Toronvirinae*. Les *coronavirinae* sont classés en quatre genres : *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus*. Au paravant, le genre *Betacoronavirus* était subdivisé en lignées A, B, C et D. Maintenant, ces lignées ont été classées comme sous-genres de *Betacoronavirus* comme *Embecovirus* (lignée A), *Sarbecovirus* (lignée B), *Merbecovirus* (lignée C), et *Nobécovirus* (lignée D) (**Figure3**). Le SARS-CoV-2 appartient au genre *Betacoronavirus* et au sous-genre *Sarbecovirus*.

Les coronavirus sont des virus enveloppés de forme ronde, parfois pléiomorphes, d'environ 80 à 120 nm de diamètre. Le virus est caractérisé par la présence de saillies en forme de massue provenant de la surface du virus (*Fehr et Perlman, 2015*). Ces pointes sont responsables de leur apparence typique similaire à une couronne solaire, lui donnant le nom de coronavirus. Ils sont sensibles à la chaleur et aux rayons ultraviolets, mais peuvent être stockés pendant de nombreuses années à une température de -80°C . Cependant, ces virus peuvent être inactivés à 56°C pendant 30 min, ce qui est souvent réalisé par des chercheurs. De plus, les désinfectants contenant du chlore, l'acide peracétique et l'éthanol à 75% peuvent également désactiver les coronavirus (*Khan et al., 2021*).

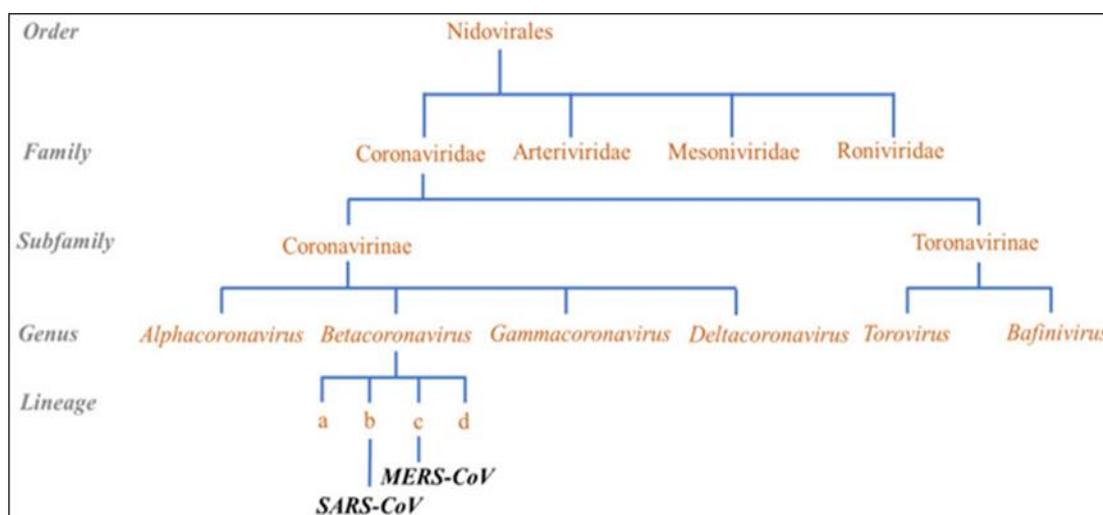


Figure 3 : Schéma de classification des coronavirus (*Khan et al., 2021*).

3.2. Caractéristiques du génome du SARS-CoV-2

Le génome des CoV est une molécule d'ARN simple brin sens positif d'environ 30 kb, qui est le plus grand génome de tous les virus à ARN connus. L'extrémité 5'-terminale du génome CoV contient deux cadres de lecture ouverts (ORF) qui se chevauchent : ORF 1a et ORF 1b, couvrant les deux tiers de la longueur du génome (**Figure 4a**). Ces deux cadres peuvent être traduits en deux polyprotéines (pp), pp1a et pp1ab, qui sont ensuite clivées en 16 protéines non structurales (Nsp) impliquées dans la réplication du génome viral et la synthèse de l'ARNm sous-génomique.

L'extrémité 3'-terminale du génome du CoV code pour quatre protéines structurales majeures dans l'ordre des protéines de pointe (S), d'enveloppe (E), de membrane (M) et de nucléocapside (N) (**Figure 4a**). La protéine S, E, M forme l'enveloppe du CoV, tandis que la protéine N forme la capside pour emballer l'ARN génomique (**Figure 4b**).

L'extrémité 3'-terminale du génome code également pour plusieurs protéines accessoires, qui sont généralement spécifiques du genre et peuvent aider le CoV à échapper au système immunitaire ou à augmenter la virulence. Par exemple, SARS-CoV contient des protéines accessoires ORF 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b et 9b, MERS-CoV contient ORF 3, 4a, 4b, 5, 8b et SARS-CoV-2 contient ORF 3a, 6, 7a, 7b, 8, 10 (**Figure 4 a**) (*Der et al., 2020*).

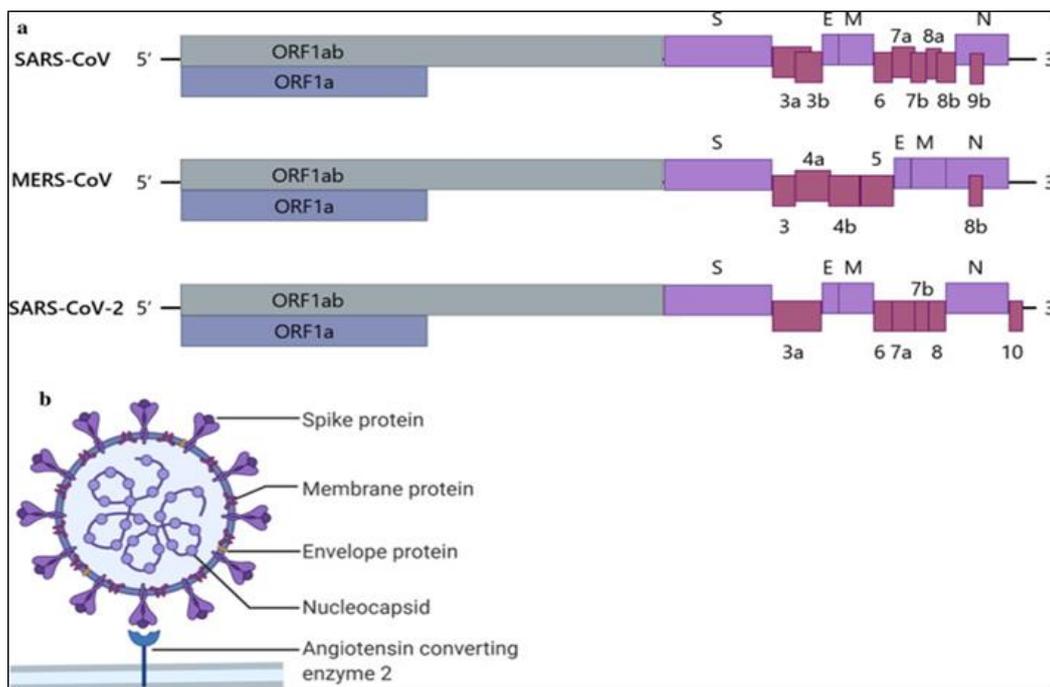


Figure 4 : Structure du génome et du virion des coronavirus (CoV) (*Der et al., 2020*).

3.2.1. Variants du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est sujet à une évolution génétique donnant lieu à de multiples variantes qui peuvent avoir des caractéristiques différentes de celles de ses souches ancestrales. Le séquençage génomique périodique des échantillons viraux est d'une importance fondamentale, surtout dans le cadre d'une pandémie mondiale, car il permet de détecter toute nouvelle variante génétique du SARS-CoV-2. Notamment, l'évolution génétique a été minimale au départ avec l'émergence du variant D614G, dominant à l'échelle mondiale, qui était associé à une transmissibilité accrue mais sans la capacité de provoquer une maladie grave (*Korber et al., 2020*).

Un autre variant a été identifié chez l'homme, attribué à une transmission à partir de visons d'élevage infectés au Danemark, qui n'était pas associé à une transmissibilité accrue (*Oreshkova et al., 2020*). Depuis lors, de multiples variantes du SARS-CoV-2 ont été décrites, dont quelques-unes sont considérées comme des variantes préoccupantes (VOC) en raison de leur potentiel d'augmentation de la transmissibilité ou de la virulence, de la réduction de la neutralisation par les anticorps obtenus par infection naturelle ou vaccination, de la capacité d'échapper à la détection ou de la diminution de l'efficacité des traitements ou de la vaccination.

Plusieurs lignées de virus qui présentent des modifications problématiques, comme :

- Le "variant britannique" (B.1.1.7), plus contagieux que la souche virale "historique", et peut-être plus souvent responsable de formes sévères de Covid19.
- Les variants "sud-africain" (B.1.351) et "brésilien" (P.1), a priori moins sensibles à l'immunité acquise grâce à un vaccin ou à une infection antérieure.
- Le variant "indien" (B.1.617), peut-être plus contagieux et moins sensible à l'immunité acquise.
- Le variant "breton" (B.1.616), difficile à détecter avec les tests diagnostiques classiques.

Avec l'émergence continue de multiples variantes, les CDC et l'OMS ont établi indépendamment un système de classification pour distinguer les variantes émergentes du SARS-CoV-2 en variantes préoccupantes (VOC) et variantes intéressantes (VOI). L'émergence de ces nouveaux variants du SARS-CoV-2 menace de réduire à néant les progrès importants réalisés jusqu'à présent pour limiter la transmission de ce virus (*Cascella et al., 2021*).

3.3. Mode de transmission

3.3.1. Voies de transmission

3.3.1.1. Transmission par gouttelettes respiratoires

Les gouttelettes respiratoires sont la voie de transmission prédominante, similaire à celle observée dans d'autres infections virales respiratoires (*Shi et al., 2020*).

3.3.1.2. Transmission par contact

Lorsque des individus sensibles entrent en contact avec des fluides corporels contenant des virus (expectorations, salive, matières fécales) provenant d'humains ou d'animaux, le SARS-CoV-2 peut être transmis par la cavité buccale, la cavité nasale et d'autres muqueuses. De même, lorsque des personnes sensibles entrent en contact avec des objets contaminés par des liquides organiques, une transmission indirecte du SARS-CoV-2 peut se produire (*Shi et al., 2020*).

3.3.1.3. Transmission par aérosol

Les aérosols biologiques se réfèrent aux gouttelettes contenant des agents pathogènes (virus ou bactéries) qui sont en suspension dans l'air pendant un certain temps et perdent de l'humidité ; les protéines et agents pathogènes restants forment des noyaux de gouttelettes et sont capables de se déplacer sur une certaine distance le long des courants atmosphériques, ce qui entraîne une transmission potentielle de maladies à longue distance.

Les patients atteints d'une infection sévère par le SARS-CoV-2 peuvent excréter le virus à un degré plus élevé lors d'interventions médicales spécifiques (ventilation par masque, ventilation non invasive et intubation trachéale), cela peut générer des aérosols locaux, qui exposent d'autres personnes dans l'environnement à un plus grand risque (*Wax et Christian, 2020*).

3.3.1.4. Transmission fécale-orale et urinaire

Récemment, des chercheurs ont isolé le SARS-CoV-2 des selles et de l'urine de patients atteints de COVID-19. Ces résultats indiquent que le virus peut survivre dans le tube digestif et l'urètre, et suggèrent que le SARS-CoV-2 pourrait être transmis par voie fécale-orale ou urinaire. Cependant, la façon dont le virus persiste dans les selles et l'urine fait actuellement l'objet d'une enquête plus approfondie (*Shi et al., 2020*).

3.3.1.5. Transmission mère-enfant

En février 2020, il a été signalé qu'une femme enceinte infectée par le SARS-CoV-2 avait donné naissance à un enfant qui avait été testé positif au SARS-CoV-2 36 h après la naissance. Ces résultats suggèrent la possibilité d'une transmission mère-enfant. Par ailleurs, une femme enceinte atteinte de COVID-19 sévère a donné naissance à un nouveau-né qui était négatif lors de plusieurs tests de virus d'acide nucléique ultérieurs pour le SARS-CoV2.

3.3.1.6. Autres voies potentielles d'infection

Certains chercheurs ont émis l'hypothèse que le SARS-CoV-2 pourrait être transmis par la conjonctive, bien qu'une étude récente ait réfuté cette possibilité. Dans cette étude, un seul des 67 patients atteints de COVID-19 avait une conjonctivite ; le test d'acide nucléique viral des sécrétions du sac conjonctival était négatif (*Shi et al., 2020*).

3.3.2. Incubation du virus

La période d'incubation du SARS est de 1 à 4 jours. Cependant, chez un petit nombre de patients, la période d'incubation peut être supérieure à 10 jours. Il a été démontré que la latence du COVID-19 varie de 3 à 7 jours en moyenne, jusqu'à 14 jours. Pendant cette période d'incubation, les patients sont contagieux, et il a été rapporté que chaque cas infectait en moyenne 3,77 autres personnes (intervalle d'incertitude 2,23 - 4,82). Il a été constaté que la latence moyenne du COVID-19 est légèrement plus longue que celle du SARS (*Jiabao et al., 2020*).

3.3.3. Réplication de coronavirus

Tous les coronavirus initient l'entrée à l'intérieur de la cellule cible en engageant le récepteur hôte avec la glycoprotéine S présente à leur surface afin d'entrer à l'intérieur de la cellule cible. La région de la protéine S contenant le RBD est présente sur la sous-unité S1. Dans quelques coronavirus, le RBD est présent dans la région N-terminale de S1, alors que dans le SARS-CoV, il est situé dans la région C-terminale.

L'activité fusogène de la membrane virale-cellule est régie par deux domaines en tandem, les répétitions heptadiques (HR1, 2) qui sont présentes sur la région S2 de la protéine S. Il a été établi qu'un événement de clivage protéolytique essentiel a lieu dans la protéine S à la position S2 du SARS-CoV qui entraîne la fusion membranaire et facilite l'entrée du virus à l'intérieur de la cellule (**Figure 5**) (*Belouzard et al., 2009*).

Une fois que le coronavirus est à l'intérieur de la cellule hôte, il libère son génome d'ARNss+ve dans le compartiment cytoplasmique, où la traduction d'ORF-1a et ORF-1b commence, entraînant la formation de deux grandes polyprotéines (pp1a et pp1ab). Trois protéases fonctionnelles clivent les polyprotéines en 16 protéines non structurales (NSP1-16), qui crée finalement l'ARN polymérase virale et d'autres protéines accessoires pour l'assemblage du virus. Un événement de réplication-transcription ininterrompu entraîne la formation de divers ensembles imbriqués d'ARNm subgénomiques (sg) qui se traduisent finalement en de nombreuses protéines structurales et accessoires (**Figure 5**).

Les glycoprotéines E après synthèse sont incorporées dans le réticulum endoplasmique rugueux ou la membrane de Golgi. Le +ve ssRNA se combine avec la protéine de capsid pour former la nucléocapside, suivie du bourgeonnement de particules virales assemblées dans le compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC). Enfin, les vésicules chargées de particules virales sont fusionnées avec la membrane cellulaire pour une excrétion efficace du virus (**Figure 5**). Ces nouveaux virions sont désormais accessibles pour infecter les cellules saines voisines et sont également libérés dans le milieu environnant via des gouttelettes respiratoires hautement contagieuses (*Shah et al., 2020*).

