



Ministère de L'Enseignement Supérieur Et de la Recherche
Scientifique

Université Larbi Ben M'hidi - Oum El Bouaghi

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département des sciences de la nature et de la vie



N° d'ordre :....

N° de série :.....

Thèse

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT 3^{ème} cycle

Filière : Biotechnologie

Option : Biotechnologie Microbienne

Thème

**Etude *in silico* de l'inhibition de la principale protéase du SARS-CoV-2
(MPro - 3CL Pro) par quelques plantes médicinales d'Algérie**

Présentée par : **KHELEF Aboubakeur Esseddik**

Soutenue le : 27/02/2025

Devant le jury composé de :

Président : **MALKI Samira**

Directeur de thèse : **Pr. GRAMA Borhane Samir**

Co- Directeur de thèse : **Pr. GOUZI Hichem**

Examineur : **Pr. KADI Zahia**

Examineur : **Pr. MECHAI Abdelbasset**

Examineur : **Pr. BENACEUR Farouk**

Université Larbi Ben M'hidi - Oum El Bouaghi

Université Larbi Ben M'hidi - Oum El Bouaghi

Université Amar Telidji- Laghouat

Université Larbi Ben M'hidi - Oum El Bouaghi

Université Larbi Tebessi -Tebessa

Université Amar Telidji- Laghouat

Année universitaire : 2024/2025

Dédicaces

À mes chers parents,

Votre amour, votre soutien et vos sacrifices constants ont été la lumière qui m'a guidé dans les moments difficiles et les bons. Je vous dois tout ce que je suis aujourd'hui. Merci pour votre confiance et votre patience infinie.

À ma famille,

Vous êtes ma force, mon refuge et ma plus grande fierté. Chaque sourire, chaque moment partagé avec vous a nourri mon cœur et m'a donné le courage d'avancer.

À mes amis,

Merci d'avoir été là dans les moments de doute et de joie, d'avoir partagé mes réussites et m'avoir relevé dans mes échecs. Vous êtes les piliers sur lesquels je peux toujours compter.

Ce travail est dédié à vous tous, avec amour et gratitude

A tous ceux qui me sont chers

REMERCIEMENTS

J'aimerais en premier lieu remercier mon dieu Allah qui m'a donné la volonté et le courage pour la réalisation de ce travail. Je voudrais remercier toutes les personnes qui, par leur soutien, leur conseil ou leur participation, ont contribué à la réalisation de ce travail.

*Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à un professeur exceptionnel, **Pr. Gouzi Hichem**, pour son encadrement attentif, son orientation précieuse et ses conseils avisés qui m'ont permis de finaliser ma thèse. Grâce à lui, j'ai pu découvrir et m'initier avec passion au monde du docking moléculaire. Sa disponibilité et ses recommandations éclairées ont été une source inestimable pour alimenter ma réflexion.*

*Je souhaite également remercier chaleureusement le **Pr. Grama Samir Bourhane** pour son soutien indéfectible et ses encouragements précieux, qui ont été d'une grande aide tout au long de ce parcours.*

Je tiens à exprimer ma gratitude à l'ensemble des membres du jury. Je suis profondément reconnaissante d'avoir eu l'opportunité de bénéficier de vos précieux commentaires. Je tiens à vous témoigner ma grande estime et à vous adresser mes sincères remerciements.

*Enfin, je voudrais adresser mes remerciements aux membres du **Laboratoire des Substances Naturelles, Biomolécules de Oum El Bouaghi** ainsi qu'à ceux du **Laboratoire des Sciences Biologiques et Agronomiques (LSBA) de l'Université Amar Telidji** pour leur soutien scientifique et technique. Leur aide précieuse et les moyens mis à ma disposition ont grandement contribué à l'aboutissement de ce travail.*

Sommaire

1. Introduction générale	01
CHAPITRE I (Le coronavirus)	06
1. Historique	06
2. Définition des coronavirus	08
3. Classification des coronavirus	10
4. SARS-COV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus-2)	11
4.1. Structure de SARS-COV2	12
4.1.1. Protéines structurelles	12
4.1.2. Protéines accessoires	14
4.2. Les protéines RBD et 3CLpro	14
4.2.1. Le domaine de liaison au récepteur (RBD)	16
4.2.2. 3CLpro	16
4.3. Le cycle de vie du coronavirus (SARS-CoV-2)	18
4.3.1. Entrée du virus	18
4.3.2. Traduction de la machinerie de réplication virale	18
4.3.3. Réplication du génome viral	19
4.3.4. Traduction des protéines structurelles	19
4.3.5. Assemblage du virus	19
4.3.6. Libération de nouveaux virus	19
4.4. Voie de pénétration	20
4.4.1. Voie précoce	20
4.4.2. Voie tardive	21
4.5. Modes de transmission	21
4.5.1. Transmission par gouttelettes	21
4.5.2. Transmission par aérosol	22
4.5.3. Transmission par contact	22
4.5.4. Transmission fécale-orale	22
4.5.5. Transmission de l'animal à l'homme	22
4.6. Symptômes cliniques de la maladie infectieuse	23
4.6.1. Symptômes courants	23
4.6.2. Symptômes moins fréquents	24
4.6.3. Symptômes graves	24
4.6.4. Cas asymptomatiques	25
4.7. L'épidémiologie du SRAS-CoV-2	25
4.7.1. Dynamique de transmission	26
4.7.2. Paramètres épidémiologiques	26
4.7.3. Variabilité géographique	26
4.7.4. Cas asymptomatiques	27
4.7.5. Facteurs environnementaux	27
4.8. Les stratégies préventives contre le SRAS-CoV-2	28
CHAPITRE II (Les plantes médicinales)	30
1. Historique	30
2. Le genre Artemisia	35
3. Artemisia campestris	39
3.1. Caractéristiques morphologiques	39
3.2. Habitat	39

3.3. Utilisation.....	41
3.4. Propriétés phytochimiques de l' <i>Artemisia campestris</i>	41
CHAPITRE III (Docking et modélisation moléculaire)	44
1. Introduction	44
1.1. Définition et objectifs.....	44
1.2. Historique et évolution.....	45
2. Principes fondamentaux de la modélisation moléculaire	45
2.1. Mécanique quantique et mécanique moléculaire.....	46
2.2. Énergétique et thermodynamique en modélisation moléculaire.....	46
3. Types de modélisation moléculaire	46
3.1. Modélisation moléculaire ab initio.....	46
3.2. Modélisation moléculaire par champs de force.....	49
4. Applications de la modélisation moléculaire	49
4.1. Applications en chimie pharmaceutique (découverte de médicaments).....	49
4.2. Applications en biologie structurale.....	51
5. Outils et logiciels de modélisation moléculaire	51
5.1. Principaux logiciels de modélisation moléculaire.....	51
5.2. Techniques de visualisation moléculaire.....	52
5.3. Docking moléculaire.....	52
5.3.1. Différents Types de Docking.....	52
5.3.2. Applications du Docking moléculaire.....	53
5.4. Simulations dynamiques pour l'analyse de systèmes complexes.....	54
5.5. Évaluation de l'ADME et de la toxicité.....	55
6. Perspectives et avancées récentes en modélisation moléculaire	55
2. Matériels et méthodes	55
2.1 Préparation de ligands.....	56
2.2 Préparation de la cible protéique.....	56
2.3 Docking moléculaire.....	58
2.4 Simulations et analyses de la dynamique moléculaire (MD).....	60
2.5 ADMET et propriétés similaires à celles d'un médicament.....	62
2.6 Calculs de l'énergie libre de liaison et de la constante d'inhibition (Ki).....	64
3. Résultats et discussion	66
3.1. Résultats du docking moléculaire.....	66
3.2. Étude ADMET.....	75
3.3. Propriétés similaires à celles d'un médicament.....	82
3.4. Analyse de la simulation de la dynamique moléculaire.....	82
3.4. Analyse MM-GBSA.....	90
Conclusion	94
Références bibliographiques	96
ANNEXES	104

Liste des abréviations

ADMET	Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité
BBB	Barrière hémato-encéphalique (BHE)
DFT	Density Functional Theory (Théorie de la fonctionnelle de la densité)
DM	Dynamique moléculaire
Ki	Constante d'inhibition
MD	Molecular Dynamics (Dynamique moléculaire)
MM-GBSA	Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area
MM/PBSA	Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area
NAMD	Nanoscale Molecular Dynamics
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Résonance magnétique nucléaire)
NTD	Domaine N-terminal
ORF	Open Reading Frame (Cadre de lecture ouvert)
PDB	Protein Data Bank
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
RBD	Receptor Binding Domain (Domaine de liaison au récepteur)
RMSD	Root Mean Square Deviation (Écart quadratique moyen)
RMSF	Root Mean Square Fluctuation (Fluctuation quadratique moyenne)
SASA	Solvent Accessible Surface Area (Surface accessible au solvant)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SNC	Système nerveux central
TPSA	Topological Polar Surface Area
VD_{ss}	Volume de distribution à l'état d'équilibre
ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2 (Enzyme de conversion de l'angiotensine 2)
M_{pro}	Main Protease (Protéase principale du SARS-CoV-2)
CYP	Cytochromes P450 (Famille d'enzymes de métabolisation des médicaments)
R_g	Rayon de giration
logBB	Logarithme du coefficient de perméabilité à la barrière hémato-encéphalique
logPS	Logarithme du coefficient de perméabilité au système nerveux central
BSA	Binding Site Affinity (Affinité du site de liaison)
3CL_{pro}	3-Chymotrypsin-Like Protease
COVID-19	Coronavirus Disease 2019