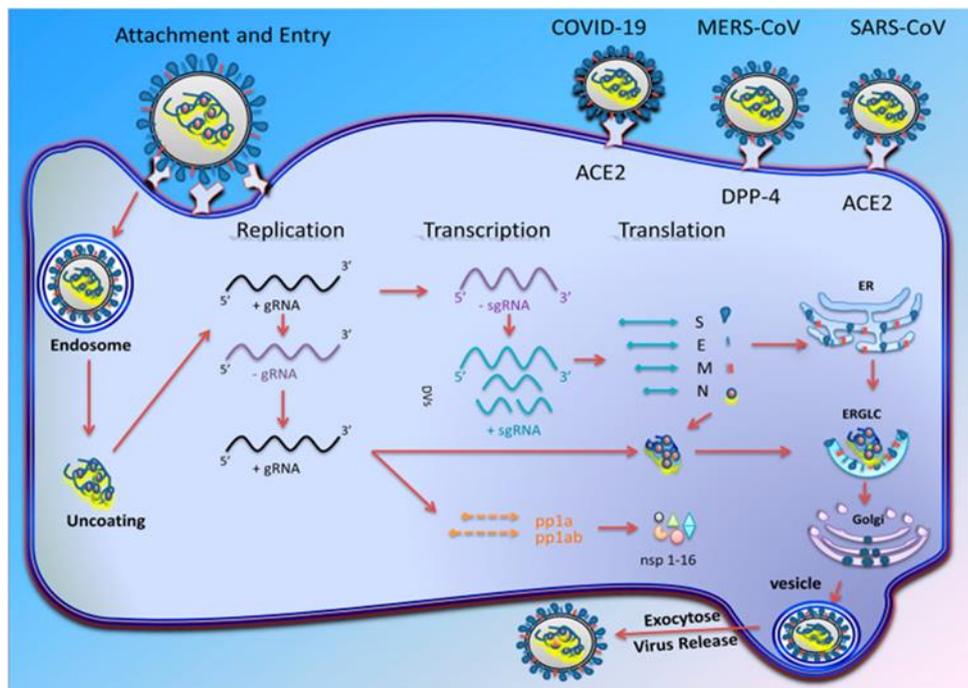


Figure 5 : Cycle de réplication des CoV (Kalhori et al., 2021).

4. Maladie de la COVID-19

4.1. Symptômes et manifestations cliniques

La COVID-19 est une maladie infectieuse, le résultat du développement du SARS-CoV-2, un syndrome respiratoire aigu du coronavirus. Les manifestations cliniques vont de légères à sévères, avec des symptômes multiples non spécifiques. Les symptômes les plus courants sont la fièvre, la toux et une myalgie ou une fatigue. Certains patients pourront aussi présenter d'autres symptômes, moins fréquents comme des maux de tête, des maux de gorge, une congestion nasale, des diarrhées, une perte de goût ou de l'odorat, des courbatures et des douleurs, ...etc. (**Figure 6**). Les symptômes peuvent prendre 2 à 14 jours pour apparaître une personne est contagieuse 2 à 3 jours après l'exposition, même si aucun symptôme n'est présent (*Vandurme, 2020*).

L'installation des symptômes se fait progressivement sur plusieurs jours, contrairement à la grippe qui débute brutalement. D'autres personnes contaminées peuvent également ne présenter que très peu voire aucun symptôme. Seule une personne infectée sur cinq contracte la maladie dans sa forme la plus grave. Ainsi, dans la majorité des cas, les patients guérissent sans nécessairement être hospitalisés (*Vandurme, 2020*).

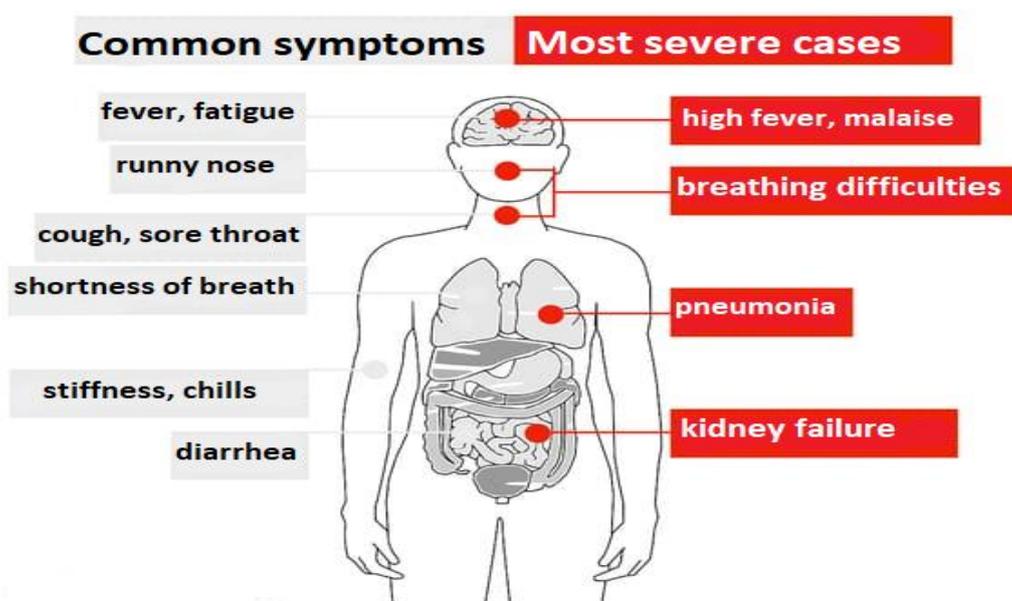


Figure 6 : Schéma montrant les symptômes fréquents et dans les cas sévères du COVID-19 (*Tanca, 2020*).

4.2. Facteur de risque lié à la COVID-19

Les facteurs de risque sont des agents qui augmentent le risque de maladie ou d'infection. Les facteurs les plus importants pour l'infection COVID-19 sont les suivants :

4.2.1. Âge plus avancé

Le SARS-CoV-2 peut infecter tous les âges mais il est beaucoup moins fréquent chez les personnes de moins de 14 ans et il est souvent asymptomatique chez les jeunes. Avec l'âge, le COVID-19 augmente si bien que le vieillissement devient un facteur de risque pour la maladie (*Guan et al., 2020*). Les personnes âgées sont généralement infectées par la toux et éternuements dus à d'autres membres de la famille. Le taux de mortalité est plus élevé chez eux. Le vieillissement affecte négativement la fonction pulmonaire et retarde l'activation du système immunitaire acquis en conséquence ; le virus peut devenir plus répliquable, produisant davantage de réponses pro-inflammatoires et augmentant le risque de décès (*Opal et al., 2005*).

4.2.2. Sexe

Les hommes sont plus sensibles au SARS-CoV-2 de sorte que le sexe masculin est l'un des facteurs de risque du COVID-19 (*Zhou et al., 2020*). Il semble qu'en raison du fait que cette maladie est acquise dans la communauté et les hommes sont plus à l'extérieur de la maison en raison des conditions de travail et sont plus présents dans la communauté (*Guan et al., 2020*). Par conséquent, ils sont plus susceptibles d'être infectés. Une protéine appelée la métalloprotéase 17 (ADAM17) est davantage exprimée dans les poumons et le foie, ce qui est impliqué dans l'excrétion de protéines de surface telles que ACE2. Le rainurage ADAM17 améliore la perte et donc la quantité d'ACE2 soluble, qui est un moyen de bloquant l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules. Estradiols, qui est présent en forte concentration dans femmes, augmente l'expression et l'activité des ADAM17, augmentant ainsi finalement le soluble ACE2 chez la femme et peut être l'une des causes de réduire la prévalence du COVID-19 chez les femmes par rapport aux hommes (*Rizzo et al., 2020*).

4.2.3. Comorbidités

4.2.3.1. Diabète

Le diabète est une maladie qui affaiblit le système immunitaire (*Huang et al., 2020*). En raison d'une glycémie élevée, de sorte que la glycosylation des cytokines perturbe la fonction de cytokines dépendantes des lymphocytes T auxiliaires de type I (Th1) (*Pitocco et al., 2012*).

Les chercheurs ont montré que le diabète augmente le risque de COVID-19 (*Chen et al., 2020*). Les patients diabétiques sont moins réactifs au traitement et ont un risque de décès plus élevé (14% vs 31%) (*Zhou et al., 2020*). Chez les patients diabétiques, l'immunité innée est affaiblie.

4.2.3.2. Maladie cardiovasculaire

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires sont plus sensibles au COVID-19. La raison peut être liée à l'expression de l'ACE2 dans les monocytes et les fibroblastes vasculaires. La présence du virus dans les cellules cardiovasculaires peut endommager et stimuler l'infiltration de cellules inflammatoires mononucléaires dans le tissu cardiaque et l'inflammation aggravera la maladie (*Gallagher et al., 2008*).

4.2.4. Facteurs de risque environnemental

4.2.4.1. Surpeuplement

Il semble que le moyen le plus important de transmettre le SARS-CoV-2 est la présence de personnes lors de rassemblements où il y a une possibilité d'une personne infectée (*Wang et al., 2020*).

4.2.4.2. Contact animal

Le virus se transmet de la chauve-souris à l'homme via l'hôte intermédiaire (*Yuan et al., 2020*). Ça peut être présent dans les excréments humains et infecter d'autres animaux. Ces animaux peuvent être capable d'agir comme des chauves-souris comme réservoirs et infecter les villageois et les vétérinaires les plus en contact direct avec les animaux (*Zhou et al., 2020*).

4.3. Diagnostic

4.3.1. Test immuno-enzymatique (ELISA)

ELISA est un test, qui teste des échantillons de sérum ou de plasma de patients infectés. Le diagnostic par ELISA est basé sur la détection des anticorps dans les échantillons (*Sheikhzadeh et al., 2020*).

4.3.2. Test immunochromatographique (ICA)

C'est une méthode qualitative pour détecter l'analyse à l'œil nu (*Sheikhzadeh et al., 2020*). Ce test rapide est réalisé par application d'une goutte de l'échantillon du patient (sang total, sérum ou plasma) (*Oliveira et al., 2020*). Par opposition au test ELISA, ce sont des tests rapides qui permettent d'établir un diagnostic en quelques minutes (<15 minutes).

Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique fait apparaître une coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat. Ce test détecte la présence d'anticorps humains anti-SARS-CoV-2 dans les échantillons de sérum (*El kettaniz et al., 2020*).

4.3.3. Réaction par chaîne polymérase de transcription inverse

C'est actuellement l'une des méthodes d'analyses biologiques les plus largement utilisées pour détecter le SARS-CoV -2 (*Chan et al., 2020*). Cette méthode implique l'isolement de l'ARN viral à partir de l'échantillon clinique suivi de la génération d'ADN complémentaire (ADNc) par réaction ADN polymérase ARN-dépendante. Ensuite, l'ADNc est converti en ADN double brin (ADNdb) par amplification par PCR, et l'amplification de cet échantillon d'ADN est effectuée jusqu'à ce que l'ADNc viral soit détecté par un signal fluorescent ou électrique (*Zhai et al., 2020*).

4.3.4. Système CRISPR / Cas

Une autre technologie de pointe pour la détection des acides nucléiques est l'utilisation de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat* (CRISPR) utilisant une myriade d'enzymes bactériennes comme Cas-12, pour détecter le génome viral. En comparaison avec RT-PCR en temps réel, cette technique assure rapidité et meilleure sensibilité pour la détection des acides nucléiques COVID-19 (*Jamshaid et al., 2020*).

4.4. Traitement

La propagation rapide de l'infection par le SARS-CoV2 dans le monde a conduit à la besoin immédiat d'un vaccin ou d'une intervention thérapeutique pour prévenir ou traiter la maladie COVID-19.

4.4.1. Médicaments antiviraux

4.4.1.1. Chloroquine et hydroxychloroquine

La chloroquine est un antipaludique et un médicament des maladies auto-immunes largement utilisé qui aurait été un antiviral potentiel à large spectre. La chloroquine est connue pour bloquer l'infection virale en augmentant le pH endosomal nécessaire à la fusion virus/cellule, ainsi qu'en interférant avec la glycosylation des récepteurs cellulaires du SARS-CoV. Les premiers résultats obtenus auprès de plus de 100 patients ont montré l'efficacité apparente de la chloroquine en termes de réduction de l'exacerbation de la

pneumonie, de durée des symptômes et de retard de la clairance virale, le tout en l'absence d'effets secondaires sévères (*Sheahan et al., 2020*).

L'hydroxychloroquine est un analogue de la chloroquine pour lequel il y a moins de préoccupations concernant les interactions médicamenteuses. Lors de la précédente épidémie de SARS, l'hydroxychloroquine avait une activité anti-SARS-CoV *in vitro*. En utilisant des modèles de pharmacocinétique physiologique (PBPK), l'hydroxychloroquine s'est avérée plus puissante que la chloroquine dans les cellules Vero infectées par le SARS-CoV-2. Il a été rapporté que les cytokines IL-6 et IL-10 étaient augmentées en réponse à une infection par le SARS-CoV-2 (*Gautret et al., 2020*). Cela peut évoluer vers une tempête de cytokines, suivie d'une défaillance multiorganique et de la mort. La chloroquine et l'hydroxychloroquine ont des effets immunomodulateurs et peuvent supprimer la réponse immunitaire (*Tang et al., 2019*).

4.1.1.1. Remdesivir

Le remdesivir (GS-5734) est un promédicament analogue de nucléotide qui arrête la réplication virale en inhibant une enzyme virale clé, l'ARN polymérase. Une étude récente a rapporté que le remdesivir bloque fortement l'infection par le SARS-CoV-2 ($CE_{50} = 0,77 \mu\text{M}$) dans les cellules Vero E6 (*Wang et al., 2020*).

Le premier patient avec une infection confirmée par le SARS-CoV-2 aux États-Unis s'est rétabli après avoir reçu du remdesivir intraveineux. Le 10 avril, une étude a rendu compte des résultats cliniques de l'utilisation compassionnelle du remdesivir dans une petite cohorte de patients atteints de COVID-19 sévère. Plus précisément, une amélioration clinique a été observée chez 36 des 53 patients (68%). Cependant, un essai (ClinicalTrials.gov : NCT04257656) a révélé que, comparé au placebo, le remdesivir intraveineux n'avait pas d'effets cliniques ou antiviraux significatifs chez les patients atteints de COVID-19 (*Wang et al., 2020*).

4.4.1.2. Favipiravir

Le favipiravir (T-705), un analogue d'acide nucléique purique approuvé pour le traitement de la grippe, peut inhiber efficacement l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) des virus à ARN tels que la grippe, Ebola et norovirus (*Furuta et al., 2017*). Des études sur des cellules Vero E6 ont suggéré que le favipiravir peut paralyser le virus SARS-CoV-2 ($CE_{50} = 61,88 \mu\text{M}$) (*Wang et al., 2020*).

4.4.2. Interventions à base d'anticorps

Le développement de vaccins et d'anticorps thérapeutiques contre le COVID-19 a des implications importantes. Compte tenu de l'identité relativement élevée du domaine de liaison au récepteur (RBD) dans le SARS-CoV-2 et le SARS-CoV, la réactivité croisée des anticorps anti-SARS-CoV avec la protéine de pointe COVID-19 a été évaluée. La protéine de pointe est le principal inducteur des anticorps neutralisants. Heureusement, l'anticorps monoclonal humain CR3022 spécifique au SARS-CoV se lie fortement au COVID-19 RBD. Cependant, le développement d'anticorps spécifiques au COVID-19 nécessite beaucoup de temps (*Yu et al., 2015*).