Liste des Figures

CHAPITRE I

Figure 1 : Les principaux résultats de la recherche sur les incoronavirus (cases grises) ainsi que l'identification des coronavirus humains (cases rouges) (Weiss, 2020).	07
Figure 2 : Spectre d'hôtes des différentes espèces de coronavirus. Les coronavirus du groupe 1 sont écrits en bleu, ceux du groupe 2, en rouge, et ceux du groupe 3 (coronavirus aviaires) en vert. Les flèches indiquent les hypothétiques franchissements de barrières d'espèces avec réussite émergentielle (Vabret et al., 2008).	08
Figure 3 : Microscopie électronique du coronavirus (Monto et al., 2014).	09
Figure 4 : Classification des coronavirus (Bonny et al., 2020).	10
Figure 5 : Caractéristiques structurales du SARS-CoV-2. (A). Structure du virus SARS-CoV-2 ; (B). Structure de la protéine S (Huang et al., 2024).	14
Figure 6 : Le cycle de vie du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) (Harrison et al., 2020).	20
Figure 7 : Voies de transmission proposées pour le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) (Harrison et al., 2020).	23
Figure 8 : Symptômes cliniques de la maladie infectieuse à coronavirus 2019 (COVID-19) (Harrison et al., 2020).	25

CHAPITRE II

Figure 1 : Espèces d' <i>Artemisia</i> remarquables ayant des applications médicinales traditionnelles.	38
Figure 2 : Photo d' <i>Artemisia campestris</i> .	40

Matériels et méthodes

Figure 1 : Structures chimiques de 25 phytoligands sélectionnés à partir d' <i>Artemisia campestris</i> : (1) rutine, (2) apigénine 7-O-glucoside, (3) isoquercétine, (4) 5,8,4'-trihydroxy-7-méthoxyflavone, (5) quercétine-3-O-glucuronide, (6) vicénine, (7) phlorétine-C-hexoside, (8) isorhamnétine-3-O-glucoside, (9) acide 3,5-dicaféoylquinique, (10) apigénine 6-C-glucoside 8-C-arabinoside, (11) acide 4,5-dicaféoylquinique, (12) acide 1-féruloyl-5-caféoylquinique, (13) rubescensine A, (14) Acide 3,4,5- tricafféoylquinique, (15) 3,4-dihydroxyphényle, (16) 3,4-dicaféoylquininate d'éthyle, (17) rhamnétine, (18) ériodictyol, (19) lutéoline, (20) tamarixétine, (21) acide 5-O-caféoylquinique, (22) quercétatétine, (23) patulétine, (24) acide 3,4-dicaféoylquinique, (25) acide ellagique.	58
---	----

Résultats et discussion

Figure 1 : Visualisation 2D des types d'interaction entre les 4 principaux phytoligands avec SARSCoV-2 3CLpro.	72
Figure 2 : Visualisation 2D des types d'interaction entre les 4 principaux phytoligands avec le RBD du SARSCoV-2.	74
Figure 3 : Représentation du graphique RMSD pour les systèmes complexes via (a) SARS-CoV-2 3CLpro et (b) SARS-CoV-2 RBD.	83
Figure 4 : Représentation du graphique RMSF pour les systèmes complexes via (a) SARS-CoV-2 3CLpro et (b) SARS-CoV-2 RBD.	84
Figure 5 : Présentation de Rg pour les systèmes complexes via (a) SARS-CoV-2 3CLpro et (b) SARSCoV-2 RBD.	86
Figure 6 : Présentation de SASA pour les systèmes complexes via (a) SARS-CoV-2 3CLpro et (b) SARSCoV-2 RBD.	86
Figure 7 : Analyse des liaisons hydrogène du complexe SARS-CoV-2 3CLpro.	88
Figure 8 : Analyse des liaisons hydrogène du complexe RBD du SARS-CoV-2.	90

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Valeurs d'énergie de liaison et valeurs de Ki après le docking des composés d' <i>Artemisia campestris</i> avec 3CLpro.	66
Tableau 2 : Valeurs d'énergie de liaison et valeurs de Ki après le docking des composés d' <i>Artemisia campestris</i> avec RBD.	69
Tableau 3 : Propriétés de type médicamenteux et paramètres de toxicité des inhibiteurs potentiels.	79
Tableau 4 : Détails de l'énergie libre de liaison du complexe 3CLpro et RBD du SARS-CoV-2 avec le ligand sélectionné.	92

Introduction générale

Introduction générale

Le syndrome respiratoire aigu sévère (*SRAS-CoV-2*), également appelé coronavirus-2, (COVID-19) est apparu à Wuhan, en Chine, le 8 décembre 2019 et s'est rapidement répandu à travers le monde. Le virus appartient à la famille des *Coronaviridae* et se caractérise par sa structure enveloppée et son génome à ARN simple brin, dont la longueur varie de 29,8 à 29,9 kilo bases. L'apparition et la propagation mondiale de ce coronavirus ont entraîné une pandémie internationale (Cao et *al.*, 2021).

La pandémie de COVID-19 a un impact croissant sur tous les aspects de la vie, y compris la santé publique, l'économie, l'environnement, la vie sociale et la technologie (Spreco et *al.*, 2023). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré la COVID-19 comme une pandémie en mars 2020. D'après les chiffres de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), plus de 700 millions d'individus ont été infectés et plus de 7 millions de décès ont été provoqués. La pandémie demeure extrêmement contagieuse, provoquant une multitude d'hospitalisations et de mortalités suite à l'apparition de nouvelles variantes (Donald et *al.*, 2024).

Les stratégies préventives contre le *SRAS-CoV-2* comprennent la vaccination, le port de masques, l'hygiène des mains, la distanciation physique et l'isolement des personnes infectées. Cependant, aucune intervention médicale n'est parfaite et certains facteurs peuvent contribuer à l'inefficacité relative des vaccins dans certaines situations. Les principales raisons de cette inefficacité sont que le virus peut muter et créer de nouvelles variantes, ce qui rend la lutte contre lui plus difficile et plus dangereuse à tout moment (Raghav et *al.*, 2023), et que les effets indésirables possibles de l'utilisation de traitements chimiques tels que le remdesivir et la chloroquine dans la lutte contre le *SRAS-CoV-2* ont suscité des inquiétudes (Yasir et *al.*, 2023).

Comprendre la biologie et l'épidémiologie du *SRAS-CoV-2* est essentiel pour gérer les épidémies actuelles et se préparer aux futures pandémies. Par conséquent, on comprend de mieux en mieux la nécessité d'étudier des stratégies alternatives pour combattre le COVID-19, et le potentiel des médicaments antiviraux fabriqués à partir de plantes médicinales a attiré une attention croissante en raison de l'absence d'un traitement unique et largement efficace (Singh et *al.*, 2020). Les plantes médicinales sont reconnues pour leur potentiel dans le développement de médicaments antiviraux, en exploitant leurs riches profils phytochimiques. Diverses études mettent en évidence les propriétés antivirales de nombreuses plantes,

suggérant qu'elles peuvent servir d'alternatives ou de compléments efficaces aux thérapies antivirales conventionnelles.

De nombreuses études ont été menées pour évaluer l'efficacité des plantes médicinales dans le traitement du COVID-19 par une combinaison d'expériences *in vitro* et *in silico*, dont certaines ont même abouti à des essais *in vivo* (Ahmed et al., 2023 ; Srivastava et al., 2023).

Plantes médicinales remarquables aux propriétés antivirales comprennent : *Zingiber officinale* (Ginger), *Allium sativum* (Garlic), *Andrographis paniculata*, *Withania somnifera* (Ashwagandha), *Phyllanthus emblica* (Indian Gooseberry), *Elderberry* (Sambucus), *Olea europaea* (Olive Leaf) (Perera et al., 2020 ; Ben-Shabat et al., 2020). Parmi ces plantes médicinales, le genre *Artemisia*, qui est une plante spontanée poussant dans le bassin méditerranéen, est le genre le plus répandu de la famille des Astéracées et comprend plusieurs espèces, dont certaines sont parmi les plus utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement des maladies infectieuses causées par des champignons, des bactéries et des virus (Turquie, Italie, Maroc, Tunisie et Algérie) (Al-Snafi, 2015).

Plusieurs espèces, comme *Artemisia annua* et *Artemisia herba-alba*, ont fait l'objet de tests approfondis pour évaluer leur efficacité potentielle contre COVID-19 (Hasan et al., 2022 ; Soudani et al., 2023). *Artemisia campestris* L. est une herbe aromatique vivace répandue dans le sud de l'Algérie, du Maroc et de la Tunisie et connue localement sous le nom de « tgouft ». *Artemisia campestris* L., communément appelée 'armoise des champs' ou 'armoise camomille', est une plante herbacée vivace appartenant à la famille des Astéracées. La tisane chaude préparée à partir de cette plante est largement utilisée en médecine traditionnelle en raison de ses propriétés antimicrobiennes, antirhumatismales, antivenimeuses et anti-inflammatoires (Nigam et al., 2019).