4.4.3. Thérapie immunitaire

La réponse immunitaire amplifiée et la libération de cytokines ou «tempête de cytokines» observées dans l'infection par le SARS-CoV-2 pourraient entraîner une défaillance multiorganique. Par conséquent, les anticorps monoclonaux dirigés contre les cytokines inflammatoires ou ses récepteurs peuvent être des thérapies d'appoint pour COVID-19 (*Zhou et al., 2020*).

5. Prévention contre la COVID-19

Pour éviter la diffusion de l'infection, certaines mesures ont été recommandées : les personnes doivent rester à la maison, éviter les rassemblements, se laver fréquemment les mains avec de l'eau et du savon et éviter de toucher le visage, le nez, les yeux et la bouche avec mains impures (*Antonelli et al., 2020*).

L'immunisation par la vaccination est une méthode de protection privilégiée en santé publique. Les vaccins sont développés pour renforcer l'immunité passive des individus qui ne présentent pas les symptômes de la maladie contre l'agent pathogène ciblé, afin de prévenir l'apparition de la maladie après une exposition à l'agent pathogène spécifique (*Tripathi et al., 2021*).

5.1. Traitement Vaccination contre la COVID-19

5.1.1. Vaccins viraux inactivés

Les virus sont inactivés physiquement ou chimiquement mais préservent l'intégrité de la particule virale, qui sert d'immunogène (**figure 7, tableaux 1**).

5.1.2. Vaccins viraux à particules ou nanoparticules

Dans cette stratégie, les protéines virales structurales sont Co-exprimées pour former des particules non infectieuses en tant qu'immunogène du vaccin. Ils ressemblent à de vrais virions mais ils n'ont pas le génome du virus.

5.1.3. Vaccins sous-unitaires protéiques

Cette stratégie comprend uniquement des protéines ou peptides viraux clés qui peuvent être fabriqués *in vitro* dans des cellules de bactéries, de levures, d'insectes ou de mammifères. Le plus grand nombre de candidats vaccins contre le coronavirus 2 (SARS-CoV-2) aux stades cliniques et précliniques sont basés sur cette stratégie.

5.1.4. Vaccins à vecteur viral

Le ou les gènes codant pour un ou plusieurs antigènes pathogènes sont clonés dans des vecteurs viraux non réplicatifs ou se répliquant (tels que l'adénovirus). Le ou les antigènes sont produits par des cellules hôtes transduites après immunisation.

5.1.5. Vaccins ADN et ARNm

Les vaccins à ADN et ARNm présentent l'avantage d'une fabrication rapide contre les agents pathogènes émergents. Pour les vaccins à ADN, le ou les antigènes viraux codés par un plasmide d'ADN recombinant sont produits dans les cellules hôtes via un processus séquentiel de transcription en traduction. En revanche, les vaccins à ARNm sont synthétisés par transcription *in vitro* et ils produisent un ou des antigènes viraux dans le cytoplasme par traduction directe des protéines *in vivo*.

5.1.6. Vaccins à virus vivants atténués

Dans cette stratégie, le virus est atténué par passage *in vitro* ou *in vivo* ou mutagenèse génétique inverse. Le virus résultant devient non pathogène ou faiblement pathogène mais conserve son immunogénicité en imitant l'infection virale vivante (*Daiateur et George, 2020*).

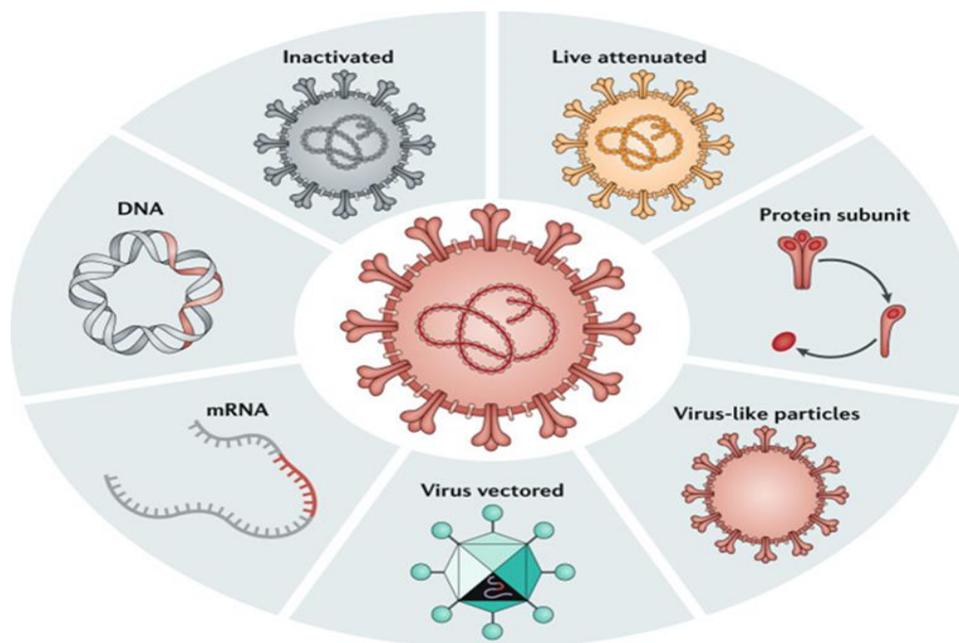


Figure 7 : Schéma des sept stratégies explorées en tant que vaccins contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (*Daiateur et George, 2020*).

Tableau 1 : Détails des quatre vaccins candidats en phase d'approbation (24 novembre 2020) (*Tripathi et al., 2021*).

	Nom du vaccin	Développeur	Type	Dosages	Efficacité	Stockage
1	ARNm-1273	Moderna	ARNm	2	95%	Réfrigérateur normal pendant 1 mois et congélateur à -20 ° C pendant 6 mois
2	BNT162b2	Pfizer et BioNTech	ARNm	2	95%	-80 ° C
3	AZD1222 (également connu sous le nom de ChAdOx1 nCoV-19, Covishield)	Université d'Oxford et AstraZeneca	ADN (vecteur d'adénovirus chimpanzé)	2	62 à 90%	Température régulière du réfrigérateur
4	Sputnik V	Institut de recherche Gamaleya	ADN (vecteur adénovirus humain)	2	92%	Température régulière du réfrigérateur

5.2. Utilisation de produits naturels

Les produits naturels ont toujours intrigué les scientifiques pour la recherche de médicaments afin de développer de nouveaux candidats. Les plantes médicinales sont considérées comme très utiles par les guérisseurs traditionnels dans de nombreuses sociétés pour prévenir et traiter plusieurs maladies et affections. Depuis l'épidémie de COVID-19, divers médicaments traditionnels à base de plantes ont été utilisés et ont eu des effets positifs sur la santé des patients atteints (*Chaachouay et al., 2021*).

Chapitre II

Phytothérapie et infections virales

1. Définition et utilisation de la phytothérapie

1.1. Définition de la phytothérapie

La phytothérapie est une thérapeutique destinée à traiter certains troubles fonctionnels et certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes et de préparation à base de plantes (*Limonier, 2018*).

Ces produits à base de plantes sont préparés et utilisés sous diverses formes, notamment des gélules, des teintures, des infusions, des macérations et des décoctions. La plus grande partie (80 %) des communautés des pays en développement (notamment en Asie et en Afrique) recourt à la phytothérapie et aux préparations à base de plantes associées comme soins de santé primaires (*Organisation mondiale de la santé, 2002*).

1.2. L'utilisation de la phytothérapie en médecine

Les plantes médicinales peuvent être utilisées en médecine dans différents domaines :

- En urologie, dermatologie, gastrites aiguës, toux, ulcères d'estomac, laxatifs, ...etc.
- Dans les systèmes cardiovasculaires et à titre d'exemple, on peut citer le flavoïde qui est un médicament constitué par la flavone non substituée en combinaison avec la rutine et l'isoquercétine. Ce médicament est utile dans le traitement de l'athérosclérose.
 - Contre le diabète.
 - Contre les maladies du stress car elles sont pourvues de pouvoir d'activités antioxydantes tels le thé noir, le thé vert et le cacao riches en composés phénoliques parmi lesquels la flavine, le gallate...etc. D'excellentes capacités à inhiber les réactions oxydatives ont été mises en évidence pour les huiles essentielles de romarin, de sauge, de thym, d'origan, de sarriette, de clou de girofle, de gingembre et de curcuma.
 - Activité antimicrobienne, antivirale, antiparasitaire : Les produits naturels des plantes depuis des périodes très anciennes ont joué un rôle important dans la découverte de nouveaux agents thérapeutiques comme la quinine obtenue à partir du quinquina "Cinchona" a été avec succès employée pour traiter la malaria (*Mohammedi, 2006*).

2. Types de la phytothérapie

2.1. Aromathérapie

Elle repose sur l'utilisation des huiles essentielles ou essences des plantes par différentes voies (ingestion, inhalation, passage transcutané). Cependant du fait que ces huiles sont des produits complexes à utiliser avec précaution et en respectant les doses prescrites, la voie d'administration la plus intéressante, car la plus rapide et la moins toxique, est la voie percutanée.

2.2. Gémothérapie

Elle consiste à utiliser des extraits alcoolisés et glycinés de bourgeons et jeunes racines dilués au dixième. Chaque extrait est réputé avoir une affinité pour un organe ou une fonction. Par exemple, le macérât glyciné de bourgeons de ribesnigrum, ou cassis, dilué au dixième, agit en tant que stimulant de la zone corticale des glandes surrénales, c'est-à-dire de la même manière que la cortisone.

2.3. Herboristerie (la méthode la plus classique et la plus ancienne)

Elle repose sur l'utilisation de décoctions, infusions et macérations de plantes (*Rigat et al., 2007*).

2.4. Phytothérapie pharmaceutique

Qui utilise des extraits végétaux à des doses optimales sous diverses formes galéniques. Cette phytothérapie utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats ...etc (*Strang, 2006*).

3. Stratégie d'utilisation des plantes

Une plante médicinale ne devient utile qu'après avoir subi un certain nombre de transformations qui visent à libérer ses principes actifs et à les rendre assimilables par l'organisme (*Hrabielles, 1981*). De ce fait, pour retirer ces principes actifs d'une drogue végétale, on utilise le plus souvent un liquide qui pourra les dissoudre (*Perrotis et al., 1999*).

3.1. Méthodes d'extraction des principes actifs et les formes d'administrations des plantes

- **Solution simple**

S'emploie lorsque la substance à dissoudre est soluble dans le dissolvant, sans résidu, il suffit de mélanger et d'agiter pour obtenir un produit homogène (*Hrabielles, 1981*).

- **Macération**

Elle consiste à laisser séjourner les plantes médicinales dans un dissolvant approprié pendant un temps déterminé, une nuit parfois plusieurs jours, voire des semaines, à la température ordinaire, sans oublier d'agiter fréquemment pour favoriser la dissolution des principes soluble (*Perrotis et al., 1999*). Les macérations à l'eau ne doivent pas excéder une demi-journée, car elles sont favorables au développement de véritables « bouillons de culture » de microbes d'où l'utilisation préférée des macérations d'alcool (*Rodolphe et al., 2009*).

- **Infusion**

Préparation par laquelle on extrait les principes actifs de la plante ou moyen d'eau bouillante ou très chaude (*Volak et al., 1984*). Elle se pratique en versant un liquide bouillant sur une substance médicamenteuse et en laissant le mélange en contact dans un vase clos, pendant un temps relativement court, le véhicule employé est généralement l'eau et le résultat obtenu s'appelle tisane. L'infusion convient aux drogues riches en huiles essentielles (*Pierre, 1995*).

- **Décoction**

S'opère en versant dans l'eau froide une certaine quantité de produit médicinal et en le faisant bouillir dans un récipient clos, pendant quelques minutes, le temps d'ébullition est de 15-20 mn, il s'agit de racines coriaces ou d'écorces (*Perrotis et al., 1999*). L'eau est le véhicule le plus habituel, mais lorsqu'il s'agit de l'alcool (très volatil), la décoction se fait dans un ballon surmonté d'un réfrigérant afin de condenser les vapeurs (*Hrabielles, 1981*).

- **Lixiviation (la percolation)**

Est un procédé qui consiste à épuiser une substance de ses principes solubles, en la faisant traverser lentement par un dissolvant approprié (*Hrabielles, 1981*).

- **Gélules et les poudres**

Généralement administrées en gélules, les poudres peuvent aussi être saupoudrées sur les aliments ou diluées. On les applique sur la peau, comme du talc, ou, mélangées avec des teintures, en cataplasme (*Souilah et al., 2018*). De manière générale, plus une poudre est fine, plus elle est de bonne qualité.

La poudre est introduite dans les gélules (en gélatine ou en matière végétale) que l'on peut se procurer en pharmacie.

- **Sirops**

Le miel et le sucre non raffinés sont des conservateurs efficaces qui peuvent être mélangés à des infusions et des décoctions pour donner des sirops et des cordiaux. Ils ont en outre des propriétés adoucissantes qui en font d'excellents remèdes pour soulager les maux de gorge. La saveur sucrée des sirops permet de masquer le mauvais goût de certaines plantes, de manière à ce que les enfants les absorbent plus volontiers (*Souilah et al., 2018*).

- **Huiles médicinales**

L'infusion d'une plante dans de l'huile permet d'extraire les principes actifs solubles dans l'huile. Les huiles médicinales élaborées à chaud sont portées à faible ébullition, tandis que celles élaborées à froid sont chauffées naturellement par le soleil. Les huiles médicinales ne doivent pas être confondues avec les huiles essentielles, constituants naturels des plantes qui ont des propriétés médicinales propres et un arôme distinct. Ces dernières peuvent être ajoutées aux huiles médicinales pour renforcer leur efficacité thérapeutique (*Souilah et al., 2018*).

- **Crèmes**

Une crème est préparée en associant de l'huile ou un autre corps gras à l'eau, par un processus d'émulsion contrairement aux onguents (des préparations d'aspect crémeux), les crèmes pénètrent dans l'épiderme. Elles ont une action adoucissante, tout en laissant la peau respirer et transpirer naturellement. Cependant, elles se dégradent très rapidement et doivent donc être conservées à l'abri de la lumière, dans des pots hermétiques placés au réfrigérateur (*Souilah et al., 2018*).

4. Exemples des plantes aux propriétés antivirales

4.1. Rheum palmatum

Rheum palmatum a montré un effet antiviral considérable et est régulièrement utilisé pour traiter les maladies respiratoires. Composés d'anthraquinone extrait de Rheum palmatum a inhibé l'infectiosité de certains virus, inhibe efficacement la synthèse et la réplication du virus et même inactivé directement le virus (*Lee et al., 2021*).

4.2. *Artemisia annua* L

Cette plante médicinale chinoise est potentiellement efficace pour ses propriétés antipaludiques, antivirales. *Artemisia annua* est connue pour posséder une activité antivirale et est actuellement utilisée pour le traitement du VIH, du SARS-CoV-2. *A. annua* contient des flavonoïdes, des polyphénols, des stérols, des saponines, des polysaccharides, et d'autres molécules. Du fait de la présence de ces molécules, les extraits d'*A.annua* (plante entière) ont montré un rôle important, se voyant attribuer des propriétés immunomodulatrices, antivirales, antioxydantes et anti-inflammatoires. Le mécanisme d'action d'*A.annua* est d'inhiber l'activité enzymatique de 3CLPro, qui est également produit par le SARS-CoV-2 (*Siddiqui et al., 2020*).

4.3. *Lonicera japonica* (Flos *Lonicerae Japonicae*)

Lonicera japonica utilisé depuis des milliers d'années appartient à la plus ancienne médecine traditionnelle et est l'un des médicaments les plus fréquemment prescrits en Extrême-Orient. De nombreux composés ont été isolés de *Lonicera japonica* et caractérisés par rapport à leurs activités pharmacologiques telles que les activités antivirales. Est l'un des médicaments à base de plantes qui ont été utilisés avec succès pour le traitement des patients infectés par le SARS-CoV lors de l'épidémie de SARS de 2002/2003 (*Oesch et al., 2021*).

4.4. Agrégat *Lindera*

L'agrégat de *Lindera* (agrégat L.) est une plante médicinale traditionnelle chinoise. La racine de cette plante est principalement utilisée pour traiter les douleurs thoraciques, inflammation, indigestion. Il contient plusieurs composants bioactifs, tels que les flavonoïdes, les lactones et les tanins. De plus, (agrégat L) a également montré d'autres activités biologiques telles qu'antivirales, antitumorales, anti-inflammatoires. Les feuilles (d'agrégat L). Peuvent également être utilisées comme breuvage comme thé, en raison de son effet protecteur contre le stress oxydatif. Une étude *in vitro* a montré que (d'agrégat L) est capable d'empêcher la réplication et l'entrée du virus SARS-CoV-2 (*Siddiqui et al., 2020*).

4.5. *Isatis indigotica* Fortune ex Lindl

Isatis indigotica (*I. indigotica*) est une très ancienne plante chinoise. Selon Lin et al, *I indigotica* a le potentiel d'inhiber/bloquer l'entrée et la réplication du SARS-CoV-1 chez son hôte (*Lin et al., 2014*). Cependant, le groupe de recherche a utilisé *Radix isatidis* (racine séchée) d'*Indigotica* pour extraire des composés puissants pour le traitement des patients infectés par le SARS-CoV-1.

De plus, sa racine contient de l'indirubine, de l'indican, de l'indigo, de la sinigrine, du sitostérol, de l'hésperétine, de l'aloé-émodyne et de nombreux autres composés bioactifs. Selon une étude *in vitro*, tous ces composés extraits ont été utilisés contre l'infection par le SARS-CoV-1, et il a été constaté que l'indigo, la sinigrine, l'aloé-émodyne et l'hésperétine étaient capables d'inhiber l'entrée du virus (*Li et al., 2005*).

4.6. L'échinacée

Est généralement considérée comme un stimulant immunitaire et généralement utilisée pour prévenir et traiter infections des voies respiratoires supérieures (*Hudson, 2012*). L'échinacée a de puissants effets antiviraux contre certains virus selon le moment d'application. L'administration d'extraits d'échinacée pour les infections des voies respiratoires supérieures peuvent être bénéfiques pour le traitement précoce d'une maladie existante. *Echinacea purpurea* a un effet sur les virus lors de l'infection initiale et au moment de la transmission. L'échinacée est utilisée depuis plusieurs décennies pour prévenir la rhume et grippe (*Foster, 1991*).

4.7. La propolis

La propolis est considérée un immunostimulant sûr et un adjuvant vaccinal puissant qui induit une réponse immunitaire et offre une période de protection plus longue. Il est également inclus comme ingrédient adjuvant dans la médecine traditionnelle, améliorant la réponses humorales et cellulaires (*Keflie et Biesalski, 2020*).

5. Substances bioactives à action antivirale

5.1. Grand famille des Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont connus pour leur activité antivirale. De nombreux composés flavonoïdes sont bien connus pour agir comme agents antiviraux en inhibant la liaison et l'entrée du virus, sa réplication, la traduction de la protéine virale, la formation d'enveloppes à l'aide de complexes de glycoprotéines et la libération du virus. Les flavonoïdes contribuent au processus de signalisation dans la cellule hôte en activant les facteurs de transcription des gènes et également en sécrétant des cytokines (*Andres et al., 2009*). La relation structure-activité des flavonoïdes montre qu'il s'agit d'un bon inhibiteur de l'enzyme neuraminidase du virus de la grippe, empêchant ainsi sa réplication. Les flavonoïdes ont montré un potentiel dans la thérapie contre COVID-19 Ils peuvent inhiber l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule et ont donc été utilisés dans la thérapie des patients COVID-19 (*Anand et al., 2021*).

5.2. Lutéoline

La lutéoline et les fractions riches en lutéoline ont des propriétés antivirales, notamment SARS-CoV, rotavirus rhésus, il s'est avéré être le composé le plus puissant parmi 400 naturels composés contre les infections à entérovirus-71 et coxsackie virus A 16, car il perturbe réplication de l'ARN viral. La lutéoline a des actions antivirales, anti-inflammatoires, neurotrophiques, activités antioxydantes, anticancéreuses et anti-apoptotiques. Il a montré sa capacité à inhiber l'entrée du virus SARS-CoV et la fusion avec les récepteurs humains, peut donc avoir activité potentielle anti-SARS-CoV-2 (*Anand et al., 2021*).

5.3. La curcumine

Un composant du curcuma, a été utilisé comme additif alimentaire et à base de plantes supplément. Une étude a montré que la curcumine interférait avec la liaison des virus enveloppés à la surface cellulaire (*Mounce et al., 2017*). Les dérivés de la curcumine présentaient une activité antivirale contre les virus enveloppés. Direct le traitement d'un virus avec de la curcumine a réduit l'infectiosité du virus d'une manière dose-dépendante pour les virus enveloppés, comme ainsi que le virus de la stomatite vésiculeuse. La curcumine a également exposé propriétés antivirales contre le virus de l'hépatite C et virus SARS-CoV-2 (*Keflie et Biesalski, 2020*).

*Partie Analyse des Articles
scientifiques*

Matériel et Méthodes

Méthodologie de travail

Notre étude est une revue de la littérature de type narratif portant sur l'utilisation de la phytothérapie comme moyen de prévention ou de traitement de la COVID-19.

Cette lecture analytique des articles a été effectuée en consultant PubMed qui est l'interface d'interrogation de la base de données MEDLINE. L'outil le plus efficace pour trouver les articles pertinents et pour éviter le phénomène de synonymie entre les mots clés est l'utilisation du MeSH (Medical Subject Headings) qui est le thésaurues de Pubmed.

Pour collecter l'ensemble des articles répondant au sujet de notre recherche, nous avons utilisé les termes MeSH suivant :

- COVID-19
- Phytotherapy
- Herbal Medicine
- Plant Extracts
- Plants, Medicinal

Afin d'assurer une recherche transversale efficace, nous avons réunis ces mots clés en utilisant les opérateurs booléens AND et OR selon la formule suivante :

"COVID-19"[Mesh] AND ("Plant Extracts"[Mesh] OR "Phytotherapy"[Mesh] OR "Plants, Medicinal"[Mesh] OR "Herbal Medicine"[Mesh])

La recherche des articles était sans restriction de langue particulière et n'avait aucun critère d'exclusion.

Le résultat de la recherche a été scruté et analysé pour identifier le type de relation entre la phytothérapie et la COVID-19. Les résultats de la recherche sont vérifiés régulièrement (chaque semaine) jusqu'au 28 juin 2021.

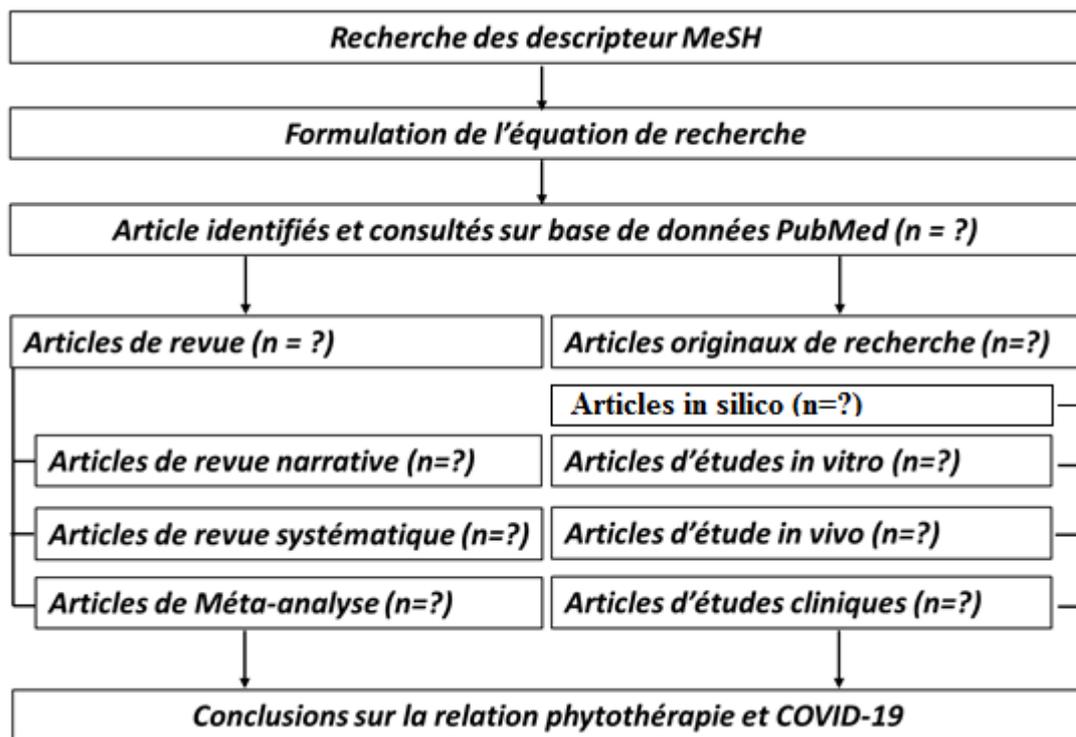


Figure 8 : Stratégie adoptée de l'analyse de la littérature.

Résultats et Discussion

Le travail présenté est une revue bibliographique narrative dans laquelle sont analysés les articles qui s'intéressent à l'effet de la phytothérapie dans la prévention et le traitement de la COVID-19 et ce, en consultant PubMed de MEDLINE et en travaillant avec une équation de recherche appropriée.

En utilisant le terme MeSH « COVID-19 », la recherche sur PubMed a abouti à 88128 articles publiés et ce, depuis 2019 jusqu'au jour du 28 juin 2021. De nombreux types d'études ont été menés (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Répartition des types d'article scientifiques sur le COVID-19.

Type d'étude	Nombre
Références bibliographiques sur le COVID-19 (Total)	88,128
Articles de revue	10476
Articles de revue systématiques	1775
Articles de méta-analyse	1124
Articles d'études originales (in silico, in vitro, in vivo)	65655
Articles d'étude clinique	830 dont 442 essais cliniques contrôlés et randomisés
Livres	01
Article attribut (Associated data)	8267

Vu que la maladie de la COVID-19 n'est apparue qu'en fin de l'année 2019, le plus grand nombre des études ont eu lieu en 2020 avec un pourcentage de plus de 60% par rapport à l'ensemble des études COVID-19 (**Figure 9**).

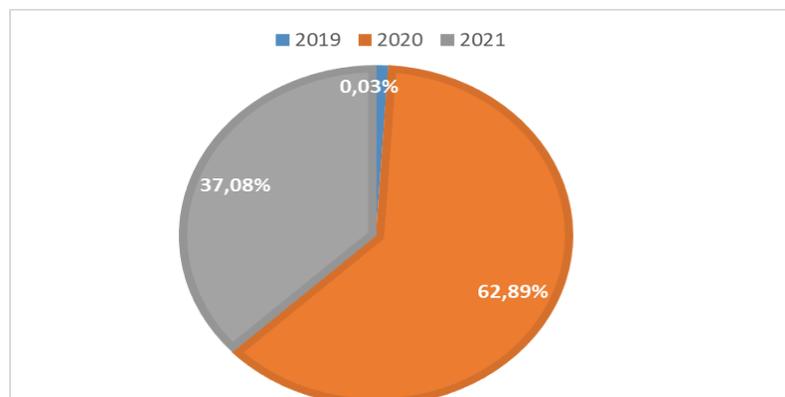


Figure 9 : Répartition chronologique des études sur le COVID-19.

La recherche de la relation entre COVID-19 et la phytothérapie sur PubMed par utilisation de l'équation de recherche suivante "COVID-19"[Mesh] AND ("Plant Extracts"[Mesh] OR "Phytotherapy"[Mesh] OR "Plants, Medicinal"[Mesh] OR "Herbal Medicine"[Mesh]), a abouti à 381 articles répartis chronologiquement en 0,22%, 64,36% et 35,40% respectifs aux années 2019, 2020 et 2021. Ce nombre de 381 représente 0,43% du nombre total des articles publiés sur la COVID-19. Ils sont répartis en plusieurs types d'études (**Tableau3**).

Tableau 3 : Répartition des types d'article scientifiques sur le COVID-19.

<i>Equation de recherche : "COVID-19"[Mesh] AND ("Plant Extracts"[Mesh] OR "Phytotherapy"[Mesh] OR "Plants, Medicinal"[Mesh] OR "Herbal Medicine"[Mesh])</i>	
Types de publication	Nombre
Références bibliographiques sur le COVID-19	381
Articles de revue	105
Articles de revue systématiques et de méta-analyse	30
Articles d'études originales (in silico, in vitro, in vivo clinique : non contrôlées et randomisées, cas-témoins)	204
Articles d'études cliniques contrôlées et randomisées	12
Livres	00
Article attribue (Associated data)	30

1. Résultat des études de méta-analyse et de revue systématiques

Parmi les 381 études obtenues, 30 études de revue systématique et de méta-analyse sont trouvés, dont 24 sont des articles de méta-analyses. Ces articles portent exclusivement sur l'utilisation de plantes chinoises qui sont utilisées sous différentes formes, décoction (*Shao et al., 2020*), Capsules (*Ren et al., 2021*) et (*Li et al., 2021*), Granules (*Ren et al., 2021*) et (*Li et al., 2020*), Injection (*Fu et al., 2020*) et (*Wang et al., 2020*) et collyre (*Wu et al., 2020*). Ces plantes sont également utilisées en monothérapie (*Zeng et al., 2020*) ou

en association avec des traitements médicamenteux (*Li et al., 2021*), (*Han et al., 2020*), (*Wang et al., 2020*).

2. Résultat des revues narratives

Par ailleurs, 105 autres articles de revue qui sont de type narratif sont obtenus qui s'intéressent à la phytothérapie par rapport à l'infection par le corona virus. Ces plantes sont essentiellement chinoises (*Zhang et al., 2021*) et (*Dai et al., 2020*) turques (*Sargin, 2021*) et indienne (*Sen et al., 2021*), (*Adithya et al., 2021*). Ces articles concernent également l'utilisation des plantes *Nigella* (*Khazdair et al., 2021*), (*Islam et al., 2021*), *Artemesia* (*Kapepula et al., 2020*), *Ginkgo biloba* (*Ibrahim et al., 2021*), le thé (*Chowdhury et Barooah, 2020*) et la curcumine (*Zahedipour et al., 2020*) avec différentes préparations ou par substances bioactives isolées à partir des plantes (*Sen et al., 2021*), (*Shahinozzaman et al., 2020*), (*Menegazzi et al., 2020*).