Bien que les propriétés médicinales de l'*Artemisia campestris* ne soient pas largement documentées, elle est reconnue dans diverses pratiques traditionnelles. Cependant, elle n'a pas d'applications médicinales bien établies par rapport aux autres espèces du genre *Artemisia*. Pendant la pandémie, les habitants d'Afrique du Nord (Algérie, Tunisie et Maroc) ont utilisé des infusions préparées à partir de feuilles d'*Artemisia campestris* comme traitement traditionnel du COVID-19 les symptômes viraux, tels que la fièvre, les douleurs et les maux de tête, ont été améliorés (Ben-Nasr & R. Badraoui, 2022). En outre, Palmer (Palmer et al., 1975) a rapporté qu'un extrait aqueux chaud d'*Artemisia campestris* était utilisé par les populations indigènes d'Amérique du Nord pour guérir les rhumes courants causés par des

rhinovirus ou des coronavirus. *Artemisia campestris* est un exemple significatif de la manière dont les connaissances autochtones ont reconnu le potentiel médicinal de la flore locale. Ses applications en médecine traditionnelle soulignent l'importance de préserver ces connaissances parallèlement aux recherches scientifiques en cours sur les propriétés pharmacologiques de la plante. Cette activité antivirale est due à la richesse des métabolites secondaires tels que les composés phénoliques, les huiles essentielles et les stéroïdes présents dans *l'Artemisia campestris* (Boukhalkhal et al., 2020 ; Rocha et al., 2021).

L'Artemisia campestris est classée dans la catégorie 'préoccupation mineure' selon les évaluations de conservation, ce qui indique qu'elle n'est actuellement pas menacée d'extinction. Cependant, son statut peut varier selon les régions en fonction des conditions environnementales locales et des impacts humains. Récemment, certains composés naturels de *l'Artemisia campestris* ont été étudiés pour leurs propriétés thérapeutiques et se sont révélés prometteurs dans leur capacité à cibler divers aspects des infections virales, telles que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'alpha herpèsvirus humain (HHV) (Apaza et al., 2020 ; Hussain et al., 2022).

De nombreuses recherches ont souligné l'importance de diverses composantes de l'herbe *Artemisia* dans la prise en charge de multiples affections. Certaines molécules parmi ces composés naturels sont reconnues pour combattre la fièvre, l'inflammation, la coagulation du sang et le stress lié à l'oxydation. De plus, elles possèdent des stratégies pour combattre divers virus, notamment les coronavirus du SRAS (Ben-Nasr & Badraoui, 2022).

Ces plantes médicinales, grâce à leurs vertus positives, sont perçues comme un candidat potentiel pour la pandémie de COVID-19. Zahnit et al. (2022) ont conclu que ces plantes contiennent une forte concentration de minéraux essentiels, y compris des macro-éléments et des micro-éléments, qui correspondent étroitement aux concentrations recommandées par l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). En outre, les normes toxicologiques de base pour les substances potentiellement nocives se situaient nettement en dessous des limites de tolérance fixées par l'Organisation mondiale de la santé. L'étude a prouvé que la plante possède des propriétés médicales, pharmaceutiques distinctives. Lors d'une autre étude, une analyse *in silico* a mis en lumière une forte association entre l'artémisinine et ses dérivés sur le site d'action Mpro du *SARS-CoV-2*, tout comme la stabilité du complexe sur une période estimée de 100 ns grâce à la simulation MD (Badraoui et al., 2022).

Le docking moléculaire *in silico*, la ressemblance avec le médicament et la pharmacocinétique ont démontré de manière convaincante que l'artémisinine pourrait entraver le processus protéolytique Mpro, nécessaire à la réplication du virus. Les auteurs estiment que l'emploi d'extraits d'*Artemisia*, notamment par inhalation, présente des perspectives prometteuses pour combattre le COVID-19. Cela pourrait justifier son application ethnopharmaceutique face à la pandémie de COVID-19 (Badraoui et al., 2022).

Lors de la recherche d'inhibiteurs pour empêcher la réplication du *SARS-CoV-2*, il est essentiel de prendre en compte la principale protéase virale connue sous le nom de 3CLpro (Mpro), qui joue un rôle crucial dans la réplication des polyprotéines traduites à partir de l'ARN viral (Jin et al., 2020). L'enzyme 3CLpro fait partie intégrante du cycle de vie du coronavirus, ce qui en fait une cible importante pour les thérapies antivirales. La poursuite des recherches sur ses mécanismes et ses schémas de résistance est essentielle pour développer des traitements efficaces contre le *SARS-CoV-2* et potentiellement d'autres coronavirus. Une autre protéine qui joue un rôle important dans l'attachement viral, la fusion et l'entrée du *SARS-CoV-2* est la glycoprotéine spike (protéine S), qui est présente sur l'enveloppe protectrice et qui a une fonction critique dans l'entrée du virus dans les cellules hôtes (Yuan et al., 2020).

Des inhibiteurs ciblant la glycoprotéine de pointe sont actuellement étudiés comme thérapies antivirales potentielles. La compréhension de sa structure et de sa fonction peut aider à concevoir des traitements efficaces contre la COVID-19 et d'autres coronavirus. La protéine S possède un domaine de liaison au récepteur (RBD) qui est fortement associé aux récepteurs humains de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) sur les cellules du poumon (Yuan et al., 2020).

Les protéines RBD et 3CLpro sont considérées comme des cibles médicinales prometteuses pour des agents correctifs permettant de contrôler ce nouveau coronavirus responsable du COVID-19 (Basu et al., 2021). Les études de docking moléculaire, qui sont des outils efficaces pour explorer les ressources naturelles potentielles dans la recherche de traitements contre le COVID-19, sont principalement réalisées pour estimer comment deux ou plusieurs molécules interagissent entre elles et peuvent représenter l'orientation la mieux adaptée d'un ligand (une petite molécule ressemblant à un médicament) qui se lie à une protéine cible (Rastelli et al., 2021).

Le docking moléculaire est un outil puissant dans la découverte computationnelle de médicaments, permettant aux chercheurs de prédire comment les petites molécules interagissent avec les protéines cibles. En intégrant diverses techniques informatiques, notamment des simulations de dynamique moléculaire, il fournit des informations précieuses qui peuvent guider la conception et l'optimisation de nouveaux agents thérapeutiques.

À notre connaissance, aucune étude *in silico* sur l'inhibition des protéines RBD et 3CLpro par les substances phytochimiques de l'*Artemisia campestris* n'a été rapportée. Par conséquent, dans la présente étude, nous rapportons pour la première fois l'inhibition de ces protéines virales par tous les composés les plus courants trouvés dans cette plante en utilisant le docking moléculaire et l'analyse de simulation dynamique.

En outre, les propriétés ADMET et de type médicament des inhibiteurs antiviraux phytochimiques les plus puissants ont été étudiées afin de confirmer leur potentiel d'utilisation dans le traitement du COVID-19.

CHAPITRE I

Le coronavirus

Généralités sur le coronavirus

1. Historique

Le terme « coronavirus » a été introduit en 1967 et comprend à la fois des virus animaux identifiés en 1930 et des virus récemment découverts chez l'homme. La classification des virus a évolué et a fait l'objet de révisions régulières.

L'histoire des coronavirus s'étend sur plusieurs décennies, avec des étapes clés qui ont fait progresser de manière significative notre compréhension de ces virus. Voici une chronologie des principaux événements survenus entre les années 1930 et 1960 :

- 1931 : Le premier virus respiratoire affectant les poulets, connu sous le nom de virus de la bronchite infectieuse (IBV), a été documenté par Arthur Schalk et M.C. Hawn, marquant la première identification d'un agent pathogène de type coronavirus chez les animaux.
- 1937 : Fred Beaudette et Charles Hudson réussissent à isoler le virus de la bronchite infectieuse chez des poulets, ce qui constitue le premier cas de culture d'un coronavirus en laboratoire. Cette découverte a jeté les bases des futures recherches sur les coronavirus et leurs caractéristiques (Weiss, 2020).
- 1951 : La première souche connue de coronavirus humain, B814, est isolée chez un patient souffrant d'un rhume. Il s'agit d'une étape importante dans la reconnaissance du fait que les coronavirus peuvent également infecter les humains.
- 1957 : Découverte d'une autre souche de coronavirus humain, la 229E. Cette souche a été associée à des infections respiratoires et a permis d'établir le lien entre les coronavirus et les maladies humaines (Weiss, 2020).
- 1965 : Les chercheurs June Almeida et David Tyrrell utilisent la microscopie électronique pour visualiser les coronavirus pour la première fois, ce qui permet de mieux comprendre leur structure. Leurs travaux ont permis d'identifier l'aspect distinctif en forme de couronne des coronavirus, dû à leurs protéines de pointe.
- 1968 : La première caractérisation complète d'un coronavirus est publiée, détaillant ses propriétés et sa composition génétique. Cette recherche a permis de comprendre comment les coronavirus infectent les cellules hôtes et se répliquent (Weiss, 2020).

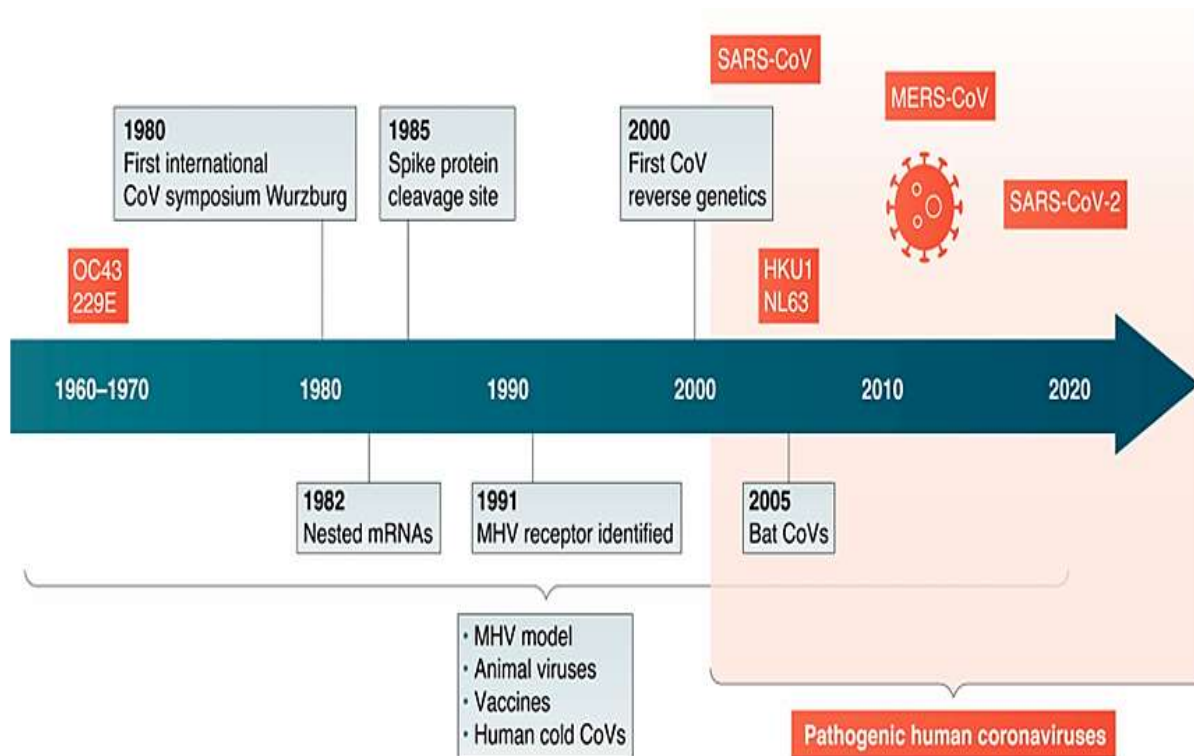


Figure 1 : Les principaux résultats de la recherche sur les incoronavirus (cases grises) ainsi que l'identification des coronavirus humains (cases rouges) (Weiss, 2020).

Les Coronavirus présentent des différences en forme, composition de leur capsid e et volume de leur génome, variant entre 13,000 nucléotides pour les arterivirus et 31,000 nucléotides pour les coronavirus. Les coronavirus sont répertoriés en trois groupes distincts : 1, 2, et 3, depuis 2003. Les virus des groupes 1 et 2 affectent les mammifères, l'homme, tandis que les virus du groupe 3 se concentrent sur les aviaires (Cavanagh et al., 1997).

De l'identification initiale du virus de la bronchite infectieuse chez les poulets à la découverte des coronavirus humains et aux progrès des techniques de visualisation, ces étapes importantes des années 1930 aux années 1960 ont jeté les bases des recherches ultérieures sur les coronavirus, y compris ceux qui sont responsables de maladies humaines importantes comme le SRAS, le MERS et le COVID-19 (Weiss, 2020).

Les études sur les coronavirus humains ont été lentes, avec des débats sur la fréquence des maladies respiratoires basses et des problèmes méthodologiques. Mais l'émergence du SRAS en 2002 a changé la donne, provoquant une quasi-panique en raison des caractéristiques de transmission et de l'inconnue initiale (Monto et al., 2014). Entre 2006 et 2007, plusieurs études ont été publiées sur la circulation de quatre variantes HCoV du SARS-CoV, malgré des

différences de paramètres tels que la région, la saison, la population cible et les méthodes de détection moléculaire, confirmant la nature endémique des infections à coronavirus (Sloots et al., 2006).

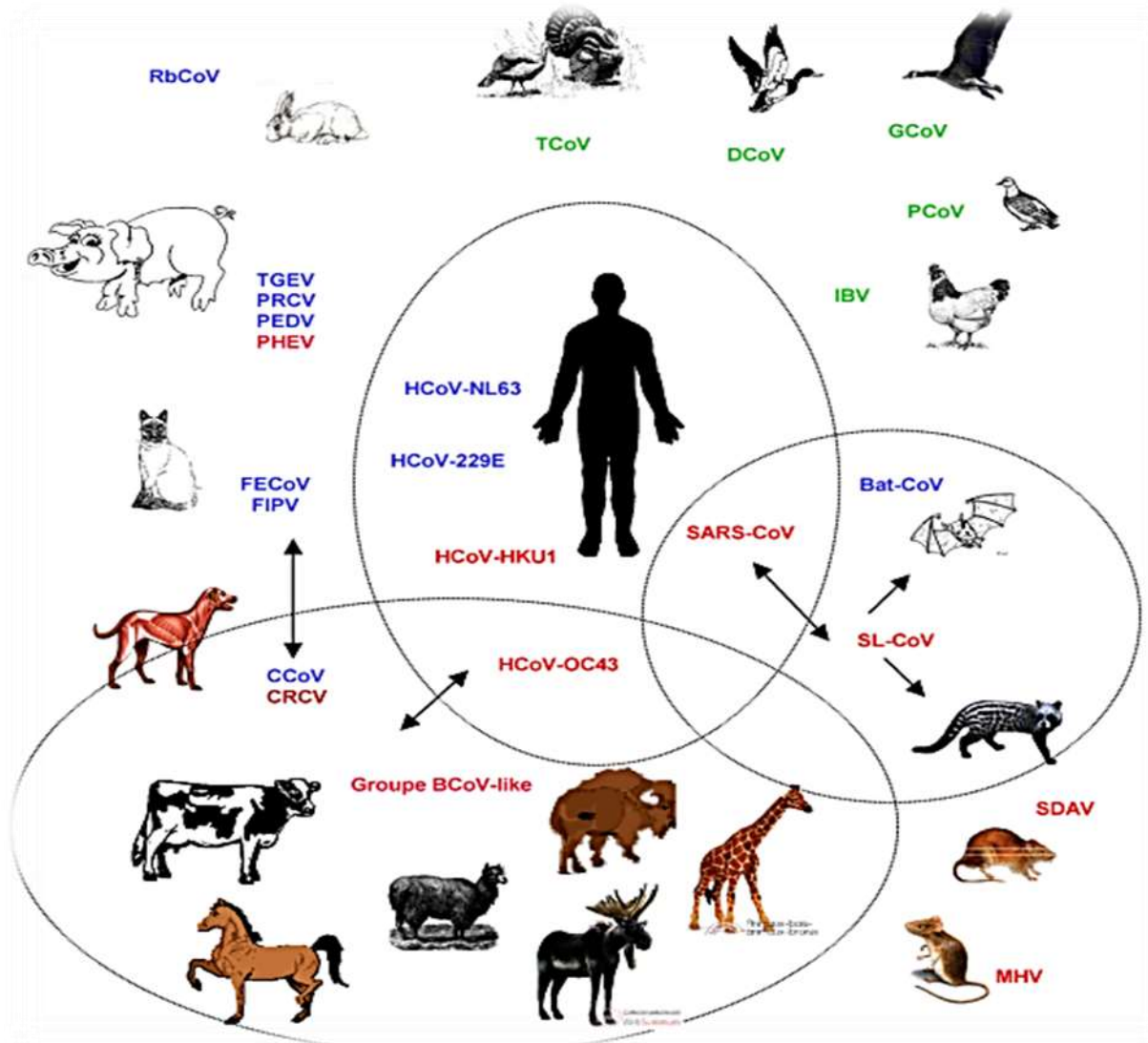


Figure 2 : Spectre d’hôtes des différentes espèces de coronavirus. Les coronavirus du groupe 1 sont écrits en bleu, ceux du groupe 2, en rouge, et ceux du groupe 3 (coronavirus aviaires) en vert. Les flèches indiquent les hypothétiques franchissements de barrières d’espèces avec réussite émergentielle (Vabret et al., 2008).

La mutation de l'acide aminé 487 dans la protéine du *SRAS-CoV* a pu influencer de manière significative son adaptation aux récepteurs ACE2 humains, conduisant à la pandémie actuelle de Covid-19, qui a mis en évidence la faiblesse de la réponse de la communauté mondiale aux épidémies virales (Li et al., 2005).

2. Définition des coronavirus

Les coronavirus (CoV) représentent une large catégorie de virus capables de causer diverses affections, du simple rhume aux troubles plus sévères comme le syndrome respiratoire aigu grave (SRAS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS). On définit les coronavirus comme une catégorie de virus à simple brin d'ARN, enveloppés, faisant partie de la famille Coronaviridae et du sous-ordre Nidovirales. Le mot « coronavirus » fait référence à la forme en couronne des virions observée par microscopie électronique (Fig. 3).