3. Résultat des études *in silico*

51 études *in silico* ont été décrites dans les résultats de la recherche dont 03 études sont des études *in silico* suivi d'une vérification expérimentale (*Li et al., 2021*), (*Jia et al., 2021*), (*Yang et al., 2020*). Ces travaux s'intéressent au criblage des métabolites secondaires végétaux structurellement diverses dans la réduction de la pathogenèse du SARS-CoV-2. Ces molécules bioactives sont issus de plantes médicinales, essentiellement chinoises (*Wu et al., 2021*), mexicaines (*Rivero et Gomez, 2021*) ou africaine (*Gyebi et al., 2021*) ou issus de produits alimentaires (*Xu et al., 2021*). Ce criblage est réalisé par le docking moléculaire en ciblant (par inhibition) par exemple l'enzyme 3CLpro du SARS-CoV-2 (*Gyebi et al., 2021*) et l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (*Gao et al., 2020*), les protéases humaines clés dans l'infection par le SARS-CoV-2 (*Vivek et al., 2020*) ou en ciblant directement le nouveau coronavirus 2019 (*Zhang et al., 2020*) en inhibant par exemple l'enzyme Mpro du SARS-CoV-2 (*Gurung et al., 2020*). Le criblage *in silico* d'inhibiteurs potentiels de la *spike* glycoprotéine du SARS-CoV-2 a été réalisé par stratégie de reprogrammation des médicaments (*Wei et al., 2020*).

Par ailleurs, une étude *in silico* a étudié le potentiel de liaison de la nigellidine (*Nigella sativa*) aux sites actifs de l'enzyme e conversion A1/2 et de l'angiotensine 1/2 pour prévenir les lésions vasculaires et la comorbidité induites par le COVID-19 (*Maiti et al., 2021*).

4. Résultat des études *in vitro*

Les études *in vitro* dont le nombre est estimé à 17, s'intéressent à évaluer l'activité anti-inflammatoire ou antivirale de quelques plantes. En effet, l'activité antivirale d'*Artémisia annua* L. (Nair et al., 2021), de Shuanghanglian (Su et al., 2020) et de *Scutellaria baicalensis* et de son métabolite secondaire, Baicalein (Liu et al., 2021), a été testée *in vitro* par inhibition de la réplication du SARS-CoV-2 ou ses variants. Aussi l'activité anti-inflammatoire du Cannabis (Anil et al., 2021) et d'*Aframomum melegueta* (Omotuyi et al., 2021) a été testée *in vitro*.

Par ailleurs, les deux activités antivirale et anti-inflammatoire ont été testées dans la même étude en utilisant la Phillyrin, métabolite secondaire de *Forsythia suspensa* par suppression de la voie de signalisation du NF- κ B (Nuclear factor kappa B) (Ma et al., 2020).

D'une autre part, nous avons trouvé dans une même étude deux modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo* pour tester l'effet GB-2 et la flavine du thé comme inhibiteurs de l'ACE2 et de la TMPRSS2, ce qui peut suggérer qu'ils pourraient agir en tant que composés potentiels pour une étude clinique (Wu et al., 2020).

Prenant l'exemple de l'étude de Cao et ses collaborateurs (2020) qui a testé *in vitro* neuf artémisinines, connus pour leur potentiel antiviral à large spectre. Ils ont été choisis pour tester leur potentiel anti-SARS-CoV-2 en utilisant des cellules Vero E6 de rein de singe vert africain. Des tests de cytotoxicité ont été effectués avant le test antiviral pour déterminer la cytotoxicité des composés sélectionnés. Des copies d'ARN viral dans les surnageants ont été déterminées par PCR quantitative en temps réel (qRT-PCR) pour déterminer les effets antiviraux des composés. Les résultats ont prouvé que Artesunate, arteannuin B, et lumefantrine ont montré une bonne promesse en tant qu'agents anti-SARS-CoV-2 *in vitro* combiné à leur innocuité (Cao et al., 2020).

Un deuxième exemple a étudié l'effet de la glycyrrhizine contre la maladie de la COVID-19. La glycyrrhizine est l'ingrédient principal de la racine de réglisse, ayant montré auparavant une activité antivirale contre des virus tels que le virus de l'herpès simplex, le virus de l'immunodéficience humaine et d'autres coronavirus. Dans cette étude, Des concentrations décroissantes de glycyrrhizine (0,002 à 4 mg/ml) ont été pré-incubées avec le 100 TCID₅₀SARS-CoV-2 pendant 1 h à 37°C et les mélanges ont ensuite été incubés sur des cellules Vero E6 confluentes pendant 48 h (pré- et post-combinés).

En parallèle, un test de cytotoxicité de la glycyrrhizine a été effectué. Après 48 h après l'infection, la réplication du SARS-CoV-2 a été complètement bloquée par la glycyrrhizine et aucun effet cytotoxique n'a pu être observé même à une concentration de 4 mg/ml (*van et al., 2021*).

5. Résultat des études *in vivo*

Concernant les études expérimentales sur animaux, seules 4 études ont été trouvées. Deux études ont associé deux modèles différents chacune. La première est l'étude citée ci-dessus testant l'effet GB-2 *in vitro* et *in vivo* en utilisant des souris comme modèle animal recevant par voie orale 200 mg/kg de GB-2 par jour. Les données d'immunohistochimie (IHC) obtenues pour les poumons et les reins (les tissus ont révélé que les niveaux d'expression de l'ACE2 et du TMPRSS2 étaient nettement diminués dans le GB-2 Ces résultats indiquent que GB-2 peut bloquer l'expression de l'ACE2 et du TMPRSS2 dans les tissus pulmonaires et rénaux sans effets indésirables, y compris la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité (*Wu et al., 2020*).

La deuxième étude a testé, suite à l'analyse *in silico* des mécanismes pharmacologiques des composants de la décoction Qing-Fei-Pai-Du (QFPDD) leurs effets sur une pneumonie induite sur des rats pour tester les voies essentielles des effets anti-inflammatoires pour des effets thérapeutiques contre le COVID-19 (*Yang et al., 2020*).

Une troisième étude purement *in vivo* a testé l'effet de la décoction Qing-Fei-Pai-Du (QFPDD) qui est une formule de composés de la médecine chinoise recommandée pour lutter contre la COVID-19 par la Commission nationale de la santé de la République populaire de Chine. Dans cette étude, une méthode basée sur UHPLC-Q-Orbitrap HRMS a été développée pour identifier les constituants chimiques du QFPDD ainsi que les métabolites dans le sérum et les tissus de souris après administration orale de QFPDD. Un total de 405 produits chimiques, dont 40 types d'alcaloïdes, 162 types de flavonoïdes, 44 types d'acides organiques, 71 types de saponines triterpéniques et 88 types d'autres composés dans l'extrait aqueux de QFPDD ont été identifiés. 195 composants chimiques ont été identifiés dans le sérum de souris après administration orale de QFPDD.

De plus, 165, 177, 112, 120, 44, 53 constituants ont été identifiés dans les poumons, le foie, le cœur, les reins, le cerveau et la rate de souris traitées au QFPDD, respectivement. Ces résultats ont fourni des informations et des conseils clés pour une enquête plus approfondie sur les substances pharmacologiquement actives et les applications cliniques du QFPDD (*Liu et al., 2021*).

La quatrième étude *in vivo* concerne la plante *Arenaria kansuensis*. Dans ce travail, l'effet protecteur de l'extrait éthanolique (AE) d'*A. Kansuensis* sur la fibrose pulmonaire a été évalué à l'aide d'un modèle animal de fibrose pulmonaire induite par le paraquat. Les résultats ont montré que l'AE pouvait améliorer considérablement le taux de survie. Les résultats de l'observation histopathologique ont montré que le degré de destruction de la structure du tissu pulmonaire chez la souris a été significativement amélioré avec l'augmentation de la dose d'AE. Le dépôt du collagène dans l'interstitium pulmonaire était significativement réduit. Le degré d'infiltration inflammatoire a été significativement réduit et les cytokines inflammatoires ont été significativement inhibées chez la souris en inhibant le NF-kB-p65. En outre, le niveau de stress oxydant a été efficacement amélioré par AE. Cette étude a montré que l'effet protecteur des AE sur la fibrose pulmonaire peut être une voie prometteuse dans le traitement de la fibrose pulmonaire causée par la COVID-19 (*Cui et al., 2021*).

6. Résultat des études cliniques

Concernant les études cliniques, elles sont réparties en 07 études cohorte rétrospectives indienne (*Thakar et al., 2021*), et essentiellement chinoises (*Shu et al., 2021*), (*Jethani et al., 2021*), en 05 études cas-témoins qui s'intéressent principalement au traitement par les plantes chinoises de pneumonie et de fibrose pulmonaire induite par le virus (*Ma et al., 2021*), (*Zhi et al., 2021*), (*Wang et al., 2020*). Le nombre des études prospectives randomisées et contrôlées est estimé à 12 études. Elles ont comme objectif de tester plusieurs plantes chinoises administrées seules, sans association avec des traitements médicamenteux afin de voir l'effet isolé de ces plantes. L'administration se fait soit en prophylaxie (*Zhao et al., 2020*) ou pour traiter la COVID-19 (*Xu et al., 2021*), (*Azimi et Hasheminasab, 2020*), (*Xiao et al., 2020*), dont la sévérité varie de légère (*Rangnekar et al., 2020*), modérée (*Xia et al., 2021*) à sévère (*Wang et al., 2020*), (*Zhao et al., 2020*).

Ces plantes qui ont fait l'objet des 12 études cliniques sont administrées sous différentes formes, en décoction prise par voie orale (*Zhao et al., 2020*), (*Yan et al., 2020*).

Capsules (*Hu et al., 2021*), granules (*Xiao et al., 2020*), injection (*Xu et al., 2021*), (*Wang et al., 2020*), (*Wen et al., 2020*) en testant l'effet antiviral (*Xia et al., 2021*) et anti-inflammatoire (*Wen et al., 2020*).

Prenant deux exemples pour présenter les détails d'études cliniques. Le premier exemple est une étude clinique ayant l'objectif de déterminer l'innocuité et l'efficacité de la capsule de Lian huaqingwen (LH) chez les patients atteints de COVID-19. Un essai contrôlé randomisé ouvert, multicentrique prospectif a été réalisé chez des patients atteints de COVID-19. Les 284 patients ont été randomisés pour recevoir le traitement habituel seul (142 patients) ou en association (142 patients) avec des gélules de LH (4 gélules, trois fois par jour) pendant 14 jours. Le critère d'évaluation principal était le temps de disparition des symptômes (fièvre, fatigue, toux).

Les capsules de LH confèrent des effets thérapeutiques sur COVID-19 en raccourcissant le temps de disparition des symptômes et en améliorant la récupération des anomalies radiologiques thoraciques. Au vu des profils d'efficacité et d'innocuité, les gélules de LH pourraient être envisagées pour le traitement du COVID-19 (*Hu et al., 2020*).

Le deuxième exemple est une étude clinique pour explorer l'efficacité et l'innocuité de l'injection de Reduning, médecine traditionnelle chinoise, dans le traitement du COVID-19. Pour cela, un essai randomisé, ouvert, multicentrique et contrôlé a été mené dans 12 hôpitaux généraux entre le 06.02.2020 et le 23.03.2020. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement de routine avec (80 patients) ou sans (77 patients) injection de Reduning (80 patients) (20 ml/jour pendant 14 jours) (ChiCTR2000029589). Le temps de disparition des symptômes cliniques au jour 14 du traitement.

Le taux de disparition des symptômes à 14 jours était plus élevé dans l'injection de Reduning que dans les témoins (84,4% contre 60,0%). Par rapport aux témoins, le groupe Reduning a montré un temps médian d'amélioration des symptômes cliniques plus court (143 contre 313,5 h). Cet essai préliminaire suggère que l'injection de Reduning pourrait être efficace et inoffensive chez les patients symptomatiques atteints de COVID-19 (*Xu et al., 2021*).

7. Plantes utilisées pour le traitement de la COVID-19

Le tableau suivant résume les noms des plantes étudiées dans le traitement de la COVID-19 et trouvées dans les 381 articles consultés.

Tableau 4 : Plantes utilisés dans le traitement de la maladie COVID-19.

Les plantes	La fourme d'utilisation	Référence
<i>Xuan Fei Bai Du Fang</i>	-	<i>(Cui et al., 2021)</i>
<i>Pudilan Xiaoyan</i>	Liquide	<i>(Deng et al., 2020)</i>
<i>Lian Hua Qing Wen</i>	-	<i>(Zheng et al., 2020)</i>
<i>Lianhua Qingwen</i>	Capsule	<i>(Zhang et al., 2021)</i>
<i>Xuanfei Baidu</i>	Granule	<i>(Li et al., 2021)</i>
<i>Huashi Baidu</i>	-	<i>(Wei et al., 2021)</i>
<i>Toujie Quwen</i>	Granule	<i>(Sun et al., 2021)</i>
<i>Thoughts</i>	-	<i>(Ma et al., 2021)</i>
<i>Jingyin</i>	Granule	<i>(Wang et al., 2021)</i>
<i>Reduning</i>	Injection	<i>(Xu et al., 2021)</i>
<i>Shufeng Jiedu</i>	Capsule	<i>(Chen et al., 2021)</i>
<i>Huoxiang Zhengqi</i>	Liquide	<i>(Yan et al., 2020)</i>
<i>Qingfei Paidu</i>	Décoction	<i>(Xin et al., 2020)</i>
<i>Yuxingcao</i>	gouttes oculaires	<i>(Wu et al., 2020)</i>
<i>Xuebijing</i>	Injection	<i>(Xing et al., 2020)</i>

8. Plantes à action directe sur l'appareil de réplication du virus

Le tableau suivant résume les noms des plantes trouvés dans notre résultat de recherche d'articles et qui ont une action antivirale par inhibition de la réplication du virus.

Tableau 5 : Plantes à action antivirale.

Nom	Effets	Références
<i>Glycyrrhizin</i>	inhibe la principale protéase virale	(van et al., 2021)
<i>Scutellaria baicalensis</i>	inhibe la réplication du SARS-CoV-2 et de sa protéase de type 3C <i>in vitro</i>	(Liu et al., 2021)
Feuilles de <i>Ginkgo biloba</i>	Inhibent le 3CLpro	(Xiong et al., 2021)
<i>Curcumin</i>	inhibe la réplication du SARS-CoV-2	(Scorei et al., 2020)

9. Prudence dans l'utilisation des plantes médicinales pour traiter COVID-19

Trois brevets de médicaments à base de plantes médicinales ont été approuvés pour être étendus pour traiter les symptômes de la COVID-19 (capsules de Lianhuaqingwen, granules de Jinhuaqinggan et injection de Xuebijing pour des conditions sévères de la maladie). Ces médicaments sont largement utilisés pour traiter le COVID-19 en Chine.

Les utilisateurs de ces plantes soutiennent le fait que les médicaments à base de plantes sont largement utilisés et sûrs, mais la vérité est que toutes les drogues comportent des risques. Certains lots du médicament injectable Xiyanning, ont déjà rappelé après des rapports d'effets indésirables.