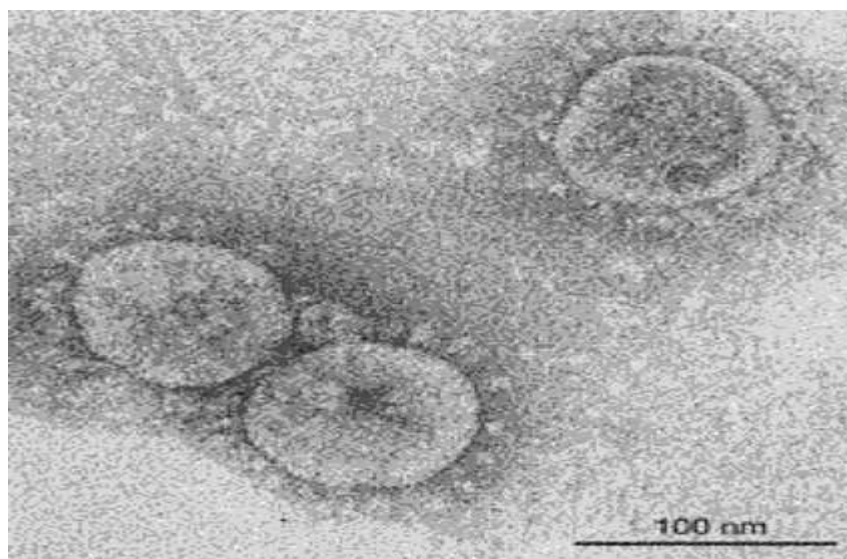


Figure 3 : Microscopie électronique du coronavirus (Monto et al., 2014).

Les virions des coronavirus ont une forme sphérique, mesurant entre 80 et 120 nm, avec des projections en forme de couronne appelées "spikes" (protéines S) qui leur donnent leur nom. Le génome des coronavirus est constitué d'ARN positifs, ce qui permet aux ribosomes de la cellule hôte de le reconnaître directement comme ARN messager (mRNA) pour la traduction des protéines virales (Naqvi et al., 2020 ; Mingaleeva et al., 2022).

Les coronavirus peuvent causer divers types de maladies :

- Les souches moins pathogènes, comme HCoV-229E et HCoV-OC43, entraînent généralement des infections respiratoires légères.
- En revanche, les souches plus virulentes comme SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2 sont responsables de maladies respiratoires graves pouvant entraîner des complications sévères et la mort, notamment chez les personnes âgées ou celles présentant d'autres conditions médicales (Naqvi et al., 2020 ; Mingaleeva et al., 2022).

3. Classification des coronavirus

Tous les coronavirus humains (hCoV) sont des virus à ARN à brin positif enveloppés et appartiennent à la sous-famille des Coronavirinae de la famille des Coronaviridae, de l'ordre des Nidovirales. La sous-famille Coronavirinae est divisée en trois genres, Alpha-, Beta- et Gammacoronavirus, correspondant respectivement aux anciens groupes de classification informelle I, II et III ; il existe également un genre Deltacoronavirus, récemment reconnu (Monto et al., 2014). Ils sont classés en quatre genres principaux :

- Alphacoronaviruses : Ils infectent surtout les mammifères.
- Betacoronaviruses : Incluent des virus comme le SARS-CoV, MERS-CoV et le SARS-CoV-2, qui touchent aussi les mammifères.
- Gammacoronaviruses : On les associe principalement aux oiseaux.
- Deltacoronaviruses: Ils ont la capacité d'infecter tant les mammifères que les oiseaux (Naqvi et al., 2020 ; Mingaleeva et al., 2022).

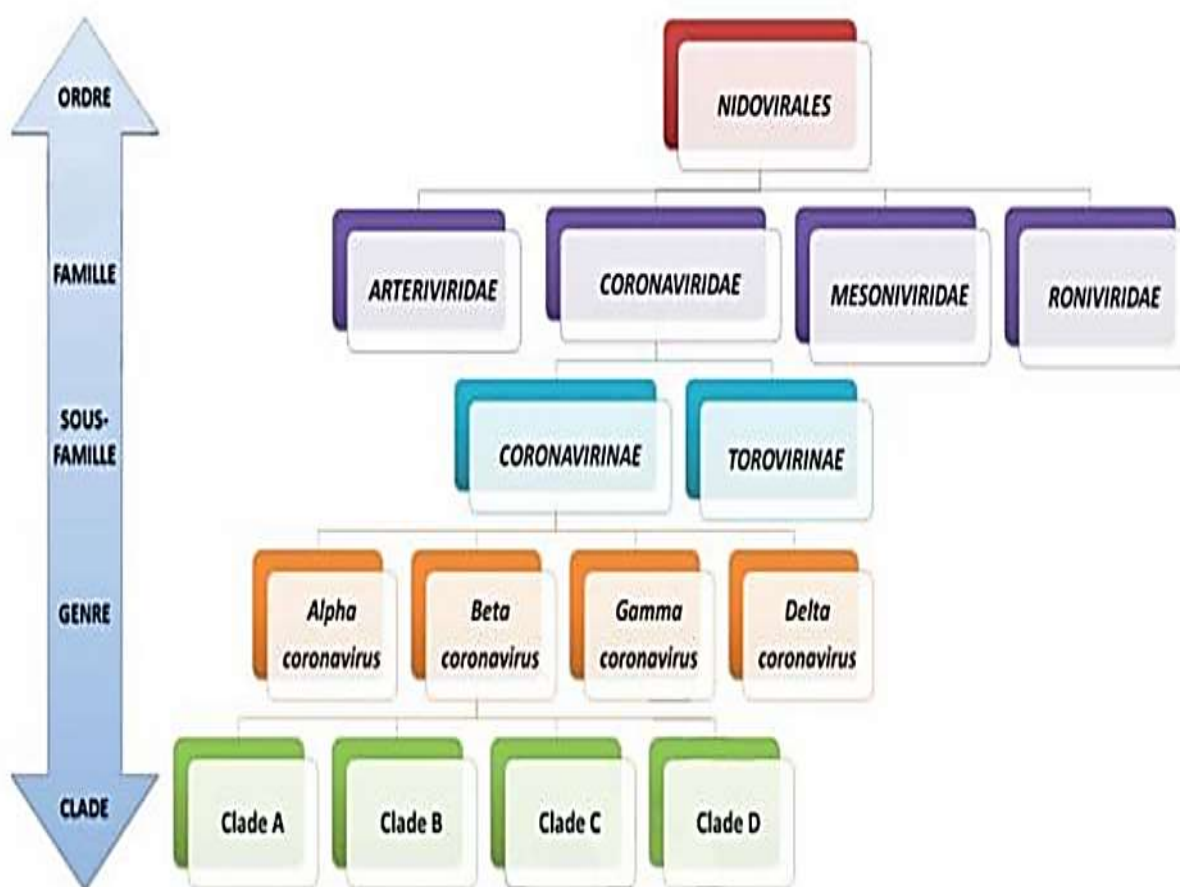


Figure 4: Classification des coronavirus (Bonny et al., 2020).

4. SARS-COV2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome COronaVirus-2*)

Depuis son apparition à Wuhan, en Chine, en décembre 2019, ce virus a rapidement gagné en propagation, infectant plus de 776 millions d'individus et engendrant plus de 7 millions de mortalités à travers le globe.

SARS-CoV-2 et *SARS-CoV-1* sont deux coronavirus distincts. Bien que *SARS-CoV-1* et *SARS-CoV-2* soient tous deux des coronavirus responsables de maladies respiratoires graves, ils diffèrent par leur origine, leur transmissibilité, leur structure, leurs symptômes et leur impact sur la santé publique. Les principales différences entre ces deux virus sont :

- *Origine et Épidémies* : *SARS-CoV-1* a émergé en 2002 en Chine, causant une épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère (*SRAS*) qui a entraîné environ 774 décès dans le monde. *SARS-CoV-2*, identifié en décembre 2019.
- *Transmission* : *SARS-CoV-1* se propage principalement par voie aérienne via des gouttelettes respiratoires, avec des cas documentés de transmission par contact avec des surfaces contaminées. Le *SARS-CoV-2* présente une transmissibilité plus élevée, notamment par les aérosols, et peut également se propager par contact avec des surfaces. De plus, il peut infecter des cellules dans d'autres systèmes comme le digestif et le système nerveux central.
- *Structure et génome* : Les virions de *SARS-CoV-1* mesurent entre 50 et 80 nm, tandis que ceux de *SARS-CoV-2* mesurent entre 60 et 140 nm. Le génome de *SARS-CoV-2* est constitué d'environ 29 903 nucléotides, avec une homologie de 79,5 % avec celui de *SARS-CoV-1*.
- *Symptômes et gravité* : Les symptômes du *SRAS* comprennent une forte fièvre, une toux sèche et des difficultés respiratoires, avec un taux de létalité global d'environ 15 %. Les symptômes de la COVID-19 varient considérablement, allant d'asymptomatiques à des cas graves de pneumonie et d'ARDS. Le taux de létalité est généralement plus bas que celui du *SRAS*, mais peut varier selon les groupes d'âge et les comorbidités.
- *Réponse immunitaire* : Les réponses immunitaires aux infections par *SARS-CoV-1* et *SARS-CoV-2* diffèrent également. Les protéines ORF3b et ORF8 du *SARS-CoV-2* semblent jouer un rôle crucial dans la réponse immunitaire initiale, ce qui n'est pas observé dans le même contexte pour *SARS-CoV-1* (Morand & Fabre, 2021).