Bien que ces médicaments ont été utilisés en clinique pour plusieurs années, lorsque nous les appliquons à une nouvelle maladie comme le COVID-19, surtout en combinaison avec d'autres antiviraux, antibiotiques et immunitaires supprimeurs, la sécurité doit être évaluée avec prudence.

Par ailleurs, le mécanisme moléculaire de base est obscur. Les médicaments à base de plantes contiennent généralement de nombreux ingrédients actifs, et il est important de mieux comprendre quels ingrédients sont fonctionnels et comment ils fonctionnent.

Enfin, certains patients présentant des symptômes grippaux et qui craignent les mesures de quarantaine recourent à l'automédication avec des remèdes à base de plantes évitant d'aller à l'hôpital, entravant les tests, retardant ainsi le bon diagnostic et le bon traitement de la maladie. L'utilisation de médicaments à base de plantes pour traiter COVID-19 devrait être avec prudence (Yang, 2020).

Conclusion

Conclusion

L'épidémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une pandémie en cours causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) avec une mortalité considérable dans le monde.

Malgré la disponibilité de plusieurs vaccins de la COVID-19, la bataille entre le SARS-CoV-2 et les humains se poursuit. Avec l'émergence continue de multiples variants, cela peut affecter l'efficacité des Vaccins. Il est donc urgent de développer des traitements thérapeutiques médicamenteux contre ces menaces. Depuis l'épidémie de COVID-19, divers médicaments traditionnels à base de plantes ont été utilisés et ont eu des effets positifs sur la santé des patients COVID-19. Cet usage traditionnel probant a fait l'objet de plusieurs études expérimentales et cliniques.

L'objectif de cette étude était d'analyser les articles qui concernent la thérapie par les plantes et la COVID-19. La lecture analytique des articles obtenus par recherche sur PubMed. Sont répartis en articles de revue narrative (95), de revue systématique et de méta-analyse (30). Le reste d'articles sont des résultats d'études *in silico*, *in vitro*, *in vivo* en plus des études cliniques.

D'après notre analyse, nous concluons que :

- La majorité des articles sont des articles de revue narrative ou systématiques.
- Il y a un grand nombre d'articles portant sur l'étude computationnelle et les modèles *in silico*.
- Il existe peu d'études *in vivo* comparés aux études cliniques, il est important de multiplier les études *in vitro* et *in vivo* pour mieux comprendre quelles molécules active des plantes sont fonctionnelles et comment elles fonctionnent.
- Les plantes les plus utilisés par les différents modèles expérimentaux ou cliniques sont les plantes chinoises.
- Les plantes sont généralement utilisées en association avec les autres traitements médicamenteux pour augmenter l'efficacité de ces derniers. La combinaison de la phytothérapie et de la médecine conventionnelle pourrait constituer une approche alternative au traitement de la COVID-19 à l'avenir.
- Les plantes médicinales continuent de jouer un rôle essentiel dans le système de santé fondamental.

L'utilisation de la phytothérapie comme traitement de convention est loin d'être généralisé dans tout le monde. Il est souhaitable de procéder à des études plus approfondies sur la possibilité de traiter la COVID-19 avec des plantes.

Références

- Adithya J, Nair B, Aishwarya T, Nath L. (2021). The Plausible Role of Indian Traditional Medicine in Combating Corona Virus (SARS-CoV 2): A Mini-Review. (C. P. Biotechnol, Éd.) 22(7), pp. 906-919. doi:10.2174/1389201021666200807111359
- Ali S, Ansari M, Alzohairy M, Almatroudi A, Alomary M, Alghamdi S, Rehman S, Khan H. (2021). Natural Products and Nutrients against Different Viral Diseases: Prospects in Prevention and Treatment of SARS-CoV-2. *Medicina (Kaunas)*. 57(2):169. doi: 10.3390/medicina57020169.
- Anand A, Balamuralikrishnan B, Kaviya M, Bharathi K, Parithathvi A, Arun M, Senthilkumar N, Velayuthaprabhu S, Saradhadevi M, Al-Dhabi N, Arasu M, Yattoo M, Tiwari R, Dhama K. (2021). Medicinal Plants, Phytochemicals, and Herbs to Combat Viral Pathogens Including SARS-CoV-2. *Molecules*. 26(6), p. 1775. doi:10.3390/molecules26061775
- Andres A, Donovan S, Kuhlenschmidt M. (2009). Soy isoflavones and virus infections. *The Journal of nutritional biochemistry*. 20(8), pp. 563-569. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.04.004
- Anil S, Shalev N, Vinayaka A, Nadarajan S, Namdar D, Belausov E, Shoal I, Mani K, Mechrez G, Koltai H. (2021). Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages. (S. Rep, Éd.) 11(1), p. 462. doi:10.1038/s41598-021-81049-2
- Antonelli A, Elia G, Ferrari S, Foddìs R, De Marco S, Cristaudo A, Fallahi P. (2020). The Covid-19, *Epidemiology, Clinic and Prevention*. (B. S. Publishers, Éd.) *Current genomics*, 21(3), p. 157. doi:10.2174 / 1389202921999200427133052
- Attah A, Fagbemi A, Olubiyi O, Dada-Adegbola H, Oluwadotun A, Elujoba A, Babalola C. (2021). Therapeutic Potentials of Antiviral Plants Used in Traditional African Medicine With COVID-19 in Focus: A Nigerian Perspective. (F. M. S.A., Éd.) *Frontiers in pharmacology*, 12. doi:10.3389/fphar.2021.596855
- Azimi M, Hasheminasab F. (2020). Evaluating the efficacy and safety of the myrtle (*Myrtus communis*) in treatment and prognosis of patients suspected to novel coronavirus

disease (COVID-19): study protocol for a randomized controlled trial. (Trials, Éd.) 21(1), p. 978. doi:10.1186/s13063-020-04915-w

Belouzard S, Chu V, Whittaker G. (2009). Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. (U. N. Medicine, Éd.) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(14), pp. 5871-6. doi:10.1073/pnas.0809524106

Cao R, Hu H, Li Y, Wang X, Xu M, Liu J, Zhang H, Yan Y, Zhao L, Li W, Zhang T, Xiao D, Guo X, Li Y, Yang J, Hu Z, Wang M, Zhong W. (2020). Anti-SARS-CoV-2 Potential of Artemisinin In Vitro. (A. I. Dis, Éd.) 6(9), pp. 2524-2531. doi:10.1021/acsinfecdis.0c00522

Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn S, Di Napoli R. (2021). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). (U. N. Medicine, Éd.) *StatPearls [Internet]*. Récupéré sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/?fbclid=IwAR1aRv3jxrXXhslD WjvRLUDhurTmyq3BUAILQpwt6JvKEaVojdvGZUva0vE>

Chaachouay N, Douira A, Zidane L. (2021). COVID-19, prevention and treatment with herbal medicine in the herbal markets of Salé Prefecture, North-Western Morocco. (E. GmbH, Éd.) *European journal of integrative medicine*, 42, p. 101285. doi:10.1016/j.eujim.2021.101285

Chan J, Yip C, To K, Tang T, Wong S, Leung K, Fung A, Ng A, Zou Z, Tsoi H, Choi G, Tam A, Cheng V, Chan K, Tsang O, Yuen K. (2020). Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. 58(5). doi:10.1128/JCM.00310-20

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan. (C. a.-t. Lancet, Éd.) 395(10223), pp. 507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Chen J, Lin S, Niu C, Xiao Q. (2021). Clinical evaluation of Shufeng Jiedu Capsules combined with umifenovir (Arbidol) in the treatment of common-type COVID-19: a

retrospective study. (E. R. Med, Éd.) 15(2), pp. 257-265.
doi:10.1080/17476348.2020.1822741

Chowdhury P, Barooah A. (2020). Tea Bioactive Modulate Innate Immunity: In Perception to COVID-19 Pandemic. (F. Immunol, Éd.) 11, p. 590716.
doi:10.3389/fimmu.2020.590716

Cui Y, Xin H, Tao Y, Mei L, Wang Z. (2021). *Arenaria kansuensis* attenuates pulmonary fibrosis in mice via the activation of Nrf2 pathway and the inhibition of NF-kB/TGF-beta1/Smad2/3 pathway. (P. Res, Éd.) 35(2), pp. 974-986. doi:10.1002/ptr.6857

Dai Y, Wan S, Gong S, Liu J, Li F, Kou J. (2020). Recent advances of traditional Chinese medicine on the prevention and treatment of COVID-19. (C. J. Med, Éd.) 18(12), pp. 881-889. doi:10.1016/S1875-5364(20)60031-0

Daiateur L, George G. (2020). Viral targets for vaccines against COVID-19. (N. P. UK, Éd.) *Nature reviews. Immunology*, pp. 1–10. doi:10.1038/s41577-020-00480-0

Deng W, Xu Y, Kong Q, Xue J, Yu P, Liu J, Lv Q, Li F, Wei Q, Bao L. (2020). Therapeutic efficacy of Pudilan Xiaoyan Oral Liquid (PDL) for COVID-19 in vitro and in vivo. (S. T. Ther, Éd.) 5(1), p. 66. doi:10.1038/s41392-020-0176-0

Der Y, Chi W, Su J, Ferrall L, Hung C, Wu T. (2020). Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. (B. Central, Éd.) *Journal of Biomedical Science*, 27(104). doi:10.1186 / s12929-020-00695-2

El kettani Z. (2020). *Méta-analyse La maladie COVID 19: Facteurs de risque et l'intérêt pronostic des D-dimères*. Thèse de doctorat, Université Mohammed V de RABAT.
Récupéré sur
<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/18345/MM0032020.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Fehr A, Perlman S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. (U. N. Medicine, Éd.) *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*(1282), pp. 1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1

Foster S. (1991). *Echinacea nature's immune enhancer*. Rochester. (V. H. Press, Éd.)

- Fu J, Wu L, Ma Y, Liang Q. (2020). The efficacy and safety of Xuebijing injection for corona virus disease 2019: A protocol for a systematic review and meta-analysis. (M. (Baltimore), Éd.) 99(49). doi:10.1097/MD.00000000000023401
- Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. (P. J. Sci, Éd.) 93, pp. 449–63. doi:10.2183/pjab.93.027
- Gallagher P, Ferrario C, Tallant E. (2008). Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. (A. J. Physiol, Éd.) 295(6). doi:10.1152/ajpheart.00426.2008
- Gao L, Xu J, Chen S. (2020). In Silico Screening of Potential Chinese Herbal Medicine Against COVID-19 by Targeting SARS-CoV-2 3CLpro and Angiotensin Converting Enzyme II Using Molecular Docking. (C. J. Med, Éd.) 26(7), pp. 527-532. doi:10.1007/s11655-020-3476-x
- Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira V, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain J, Brouqui P, Raoult D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. (I. J. Agents, Éd.) (105949). doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui D, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. (N. E. Med, Éd.) 382(18), pp. 1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- Gurung A, Ali M, Lee J, Farah M, Al-Anazi K. (2020). Unravelling lead antiviral phytochemicals for the inhibition of SARS-CoV-2 M pro enzyme through in silico approach. (L. Sc, Éd.) 255, p. 117831. doi:10.1016/j.lfs.2020.117831
- Gyebi G, Ogunro O, Adegunloye A, Ogunyemi O, Afolabi S. (2021). Potential inhibitors of coronavirus 3-chymotrypsin-like protease (3CL pro): an in silico screening of alkaloids and terpenoids from African medicinal plants. (J. B. Dyn, Éd.) 39(9), pp. 3396-3408. doi:10.1080/07391102.2020.1764868

- Han L, Wang Y, Hu K, Tang Z, Song X. (2020). The therapeutic efficacy of Huashi Baidu Formula combined with antiviral drugs in the treatment of COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. (M. (Baltimore), Éd.) 99(42). doi:10.1097/MD.00000000000022715
- Hrabiellles M. (1981). Abrégé de matière médicale. (Masson, Éd.)
- Hu K, Guan W, Bi Y, Zhang W, Li L, Zhang B, Liu Q, Song Y, Li X, Duan Z, Zheng Q, Yang Z, Liang J, Han M, Ruan L, Wu C, Zhang Y, Jia ZH, Zhong N. (2020). Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. (L. phytomédecine, Éd.) 85(153242). doi: 10.1016/j.phymed.2020.153242
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. (Lancet, Éd.) 395(10223), pp. 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Hudson J. (2012). Applications of the phytomedicine *echinacea purpurea* (purple coneflower) in infectious diseases. (J. B. Biotechnol, Éd.) (769896). doi:10.1155/2012/769896
- Hui D, Azhar E, Madani T, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, Mchugh T, Memish Z, Drosten C, Zumla A, Petersen E. (2020). The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. (P. b. Diseases., Éd.) *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 91, pp. 264–266. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009
- Ibrahim M, Ramadan H, Mohammed R. (2021). Evidence that Ginkgo Biloba could use in the influenza and coronavirus COVID-19 infections. (J. B. Pharmacol, Éd.) 2(3), pp. 131-143. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0310
- Islam M, Hossain K, Sarker P, Ferdous J, Hannan M, Rahman M, Chu D, Uddin M. (2021). Revisiting pharmacological potentials of *Nigella sativa* seed: A promising option for

COVID-19 prevention and cure. (P. Res, Éd.) 35(3), pp. 1329-1344.
doi:10.1002/ptr.6895

Jamshaid H, Zahid F, Din I, Zeb A, Choi H, Khan G, Din F. (2020). Diagnostic and treatment strategies for COVID-19. (A. PharmSciTech, Éd.) 21(6), pp. 1-14.
doi:10.1208/s12249-020-01756-3

Jethani B, Gupta M, Wadhvani P, Thomas R, Balakrishnan T, Mathew G, Mathur M, Rao B, Shukla D, Khullar A, Khera M, Sharma H, Kumar R, Kumar S, Jaggi S, Sinha R, Rawal K, Kapoor A, Manchanda R. (2021). Clinical Characteristics and Remedy Profiles of Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. (Homeopathy, Éd.) 110(2), pp. 86-93. doi:10.1055/s-0040-1718584

Jia S, Luo H, Liu X, Fan X, Huang Z, Lu S, Shen L, Guo S, Liu Y, Wang Z, Cao L, Cao Z, Zhang X, Zhou W, Zhang J, Li J, Wu J, Xiao W. (2021). Dissecting the novel mechanism of reduning injection in treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) based on network pharmacology and experimental verification. (J. Ethnopharmacol, Éd.) 273, p. 113871. doi:10.1016/j.jep.2021.113871

Jiabao X, Zhao S, Teng T, Abdalla A, Zhu W, Xie L, Wang Y, Guo X. (2020). Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. (MDPI, Éd.) *Viruses*, 12(2), p. 244. doi:10.3390/v12020244

Kalhuri M, Saadatpour F, Arefian E, Soleimani M, Farzaei M, Aneva I, Echeverría J. (2021). The Potential Therapeutic Effect of RNA Interference and Natural Products on COVID-19: A Review of the Coronaviruses Infection. (F. M. S.A., Éd.) 12, p. 616993. doi:10.3389/fphar.2021.616993