4.1. Structure de SARS-COV2

Le *SARS-CoV-2*, a une structure complexe qui joue un rôle crucial dans son ineffectivité et sa pathogénicité. Les éléments clés de sa structure sont :

Génome viral

- Longueur : Le génome du *SARS-CoV-2* est composé d'un ARN positif simple brin. Il mesure environ 29,9 kilobases (kb), ce qui en fait l'un des plus grands génomes d'ARN parmi les virus, en particulier les coronavirus, dont la longueur varie généralement entre 26 et 32 kb¹³⁵.
- Composition : Il code 16 protéines non structurales (nsp1-16), 4 protéines structurales (S, M, N et E) et 11 protéines accessoires (telles que ORF3a, ORF3b, ORF3c) (Mingaleeva et al., 2022). Le *SARS-CoV-2* présente une importante variabilité génétique, de nombreuses mutations ayant été identifiées depuis son apparition. Identifiées depuis son émergence. Cette diversité génétique peut avoir une incidence sur la transmissibilité et la virulence, ce qui souligne l'importance d'une surveillance génomique permanente.

4.1.1. Protéines structurales

1. Protéine Spike (S) : Cette glycoprotéine facilite l'entrée du virus dans les cellules hôtes en se liant au récepteur ACE2. C'est une cible principale pour les vaccins et les anticorps thérapeutiques. La protéine spike (S) du *SRAS-CoV-2* est un composant essentiel du virus, qui joue un rôle clé dans sa capacité à infecter les cellules hôtes. La protéine spike a une longueur d'environ 1273 acides aminés, elle se compose de deux sous-unités primaires :

- Sous-unité S1 : La sous-unité S1 est composée de 672 acides aminés et est organisée en plusieurs domaines, notamment :
 - ✓ Le domaine N-terminal (NTD) : Intervient dans les interactions avec le système immunitaire.
 - ✓ Domaine C-terminal (CTD) : Également connu sous le nom de domaine de liaison au récepteur (RBD), il se lie spécifiquement au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) sur les cellules hôtes, facilitant ainsi l'entrée du virus (Huang et al., 2020).
- La sous-unité S1 est responsable de la reconnaissance et de la liaison à l'ACE2, ce qui déclenche le processus d'entrée du virus dans les cellules hôtes. Cette liaison induit des

changements de conformation qui exposent les sites de clivage nécessaires à la fusion membranaire, médiée par la sous-unité S2 (Huang et al., 2020 ; Schroeder et al., 2022). La sous-unité S1 est hautement immunogène, ce qui en fait une cible importante pour les anticorps neutralisants générés par les vaccins. Des études ont montré que les anticorps ciblant la sous-unité S1 peuvent neutraliser efficacement diverses variantes du *SARS-CoV-2*, notamment Delta et Omicron (Mamedov et al., 2023). La recherche indique que la sous-unité S1 peut activer les monocytes humains pour produire des cytokines associées à COVID-19, ce qui suggère son rôle dans la modulation des réponses immunitaires pendant l'infection (Schroeder et al., 2022).

- Sous-unité S2 : Spécialisé dans la fusion des membranes.
- La protéine spike s'assemble en trimère, c'est-à-dire que trois protéines S s'assemblent pour former une unité fonctionnelle. Cette structure trimérique est souvent décrite comme étant en forme de massue ou de pétale. La fonction principale de la protéine spike est de faciliter l'entrée du *SARS-CoV-2* dans les cellules hôtes. Ce processus comporte plusieurs étapes :
 - Liaison à l'ACE2 : La sous-unité S1 se lie à l'ACE2 à la surface des cellules hôtes, ce qui déclenche l'infection.
 - 2. Clivage protéolytique : La protéine de pointe est clivée par les protéases de l'hôte (telles que TMPRSS2) au niveau de sites spécifiques (S1/S2 et S2') afin d'être activée pour la fusion membranaire.
 - 3. Fusion membranaire : Lors de la liaison de la sous-unité S1 au récepteur ACE2 des cellules hôtes, des changements de conformation de la protéine spike exposent la sous-unité S2, ce qui lui permet d'assurer la médiation de la fusion et de l'entrée de l'ARN viral dans la cellule hôte (Huang et al., 2020 ; Jackson et al., 2022).

La protéine spike est une cible majeure pour les anticorps neutralisants, ce qui en fait un point central pour le développement de vaccins. Sa glycosylation étendue peut protéger certains épitopes de la reconnaissance immunitaire, mais de nombreux anticorps ciblent efficacement la RBD. Des vaccins comme le BNT162b2 de Pfizer/BioNTech et le mRNA-1273 de Moderna sont conçus pour déclencher une réponse immunitaire contre la protéine de l'épi, en se concentrant particulièrement sur sa conformation de préfusion. Les recherches en cours continuent d'explorer sa dynamique et la manière dont les mutations peuvent affecter son comportement et l'efficacité des vaccins. (Huang et al., 2020 ; 2021 ; Jackson et al., 2022).

- 2. Protéine membranaire (M) : Elle participe à l'assemblage et à la formation du virus et joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité de l'enveloppe virale.
- 3. Protéine de nucléocapside (N) : Cette protéine se lie au génome de l'ARN viral, formant un complexe ribonucléoprotéique essentiel à la réplication et à l'encapsulation de l'ARN.
- 4. Protéine d'enveloppe (E) : Petite protéine qui contribue à l'assemblage du virus et à sa libération des cellules infectées.

4.1.2. Protéines accessoires

Les protéines accessoires aident à moduler la réponse immunitaire de l'hôte et contribuent à la pathogenèse virale. Leur rôle exact est encore à l'étude, mais on pense qu'elles renforcent la virulence ou aident à échapper aux défenses de l'hôte (Wang et al., 2020).

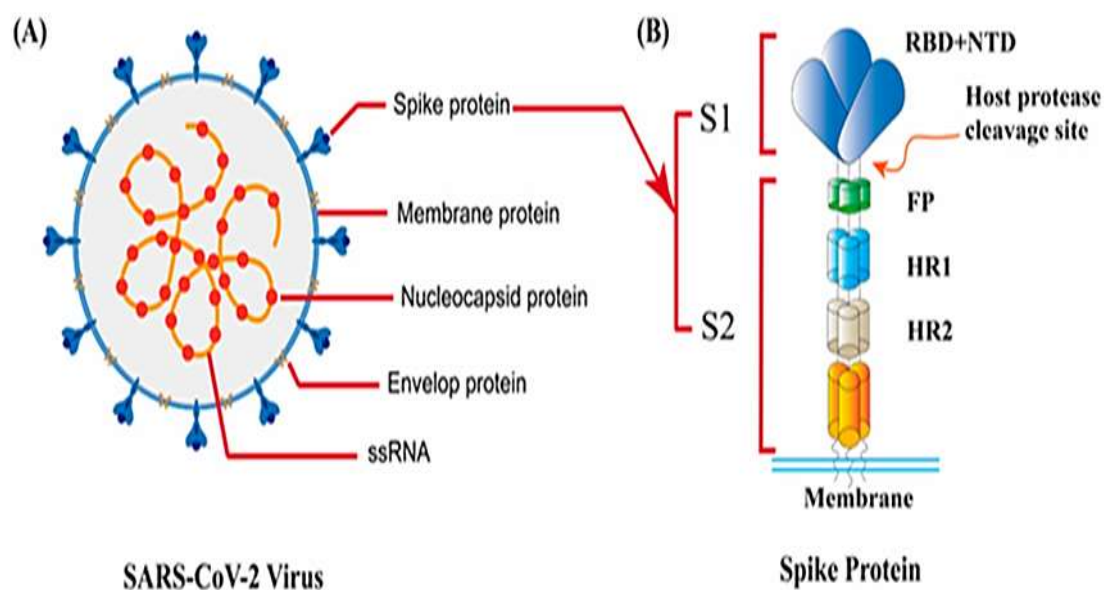


Figure 5 : Caractéristiques structurales du *SARS-CoV-2*. (A). Structure du virus *SARS-CoV-2* ; (B). Structure de la protéine S (Huang et al., 2024).

4.2. Les protéines RBD et 3CLpro

4.2.1. Le domaine de liaison au récepteur (RBD)

La capacité du virus à infecter les cellules hôtes repose essentiellement sur le domaine de liaison au récepteur (RBD) présent dans la protéine de sphère du *SRAS-CoV-2*. Voici un

aperçu de ses caractéristiques, de son importance et de ses applications potentielles en thérapeutique et en diagnostic.