Kapepula P, Kabengele J, Kingombe M, Van Bambeke F, Tulkens P, Sadiki Kishabongo A, Decloedt E, Zumla A, Tiberi S, Suleman F, Tshilolo L, Muyembe-Tamfum J, Zumla A, Nachega J. (2020). Artemisia Spp. Derivatives for COVID-19 Treatment: Anecdotal Use, Political Hype, Treatment Potential, Challenges, and Road Map to Randomized Clinical Trials. (A. J. Hyg, Éd.) 103(3), pp. 960-964.
doi:10.4269/ajtmh.20-0820

- Keflie T, Biesalski H. (2020). Micronutrients and Bioactive Substances: Their Potential Roles in Combating COVID-19. (Nutrition, Éd.) (111103). doi:10.1016/j.nut.2020.111103
- Khan M, Adil S, Alkhatlan H, Tahir M, Saif S, Khan M, Khan S. (2021). COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. (MDPI, Éd.) *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(1), p. 39. doi:10.3390/molecules26010039
- Khazdair M, Ghafari S, Sadeghi M. (2021). Possible therapeutic effects of *Nigella sativa* and its thymoquinone on COVID-19. (P. Biol, Éd.) 59(1), pp. 696-703. doi:10.1080/13880209.2021.1931353
- Korber B, Fischer W, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, Hengartner N, Giorgi E, Bhattacharya T, Foley B, Hastie K, Parker M, Partridge D, Evans C, Freeman T, Saphire E, Montefiori D. (2020). Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. (U. N. Medicine, Éd.) *Cell*, 182(4), pp. 812–827. doi:10.1016/j.cell.2020.06.043
- Lee D, Li Q, Liu J, Efferth T. (2021). Traditional Chinese herbal medicine at the forefront battle against COVID-19: Clinical experience and scientific basis. (Phytomedicine, Éd.) 80(153337). doi:10.1016/j.phymed.2020.153337
- Li R, Li Y, Li B, Sun H, Liu X, Ge X, Liu Y, Yang J. (2020). Efficacy and safety of Shufeng Jiedu capsule for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A protocol for systematic review and meta-analysis. (M. (Baltimore), Éd.) 99(32). doi:10.1097/MD.00000000000021615
- Li Y, Chu F, Li P, Johnson N, Li T, Wang Y, An R, Wu D, Chen J, Su Z, Gu X, Ding X. (2021). Potential effect of Maxing Shigan decoction against coronavirus disease 2019 (COVID-19) revealed by network pharmacology and experimental verification. (J. Ethnopharmacol, Éd.) 271, p. 113854. doi: 10.1016/j.jep.2021.113854
- Li S, Chen C, Zhang H, Guo H, Wang H, Wang L, Zhang X, Hua SN, Yu J, Xiao P, Li R, Tan X. (2005). Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral research*, 67(1), pp. 18-23. doi:10.1016/j.antiviral.2005.02.007

- Li X, Wang W, Zhao X, Zai J, Zhao Q, Li Y, Chaillon A. (2020). Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. (J. W. Inc., Éd.) *Journal of medical virology*, 92(5), pp. 501-511. doi:10.1002 / jmv.25701
- Li F, Li Y, Zhang J, Li S, Mao A, Zhao C, Wang W, Li F. (2021). The therapeutic efficacy of Xuanfei Baidu Formula combined with conventional drug in the treatment of coronavirus disease 2019: A protocol for systematic review and meta-analysis. (M. (Baltimore), Éd.) *100*(3). doi:10.1097/MD.00000000000024129
- Limonier A. (2018). La phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie. 292. Thèse de doctorat, France: Université de Marseille.
- Lin L, Hsu W, Lin C. (2014). Antiviral natural products and herbal medicines. *Journal of traditional and complementary medicine*, 4(1), pp. 24-35. doi:10.4103/2225-4110.124335
- Liu W, Huang J, Zhang F, Zhang CC, Li RS, Wang YL, Wang CR, Liang XM, Zhang WD, Yang L, Liu P, Ge GB. (2021). Comprehensive profiling and characterization of the absorbed components and metabolites in mice serum and tissues following oral administration of Qing-Fei-Pai-Du decoction by UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap HRMS. (C. J. Med, Éd.) *19*(4), pp. 305-320. doi:10.1016/S1875-5364(21)60031-6
- Liu H, Ye F, Sun Q, Liang H, Li C, Li S, Lu R, Huang B, Tan W, Lai L. (2021). Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro. (J. E. Chem, Éd.) *36*(1), pp. 497-503. doi:10.1080/14756366.2021.1873977
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu W, Wang D, Xu W, Holmes E, Gao G, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. (E. Ltd., Éd.) *Lancet (London, England)*, 395(10224), pp. 565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
- Ma Q, Li R, Pan W, Huang W, Liu B, Xie Y, Wang Z, Li C, Jiang H, Huang J, Shi Y, Dai J, Zheng K, Li X, Hui M, Fu L, Yang Z. (2020). Phillyrin (KD-1) exerts anti-viral

and anti-inflammatory activities against novel coronavirus (SARS-CoV-2) and human coronavirus 229E (HCoV-229E) by suppressing the nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway. (*Phytomedicine*, Éd.) 78, p. 153296. doi:10.1016/j.phymed.2020.153296

Ma J, Wu H, Chen Y, Huang M, Zhang L. (2021). Thoughts on Traditional Chinese Medicine Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia Based on Two Cases. (*C. J. Med*, Éd.) 27(5), pp. 375-378. doi:10.1007/s11655-020-3485-9

Maiti S, Banerjee A, Kanwar M. (2021). In silico Nigellidine (*N. sativa*) bind to viral spike/active-sites of ACE1/2, AT1/2 to prevent COVID-19 induced vasotumult/vascular-damage/comorbidity. (*V. Pharmacol*, Éd.) 138, p. 106856. doi:10.1016/j.vph.2021.106856

Malabadi R, Meti N, Chalannavar R. (2021). Role of herbal medicine for controlling coronavirus (SARS-CoV-2) disease (COVID-19). *International Journal of Research and Scientific Innovations*, 8(2), pp. 135-165.

Menegazzi M, Campagnari R, Bertoldi M, Crupi R, Paola R, Cuzzocrea S. (2020). Protective Effect of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in Diseases with Uncontrolled Immune Activation: Could Such a Scenario Be Helpful to Counteract COVID-19? (*I. J. Sci*, Éd.) 21(14), p. 5171. doi:10.3390/ijms21145171

Mohammedi B. (2006). Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et flavonoïdes de quelques plantes de la région de Tlemcen. 3. Tlemcen, Thèse de magistère : Université Abou Bakr Belkaid.

Mounce B, Cesaro T, Carrau L, Vallet T, Vignuzzi M. (2017). Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. (*A. Res*, Éd.) 142. doi:10.1016/j.antiviral.2017.03.014

Nair M, Huang Y, Fidock D, Polyak S, Wagoner J, Towler M, Weathers P. (2021). *Artemisia annua* L. extracts inhibit the in vitro replication of SARS-CoV-2 and two of its variants. (*J. Ethnopharmacol*, Éd.) 274, p. 114016. doi:10.1016/j.jep.2021.114016

Oesch F, Oesch-Bartlomowicz B, Efferth T. (2021). Toxicity as prime selection criterion among SARS-active herbal medications. (*Phytomedicine*, Éd.) (153476). doi:10.1016/j.phymed.2021.153476

- Oliveira B, Oliveira L, Sabino E, Okay T. (2020). SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: a mini review on diagnostic methods. (R. d. Paulo, Éd.) 62. doi:10.1590/S1678-9946202062044
- Omotuyi I, Nash O, Ajiboye B, Olumekun V, Oyinloye B, Osuntokun O, Olonisakin A, Ajayi A, Olusanya O, Akomolafe F, Adelakun N. (2021). Aframomum melegueta secondary metabolites exhibit polypharmacology against SARS-CoV-2 drug targets: in vitro validation of furin inhibition. (P. Res, Éd.) 35(2), pp. 908-919. doi:10.1002/ptr.6843
- OMS. (2021). Récupéré sur https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjw8vqGBhC_ARIsADMSd1Ayp-ritJbzTXVMcmD9mtgJm-_yNpGnr0r73YcQozUCY3E58BoSBnYaAsDEEALw_wcB
- Opal S, Girard T, Ely E. (2005). The immuno-pathogenesis of sepsis in elderly patients. (C. I. Dis, Éd.) 41, pp. S504-12. doi:10.1086/432007
- Oreshkova N, Molenaar R, Vreman S, Harders F, Munnink B, Honing R, Gerhards N, Tolsma P, Bouwstra R, Sikkema R, Tacken M, Weesendorp E, Engelsma M, Brusckke C, Smit L, Koopmans M, Poel W, Stegeman A. (2020). SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. (U. N. Medicine, Éd.) *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 25(23), p. 2001005. doi:10.2807 / 1560-7917.ES.2020.25.23.2001005
- Organisation mondiale de la santé. (2002). Stratégie de l’OMS pour la médecine traditionnelle. 1, pp. 1-63. doi:WHO/EDM/TRM
- Organisation mondiale de santé. (2020). *Tableau de bord de l'OMS sur le coronavirus (COVID-19)*. Récupéré sur <https://covid19.who.int/>
- Organisation mondiale de santé. (2021). Récupéré sur <https://covid19.who.int/>
- Parlakpınar H, Gunata M. (2020). SARS-COV-2 (COVID-19): Cellular and biochemical properties and pharmacological insights into new therapeutic developments. *Cell biochemistry and function*. doi:10.1002 / cbf.3591

- Perrotis C, Caraffa N, Ailis A. (1999). Précis de matière médicale. (Masson, Éd.)
- Phan T. (2020). Novel coronavirus: From discovery to clinical diagnostics. (E. B.V., Éd.) *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 79, p. 104211. doi:10.1016/j.meegid.2020.104211
- Pierre Z. (1995). Encyclopédie des médecines naturelles tome 1. (F. Noche, Éd.)
- Pitocco D, Fuso L, Conte E, Zaccardi F, Condoluci C, Scavone G, Incalzi R, Ghirlanda G. (2012). The diabetic lung-a new target organ? *Rev Diabet Stud.* 9(1), pp. 23-35. doi:10.1900/RDS.2012.9.23
- Rangnekar H, Patankar S, Suryawanshi K, Soni P. (2020). Safety and efficacy of herbal extracts to restore respiratory health and improve innate immunity in COVID-19 positive patients with mild to moderate severity: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. (*Trials*, Éd.) 21(1), p. 943. doi:10.1186/s13063-020-04906-x
- Rehman M, Fariha C, Anwar A, Shahzad N, Ahmad M, Mukhtar S, Farhan U, Haque M. (2020). Novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A recent mini review. (*U. N. Medicine*, Éd.) *Computational and Structural Biotechnology Journal*, pp. 612-623. doi:10.1016/j.csbj.2020.12.033
- Ren H, Jiang Y, Wang S, Wang Y, Wang J. (2021). Efficacy and safety of Shufeng Jiedu Capsule in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. (*M. (Baltimore)*, Éd.) 100(1). doi:10.1097/MD.00000000000024198
- Rigat M, Bonet M, Garcia S, Garnatje T, Vallès J. (2007). Studies on pharmaceutical ethnobotany in the high river Ter valley (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula). *Journal of Ethnopharmacology*, 113, 267–277.
- Rivero S, Gomez V. (2021). In Silico Screening of Natural Products Isolated from Mexican Herbal Medicines against COVID-19. (*Biomolecules*, Éd.) 11(2), p. 216. doi:10.3390/biom11020216

- Rizzo P, Vieceli F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. (2020). COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? (B.-s. R. Cardiol, Éd.) *115*(3), p. 31. doi:10.1007/s00395-020-0791-5
- Rodolphe E, Figeat H, Jeanmonod D. (2009). *Botanique Systématique des plantes à Fleur. Une approche phylogénétique nouvelle des Angiospermes des régions tempérée et tropicales.*
- Sargin S. (2021). Potential anti-influenza effective plants used in Turkish folk medicine: A review. (J. Ethnopharmacol, Éd.) *265*, p. 113319. doi:10.1016/j.jep.2020.113319
- Scorei I, Biță A, Mogoșanu G. (2020). Boron enhances the antiviral activity of the curcumin against SARS-CoV-2. (R. J. Embryol, Éd.) *61*(3), pp. 967-970. doi:10.47162/RJME.61.3.39
- Seifalian A, Tavakol S. (2021). Preventive and Therapeutic Strategies to Fight COVID-19. (C. P. Design, Éd.) *27*(15), pp. 1547-1548. doi: 10.2174/138161282713210421090237.
- Sen I, Chakraborty I, Mandal A, Bhanja S, Patra S, Maity P. (2021). A review on antiviral and immunomodulatory polysaccharides from Indian medicinal plants, which may be beneficial to COVID-19 infected patients. (I. J. Macromol, Éd.) *181*, pp. 462-470. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.03.162
- Shah V, Fimal P, Alam A, Ganguly D, Chattopadhyay S. (2020). Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Front Immunol.* (F. M. S.A., Éd.), *11*, p. 1949. doi:10.3389/fimmu.2020.01949
- Shahinozzaman M, Basak B, Emran R, Rozario P, Obanda D. (2020). Artepillin C: A comprehensive review of its chemistry, bioavailability, and pharmacological properties. (Fitoterapia, Éd.) *147*, p. 104775. doi: 10.1016/j.fitote.2020.104775
- Shao G, Huang S, Cui Y, Yang D. (2020). Maxingshigan decoction for treating COVID-19: A protocol for systematic review and meta analysis. *99*(48). doi:10.1097/MD.00000000000023224
- Sheahan T, Sims A, Leist S, Schäfer A, Won J, Brown A, Montgomery S, Hogg A, Babusis D, Clarke M, Spahn J, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng J, Cihlar T, Jordan R,

- Denison M, Baric R. (2020). Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. (N. Commun, Éd.) *11*(222). doi:10.1038/s41467-019-13940-6
- Sheikhzadeh E, Eissa S, Ismail A, Zourob M. (2020). Diagnostic techniques for COVID-19 and new developments. (Talanta, Éd.) (121392). doi: 10.1016/j.talanta.2020.121392
- Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, Zheng M, Yang B, Chen Z. (2020). An overview of COVID-19. (U. N. Medicine, Éd.) *Journal of Zhejiang University. Science. B*, *21*(5), pp. 343-360. doi:10.1631/jzus.B2000083
- Shu Z, Chang K, Zhou Y, Peng C, Li X, Cai W, Wei L, Zheng Q, Tian H, Xia J, Yang K, Wang N, Liu J, Min X, Yan D, Sun J, Wu H, Li X, Zheng Y, Yu Z, Lu X, Yang Y, Jia T, Ji J, Zou Q, Wang Y, Xiao M, Zhang Q, Xiong Y, Sun F, Zhu Q, Jiang X, Wang G, Tang S, Zhang J, Li X, Zhang N, Zhang B, Tong X, Liu B, Zhou X, Chan K, Li X. (2021). Add-On Chinese Medicine for Coronavirus Disease 2019 (ACCORD): A Retrospective Cohort Study of Hospital Registries. (A. J. Med, Éd.) *49*(3), pp. 543-575. doi:10.1142/S0192415X21500257
- Siddiqui A, Danciu C, Ashraf S, Moin A, Singh R, Alreshidi M, Patel M, Jahan S, Kumar S, Alkhinjar M, Badraoui R, Snoussi M, Adnan M. (2020). Plants-derived biomolecules as potent antiviral phytomedicines: New insights on ethnobotanical evidences against coronaviruses. (Plants, Éd.) *9*(1244), 41. doi:10.3390/plants9091244
- Souilah N. (2018). Etude de la composition chimique et des propriétés thérapeutiques traditionnelles et modernes des huiles essentielles et des composés phénoliques de quelques espèces du Nord-est algérien. Thèse de doctorat, p.7-8. Université des Frères Mentouri Constantine 1. Consulté le Juin 6, 2021, sur <https://bu.umc.edu.dz/theses/chimie/SOU7363.pdf>
- Strang C. (2006). Larousse médical. Ed Larousse.
- Su H, Yao S, Zhao W, Li M, Liu J, Shang W, Xie H, Ke C, Hu H, Gao M, Yu K, Liu H, Shen J, Tang W, Zhang L, Xiao G, Ni L, Wang D, Zuo J, Jiang H, Bai F, Wu Y, Ye Y, Xu Y. (2020). Anti-SARS-CoV-2 activities in vitro of Shuanghuanglian

preparations and bioactive ingredients. (A. P. Sin, Éd.) *41*(9), pp. 1167-1177.
doi:10.1038/s41401-020-0483-6

Sun P, Yan D, Li B, Tang L, Xu L, Wang F. (2021). Toujie Quwen granule used with conventional western therapy for coronavirus disease 2019: A protocol for systematic review and meta-analysis. (M. (Baltimore), Éd.) *100*(24).
doi:10.1097/MD.00000000000026370

Tanca L. (2020). INFOGRAPHIE. QUELS SONT LES SYMPTÔMES DU CORONAVIRUS? Récupéré sur INFOGRAPHIE BFMTV:
https://www.bfmtv.com/international/infographie-quels-sont-les-symptomes-du-coronavirus_AN-202002260054.html

Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. (2019). Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease open label. (r. c. BMJ, Éd.) *369*(1849). doi:10.1136/bmj.m1849

Thakar A, Panara K, Patel F, Bhagiya S, Goyal M, Bhinde S, Chaudhari S, Chaturvedi S. (2021). Add-on Ayurveda Treatment for Early Stage COVID-19: A Single Center Retrospective Cohort Study From Gujarat, India. (J. E. Med, Éd.) *26*.
doi:10.1177/2515690X211020685

Tizaoui K, Zidi I, Lee K, Ghayda R, Hong S, Li H, Smith L, Koyanagi A, Jacob L, Kronbichler A, Shin J. (2020). Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). (I. I. Publisher, Éd.) *International journal of biological sciences*, *15*, pp. 2906–2923. doi:10.7150 / ijbs.48812

Tripathi T, Mishra S. (2021). One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? (E. B.V., Éd.) *Acta tropica*, *214*, p. 105778.
doi:10.1016/j.actatropica.2020.105778

van L, Bormann M, Alt M, Schipper L, Heilingloh C, Steinmann E, Todt D, Dittmer U, Elsner C, Witzke O, Krawczyk A. (2021). Glycyrrhizin Effectively Inhibits SARS-CoV-2 Replication by Inhibiting the Viral Main Protease. (Viruses, Éd.) *13*(4), p. 609. doi:10.3390/v13040609

- Vandurme K. (2020). Regard sur la première vague de la crise sanitaire de la COVID-19 dans les maisons de repos en Belgique: Analyse d'un instantané de la presse écrite.
- Vivek R, Rana A, Rajan N, Biswal H, Samal A. (2020). In Silico Identification of Potential Natural Product Inhibitors of Human Proteases Key to SARS-CoV-2 Infection. (*Molecules*, Éd.) 25(17), p. 3822. doi:10.3390/molecules25173822
- Volak J, Stodola J, Severa F. (1984). *Plantes médicinales*. (Grund, Éd.)
- Wang X, Xie P, Sun G, Deng Z, Zhao M, Bao S, Zhou Y. (2020). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of western medicine routine treatment combined with Chinese herbal medicine in the treatment of COVID-19. (*M. (Baltimore)*, Éd.) 99(32). doi:10.1097/MD.00000000000021616
- Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. (2020). Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. (*B. Trends*, Éd.) 14(1), pp. 64-68. doi: 10.5582/bst.2020.01030
- Wang Z, Fu S, Xu L, Li S, Qian K, He X, Zhu G, Li L, Zhang J, Li W, Qin B, Zhou C, Ma P. (2020). Impact of Shenfu injection on a composite of organ dysfunction development in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. (*Trials*, Éd.) 21(1), p. 738. doi:10.1186/s13063-020-04677-5
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. (*C. Res*, Éd.) 30, pp. 269–71. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden F, Horby P, Cao B, Wang C. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled. (*m. t. Lancet*, Éd.) 395, pp. 1569–78. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9

- Wang P, Lu J, Jin Y, Zhu M, Wang L, Chen S. (2020). Statistical and network analysis of 1212 COVID-19 patients in Henan. (C. I. Dis, Éd.) 95, pp. 391-8. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.051
- Wang Y, Han L, Zhang W, Sun J. (2020). The curative effect of Reduning injection combined with Xuanfeibaidu formula on COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. 99(46). doi:10.1097/MD.00000000000022830
- Wang B, Sun X, Kong X, Gao Y. (2021). Systematic elucidation of the mechanism of Jingyin granule in the treatment of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia via Network Pharmacology. (I. J. Sci, Éd.) 18(7), pp. 1648-1656. doi:10.7150/ijms.53575
- Wax R, Christian M. (2020). Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. (U. N. Medicine, Éd.) *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 67(5), pp. 568-576. doi:10.1007/s12630-020-01591-x
- Wei T, Wang H, Wu X, Lu Y, Guan S, Dong F, Dong C, Zhu G, Bao Y, Zhang J, Wang G, Li H. (2020). In Silico Screening of Potential Spike Glycoprotein Inhibitors of SARS-CoV-2 with Drug Repurposing Strategy. (C. J. Med, Éd.) 26(9), pp. 663-669. doi:10.1007/s11655-020-3427-6
- Wei W, Wu S, Li H, Li Z, Qu H, Yao C, Zhang J, Li J, Wu W, Guo D. (2021). Chemical profiling of Huashi Baidu prescription, an effective anti-COVID-19 TCM formula, by UPLC-Q-TOF/MS. 19(6), pp. 473-480. doi:10.1016/S1875-5364(21)60046-8
- Wen L, Zhou Z, Jiang D, Huang K. (2020). [Effect of Xuebijing injection on inflammatory markers and disease outcome of coronavirus disease 2019]. 32(4), pp. 426-429. doi:10.3760/cma.j.cn121430-20200406-00386
- Wu C, Lin Y, Yang Y, Shu L, Cheng Y, Liu H. (2020). GB-2 inhibits ACE2 and TMPRSS2 expression: In vivo and in vitro studies. (B. Pharmacother, Éd.) 132, p. 110816. doi:10.1016/j.biopha.2020.110816
- Wu J, Pu L, Zhou H, Qu W, Zhao D, Liu C, Dong X, Zhang F. (2020). The efficacy and safety of Yuxingcao eye drops in the treatment of COVID-19 conjunctivitis: A

protocol for a systematic review. (M. (Baltimore), Éd.) 99(49).
doi:10.1097/MD.00000000000023093

Wu H, Gong K, Qin Y, Yuan Z, Xia S, Zhang S, Yang J, Yang P, Li L, Xie M. (2021). In silico analysis of the potential mechanism of a preventive Chinese medicine formula on coronavirus disease 2019. (J. Ethnopharmacol, Éd.) 275, p. 114098. doi:10.1016/j.jep.2021.114098

Xia L, Shi Y, Su J, Friedemann T, Tao Z, Lu Y, Ling Y, Lv Y, Zhao R, Geng Z, Cui X, Lu H, Schröder S. (2021). Shufeng Jiedu, a promising herbal therapy for moderate COVID-19: Antiviral and anti-inflammatory properties, pathways of bioactive compounds, and a clinical real-world pragmatic study. (Phytomedicine, Éd.) 85, p. 153390. doi:10.1016/j.phymed.2020.153390

Xiao M, Tian J, Zhou Y, Xu X, Min X, Lv Y, Peng M, Zhang Y, Yan D, Lang S, Zhang Q, Fan A, Ke J, Li X, Liu B, Jiang M, Liu Q, Zhu J, Yang L, Zhu Z, Zeng K, Li C, Zheng Y, Wu H, Lin J, Lian F, Li X, Tong X. (2020). Efficacy of Huoxiang Zhengqi dropping pills and Lianhua Qingwen granules in treatment of COVID-19: A randomized controlled trial. (P. Res, Éd.) 161, p. 105126. doi:10.1016/j.phrs.2020.105126

Xin S, Cheng X, Zhu B, Liao X, Yang F, Song L, Shi Y, Guan X, Su R, Wang J, Xing L, Xu X, Jin L, Liu Y, Zhou W, Zhang D, Liang L, Yu Y, Yu R. (2020). Clinical retrospective study on the efficacy of Qingfei Paidu decoction combined with Western medicine for COVID-19 treatment. (B. Pharmacother, Éd.) 129, p. 110500. doi:10.1016/j.biopha.2020.110500

Xing Y, Hua Y, Shang J, Ge W, Liao J. (2020). Traditional Chinese medicine network pharmacology study on exploring the mechanism of Xuebijing Injection in the treatment of coronavirus disease 2019. (C. J. Med, Éd.) 8(12), pp. 941-951. doi:10.1016/S1875-5364(20)60038-3

Xiong Y, Zhu G, Wang H, Hu Q, Chen L, Guan X, Li H, Chen H, Tang H, Ge G. (2021). Discovery of naturally occurring inhibitors against SARS-CoV-2 3CLpro from Ginkgo biloba leaves via large-scale screening. (Fitoterapia, Éd.) 152, p. 104909. doi:10.1016/j.fitote.2021.104909

- Xu X, Zhang J, Zheng W, Yang Z, Zhao X, Wang C, Su H, Zhao L, Xue L, Hu F, Xu X, Wen M, Liao J, Zeng Z, Wang L, Zeng J, Guo Y, Li B, Liu Q. (2021). Efficacy and safety of Reduning injection in the treatment of COVID-19: a randomized, multicenter clinical study. (*A. P. Med, Éd.*) *10*(5), pp. 5146-5155. doi:10.21037/apm-20-2121
- Xu J, Gao L, Liang H, Chen S. (2021). In silico screening of potential anti-COVID-19 bioactive natural constituents from food sources by molecular docking. (*Nutrition, Éd.*) *82*, p. 111049. doi:10.1016/j.nut.2020.111049
- Yan B, Jiang Z, Zeng J, Tang J, Ding H, Xia J, Qin S, Jin S, Lu Y, Zhang N, Wang Z, Li H, Sang X, Wu L, Tang S, Li Y, Tao M, Wang Q, Wang J, Xie H, Chen Q, Yang S, Hu N, Yang J, Bao X, Zhang Q, Yang X, Jiang C, Luo H, Cai Z, Yu S. (2020). [Large-scale prospective clinical study on prophylactic intervention of COVID-19 in community population using Huoxiang Zhengqi Oral Liquid and Jinhao Jiere Granules]. (*Z. Z. Zhi, Éd.*) *45*(13), pp. 2993-3000. doi:10.19540/j.cnki.cjcmm.20200430.501
- Yang R, Liu H, Bai C, Wang Y, Zhang X, Guo R, Wu S, Wang J, Leung E, Chang H, Li P, Liu T, Wang Y. (2020). Chemical composition and pharmacological mechanism of Qingfei Paidu Decoction and Ma Xing Shi Gan Decoction against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): In silico and experimental study. (*P. Res, Éd.*) *157*, p. 104820. doi:10.1016/j.phrs.2020.104820
- Yang Y. (2020). Use of herbal drugs to treat COVID-19 should be with caution. (*Lancet, Éd.*) *395*(10238), pp. 1689-1690. doi:10.1016/S0140-6736(20)31143-0
- Yu H, Halonen M, Pepper I. (2015). In: Chapter 12 - Immunological Methods. third ed.. Academic Press. (S. D. pp., Éd.) pp. 245–269. Récupéré sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123705198000122>
- Yuan X, Yang C, He Q, Chen J, Yu D, Li J, Zhai S, Qin Z, Du K, Chu Z, Qin P. (2020). Current and perspective diagnostic techniques for COVID-19. (*A. i. diseases, Éd.*) *6*(8). doi:10.1021/acsinfecdis.0c00365

- Zahedipour F, Hosseini S, Sathyapalan T, Majeed M, Jamialahmadi T, AlRasadi K, Banach M, Sahebkar A. (2020). Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. (*P. Res, Éd.*) 34(11), pp. 2911-2920. doi:10.1002/ptr.6738
- Zeng M, Li L, Wu Z. (2020). Traditional Chinese medicine Lianhua Qingwen treating corona virus disease 2019(COVID-19): Meta-analysis of randomized controlled trials. (*P. One, Éd.*) 15(9). doi:10.1371/journal.pone.0238828
- Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. (2020). The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. (*I. j. agents, Éd.*) 55(5). doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105955
- Zhang D, Wu K, Zhang X, Deng S, Peng B. (2020). In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. (*J. I. Med, Éd.*) 18(2), pp. 152-158. doi:10.1016/j.joim.2020.02.005
- Zhang X, Gao R, Zhou Z, Tang X, Lin J, Wang L, Zhou X, Shen T. (2021). A network pharmacology based approach for predicting active ingredients and potential mechanism of Lianhuaqingwen capsule in treating COVID-19. 18(8), pp. 18(8):1866-1876. doi:10.7150/ijms.53685
- Zhang Y, Lu P, Qin H, Zhang Y, Sun X, Song X, Liu J, Peng H, Liu Y, Nwafor E, Li J, Liu Z. (2021). Traditional Chinese medicine combined with pulmonary drug delivery system and idiopathic pulmonary fibrosis: Rationale and therapeutic potential. (*B. Pharmacother, Éd.*) 133, p. 111072. doi:10.1016/j.biopha.2020.111072
- Zhao J, Yang X, Wang C, Song S, Cao K, Wei T, Ji Q, Zheng W, Li J, Zhou X, Liu J. (2020). Yidu-toxicity blocking lung decoction ameliorates inflammation in severe pneumonia of SARS-COV-2 patients with Yidu-toxicity blocking lung syndrome by eliminating IL-6 and TNF-a. (*B. Pharmacother, Éd.*) 129, p. 110436. doi:10.1016/j.biopha.2020.110436
- Zheng S, Baak J, Li S, Xiao W, Ren H, Yang H, Gan Y, Wen C. (2020). Network pharmacology analysis of the therapeutic mechanisms of the traditional Chinese herbal formula Lian Hua Qing Wen in Corona virus disease 2019 (COVID-19), gives fundamental support to the clinical use of LHQW. (*Phytomedicine, Éd.*) 79, p. 153336. doi:10.1016/j.phymed.2020.153336

- Zhi N, Mo Q, Yang S, Qin Y, Chen H, Wu Z, Lan C, Zhang J, Li Y. (2021). Treatment of pulmonary fibrosis in one convalescent patient with corona virus disease 2019 by oral traditional Chinese medicine decoction: A case report. (*J. I. Med, Éd.*) 19(2), pp. 185-190. doi:10.1016/j.joim.2020.11.005
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: The Lan-cet. (*T. Lan-cet, Éd.*) 395(10229), pp. 1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao G, Tan W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. (*M. M. Society, Éd.*) *The New England journal of medicine*, 382(8), pp. 727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017