Caractéristiques de la RBD du *SARS-CoV-2*

- Affinité de liaison : Le récepteur humain de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est nettement plus attaché au RBD du *SARS-CoV-2* que celui du *SARS-CoV*. Cette affinité accrue est attribuée à des différences structurales qui permettent une interaction plus efficace avec l'ACE2, facilitant ainsi l'entrée du virus dans les cellules hôtes. L'affinité de liaison se situerait dans la gamme des nanomolaires, ce qui indique une forte interaction (Tai et al., 2020).
- Caractéristiques structurales : Le RBD est constitué d'un noyau β -sheet antiparallèle torsadé à cinq brins, qui est essentiel à sa fonction. Le RBD peut exister dans deux conformations : « vers le haut » et « vers le bas ». La conformation « up » expose le site de liaison au récepteur, permettant l'interaction avec l'ACE2, tandis que la conformation « down » inhibe cette interaction en raison de l'encombrement stérique (Lan et al., 2020 ; Zhang et al., 2021).

Significativité dans l'infection

- Mécanisme d'entrée virale La liaison du RBD à l'ACE2 est une première étape critique dans le processus d'entrée virale. À la suite de cette interaction, la protéine spike subit un clivage protéolytique par les protéases de l'hôte, ce qui facilite la fusion des membranes et permet à l'ARN viral de pénétrer dans la cellule hôte (Lan et al., 2020 ; Zhang et al., 2021).
- Potentiel de réactivité croisée : La recherche indique que les anticorps ciblant le RBD du *SARS-CoV* peuvent avoir une réaction croisée avec le RBD du *SARS-CoV-2*, ce qui suggère un potentiel pour le développement d'un vaccin qui pourrait fournir une protection contre plusieurs coronavirus (Tai et al., 2020).

Applications thérapeutiques

- Développement d'inhibiteurs : Compte tenu de son rôle dans l'entrée du virus, le RBD du *SARS-CoV-2* est étudié comme cible pour des agents thérapeutiques susceptibles d'inhiber ce processus. Des protéines RBD recombinantes ont montré des effets antiviraux in vitro, bloquant l'attachement du *SARS-CoV-2* aux cellules hôtes et empêchant l'infection (Shin et al., 2021).

- Stratégies de vaccination : Le RBD peut être utilisé comme antigène dans les formulations vaccinales. Les vaccins qui provoquent de fortes réponses immunitaires contre le RBD peuvent potentiellement neutraliser le virus en l'empêchant de se lier à l'ACE2 (Premkumar et al., 2020).

Applications diagnostiques

- Tests sérologiques : Le RBD est également utilisé dans les tests sérologiques pour détecter les anticorps chez les personnes qui ont été exposées au *SRAS-CoV-2*. Ces tests peuvent aider à évaluer les niveaux d'immunité et à informer les stratégies de santé publique (Premkumar et al., 2020). La présence d'anticorps se liant au RBD a été corrélée à des réponses d'anticorps neutralisants, ce qui en fait un marqueur précieux pour évaluer l'état immunitaire après l'infection ou la vaccination (Premkumar et al., 2020).

Le domaine de liaison au récepteur du *SRAS-CoV-2* joue un rôle clé dans la capacité du virus à infecter les cellules hôtes et représente une cible prometteuse pour les applications thérapeutiques et diagnostiques. Les recherches en cours sur sa structure et sa fonction continueront d'éclairer le développement de vaccins et de stratégies thérapeutiques visant à atténuer le COVID-19.

4.2.2. 3CLpro

La protéase de type 3-chymotrypsine (3CLpro) du *SRAS-CoV-2*, également connue sous le nom de protéase principale (Mpro), est une enzyme critique dans le cycle de vie viral et une cible prometteuse pour le développement de médicaments antiviraux.

Caractéristiques de la 3CLpro

- Fonction : Cette protéase clive les polyprotéines à des endroits spécifiques, ce qui permet l'assemblage du complexe de réplication-transcription viral (RTC) (Jo et al., 2020 ; Amorim et al., 2024).
- Conservation : La 3CLpro du *SARS-CoV-2* présente une identité de séquence de 96% avec celle du SARS-CoV, ce qui indique un degré élevé de conservation entre les coronavirus. Cette similitude suggère que les inhibiteurs développés pour le SARS-CoV peuvent également être efficaces contre le *SARS-CoV-2* (Jo et al., 2020 ; Amorim et al., 2024).

Rôle dans la réplication virale

- La 3CLpro est libérée de la polyprotéine par sa propre activité protéolytique et joue un rôle crucial dans la génération de protéines virales matures nécessaires à l'assemblage de nouveaux virions. Son activité est indispensable au cycle de vie du virus, ce qui en fait une cible intéressante pour les thérapies antivirales (Zhu et al., 2020 ; Abou Baker et al., 2023).

Applications thérapeutiques

1. Inhibiteurs de la 3CLpro

- Inhibiteurs de petites molécules : Plusieurs petites molécules ont été identifiées comme des inhibiteurs potentiels de la 3CLpro. Par exemple :
- EDP-235 : Un inhibiteur oral puissant avec une activité nanomolaire contre toutes les variantes connues du *SARS-CoV-2*, y compris celles avec des mutations associées à une résistance à d'autres inhibiteurs comme le nirmatrelvir. L'EDP-235 forme une liaison covalente avec le site actif de la 3CLpro, inhibant efficacement sa fonction (Rhodin et al., 2024).
- Walrycine B, Hydroxocobalamine et Suramine: Identifiés grâce à un criblage à haut débit, ces composés présentent des degrés variables d'activité inhibitrice contre la 3CLpro, les valeurs IC50 indiquant leur efficacité (Zhu et al., 2020 ; Abou Baker et al., 2023).

2. Reprogrammation des médicaments

- Les médicaments existants sont évalués pour leur capacité à inhiber la 3CLpro. Par exemple, des composés comme l'éravacycline et le prexasertib ont montré des effets inhibiteurs significatifs in vitro. La possibilité de réutiliser des médicaments approuvés pourrait accélérer les options de traitement pendant les pandémies.

3. Thérapies combinées

- L'association des inhibiteurs de la 3CLpro avec d'autres agents antiviraux peut améliorer l'efficacité et réduire la probabilité de développement d'une résistance. Par exemple, l'utilisation d'inhibiteurs de protéase avec des inhibiteurs de l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) pourrait fournir une stratégie antivirale plus complète (Abou Baker et al., 2023).

La 3CLpro du *SARS-CoV-2* est une cible essentielle pour le développement de médicaments antiviraux en raison de son rôle essentiel dans la réplication virale et de sa grande conservation parmi les coronavirus. Les recherches en cours sur les inhibiteurs à petites molécules et les stratégies de réorientation des médicaments sont prometteuses pour le développement de traitements efficaces contre le COVID-19. L'évolution de notre compréhension de cette protéase pourrait déboucher sur de nouvelles options thérapeutiques susceptibles d'être déployées rapidement en réponse aux variantes émergentes et aux futures épidémies de coronavirus.

4.3. Le cycle de vie du coronavirus (*SARS-CoV-2*)

Le cycle de vie du *SARS-CoV-2* est complexe et implique plusieurs étapes critiques qui permettent au virus d'infecter efficacement les cellules hôtes et de se répliquer. Le *SARS-CoV-2* pénètre principalement dans les cellules hôtes par deux voies :

4.3.1. Entrée du virus

- Voie endocytaire : L'endosome se forme lorsque le virus est absorbé par la membrane de la cellule hôte. Le génome viral est ensuite libéré dans le cytoplasme en fusionnant avec la membrane endosomale.
- Fusion membranaire directe : Le virus peut également fusionner directement avec la membrane plasmique de la cellule hôte, ce qui est facilité par la liaison de ses protéines de spike (S) au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine 2 (hACE2). Cette interaction est souvent renforcée par des protéases de l'hôte telles que TMPRSS2, qui clivent la protéine spike pour faciliter l'entrée (Pizzato et al., 2022 ; V'kovski et al., 2021).

4.3.2. Traduction de la machinerie de réplication virale

Une fois à l'intérieur, l'ARN viral est traduit en deux grands cadres de lecture ouverts (ORF1a et ORF1b), produisant les polyprotéines pp1a et pp1ab. Par la suite, ces polyprotéines sont converties en protéines non structurales (nsps) constituant ainsi le complexe viral de réplication et de transcription. Ce complexe est essentiel pour la réplication du génome viral et la synthèse des ARNm sous-génomiques (Pizzato et al., 2022).

4.3.3. Réplication du génome viral

La réplication a lieu dans des vésicules à double membrane (DMV) formés à partir du réticulum endoplasmique (RE). C'est là qu'est synthétisé un brin complémentaire d'ARN viral,

qui sert de modèle pour la production d'un nouvel ARN génomique. Les DMV constituent un environnement protégé qui contribue à protéger l'ARN viral des réponses immunitaires innées de l'hôte (Prydz & Saraste, 2022).

4.3.4. Traduction des protéines structurales

Le RE produit les protéines structurales indispensables au développement de nouveaux virions, notamment les protéines de pointe (S), d'enveloppe (E), de la membrane (M) et de la nucléocapside (N). La protéine N se lie à l'ARN viral pour former une nucléocapside, qui est essentielle pour l'empaquetage dans de nouveaux virions (Prydz & Saraste, 2022).

4.3.5. Assemblage du virus

L'assemblage du virus est une étape cruciale dans le cycle de réplication virale, où les composants viraux se regroupent pour former de nouvelles particules infectieuses. Les protéines structurales nouvellement synthétisées sont transportées vers le compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC), où elles s'assemblent avec la nucléocapside pour former des virions complets. Ce processus implique le bourgeonnement en vésicules qui transportent finalement ces virions à la surface de la cellule (Prydz & Saraste, 2022).

4.3.6. Libération de nouveaux virus

Les virus sont libérés de la cellule infectée par exocytose. Les particules nouvellement formées peuvent alors infecter les cellules adjacentes, poursuivant ainsi le cycle de l'infection. On a observé que les cellules infectées peuvent produire un grand nombre de virions avant de subir la mort cellulaire, ce qui contribue à la propagation rapide du virus dans les tissus (Pizzato et al., 2022 ; V'kovski et al., 2021).

Le cycle de vie du *SRAS-CoV-2* implique une série complexe d'interactions avec la machinerie cellulaire de l'hôte, ce qui lui permet d'infecter efficacement les cellules, de répliquer son génome, de produire de nouveaux virions et de se propager aux cellules voisines. Il est essentiel de comprendre ces étapes pour mettre au point des thérapies antivirales et des vaccins ciblés visant à interrompre ce cycle à différents moments, réduisant ainsi la transmission virale et la gravité de l'infection.

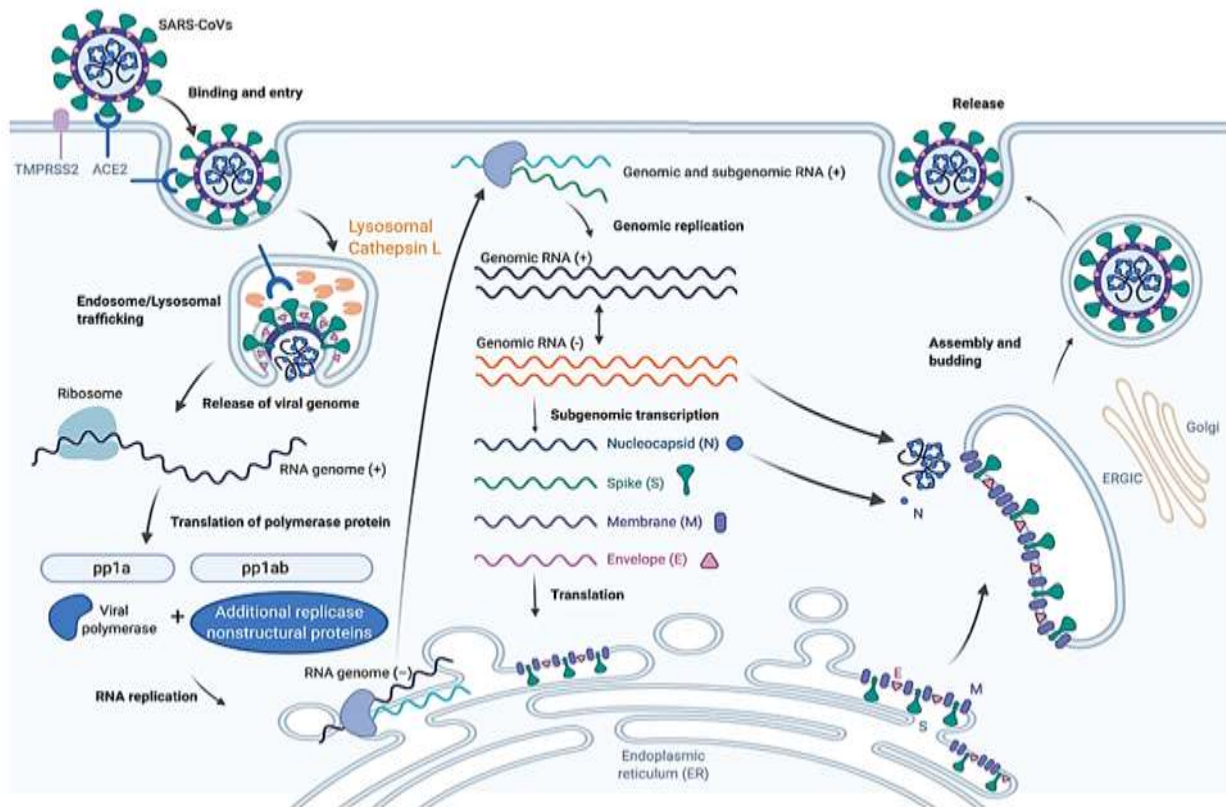


Figure 6 : Le cycle de vie du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (*SARS-CoV-2*) (Harrison et al., 2020).

4.4. Voie de pénétration

Le *SARS-CoV-2* utilise deux voies distinctes pour pénétrer dans les cellules hôtes : **la voie précoce** et **la voie tardive**. Chaque voie présente des caractéristiques et des mécanismes uniques qui influencent la manière dont le virus infecte les différents types de cellules.

4.4.1. Voie précoce

- Mécanisme : Le processus précoce consiste à fusionner directement la membrane virale avec celle de la cellule hôte sur le plan plasmatique. L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) se fixe au récepteur du virus qui favorise ce processus.
- Implication des protéases : Cette voie dépend de la présence de la protéase TMPRSS2, qui clive la protéine spike, permettant ainsi une fusion membranaire efficace. Les cellules exprimant la TMPRSS2, comme celles des poumons et des intestins, permettent une entrée rapide du virus, généralement dans les 10 minutes suivant la fixation.

- Vitesse : l'entrée par cette voie se caractérise par sa rapidité, ce qui entraîne une réplication virale rapide et une dissémination dans les tissus infectés (Zhu et al., 2020 ; Pizzato et al., 2022).

4.4.2. Voie tardive

- Mécanisme : La voie tardive implique l'endocytose du virus, qui est absorbé par les endosomes avant de fusionner avec la membrane endosomale. Ce processus nécessite un environnement à faible pH pour activer les protéases endosomales telles que la cathepsine L, qui clivent ensuite la protéine de la pointe pour la fusion.
- Implication des protéases : Contrairement à la voie précoce, cette voie ne repose pas sur TMPRSS2 mais utilise d'autres protéases qui fonctionnent de manière optimale dans les conditions acides que l'on trouve dans les endosomes.
- Vitesse : la voie tardive est plus lente, l'entrée se produisant environ 50 minutes après la liaison initiale à la surface de la cellule en raison de processus cellulaires supplémentaires impliqués dans le trafic endosomal (Zhu et al., 2020 ; Pizzato et al., 2022).

4.5. Modes de transmission

Il existe une grande hétérogénéité dans la manière dont le *SARS-CoV-2* se transmet. Cette variabilité peut influencer la gravité des cas et la capacité du virus à se propager dans différentes communautés humaines. Le principal mode de transmission du *SARS-CoV-2* est via des aérosols courts portés par le tractus respiratoire d'un individu infecté (index-case) (Meyerowitz & Richterman, 2022). Ces aérosols peuvent être émis lors de diverses activités telles que parler, crier ou simplement respirer. En outre, le virus peut également se transmettre par des gouttelettes et des contacts physiques avec des surfaces contaminées (Birgand et al., 2022). Il est essentiel de comprendre ces voies de transmission pour mettre en œuvre des mesures de santé publique efficaces. Les principaux modes de transmission identifiés :

4.5.1. Transmission par gouttelettes

- Mécanisme : Le *SARS-CoV-2* est principalement transmis par les gouttelettes respiratoires générées lorsqu'un individu atteint de la maladie tousse, éternue, parle ou chante. Ces gouttelettes ont la capacité de toucher directement la bouche, le nez ou les yeux des individus environnants (habituellement à une distance de 1 à 2 mètres).

- Caractéristiques : Les gouttelettes sont relativement grosses ($>10\ \mu\text{m}$) et se déposent rapidement sur les surfaces, ce qui fait du contact étroit avec une personne infectée un facteur de risque important de transmission (Birgand et al., 2022).

4.5.2. Transmission par aérosol

- Mécanisme : De petites particules respiratoires (aérosols) peuvent rester en suspension dans l'air pendant de longues périodes et se déplacer au-delà de la distance typique de la transmission par gouttelettes. Ce mode de transmission est plus probable dans les environnements intérieurs mal ventilés où la charge virale est élevée.
- Conditions : La transmission par aérosols a été observée lors d'activités spécifiques qui génèrent une production importante d'aérosols, telles que le chant ou l'exercice dans des espaces confinés (Birgand et al., 2022).

4.5.3. Transmission par contact

- Contact direct : Il se produit lorsqu'une personne entre en contact direct avec une personne infectée, par exemple en se touchant ou en se serrant la main.
- Contact indirect : Le virus peut également se propager par l'intermédiaire de surfaces contaminées. Lorsqu'une personne touche une surface sur laquelle se trouve le virus et qu'elle se touche ensuite le visage, elle peut être infectée. Le *SARS-CoV-2* a été détecté sur diverses surfaces pendant des durées variables en fonction du matériau et des conditions environnementales (par exemple, jusqu'à 72 heures sur du plastique) (Birgand et al., 2022).

4.5.4. Transmission fécale-orale

- Voie potentielle : Bien que moins fréquents, certains éléments suggèrent que le *SARS-CoV-2* peut être présent dans les matières fécales, entraînant une transmission potentielle par l'intermédiaire de sources d'eau ou d'aliments contaminés. Ce mode de transmission est particulièrement préoccupant dans les régions où les pratiques sanitaires sont insuffisantes (Mehraeen et al., 2021).

4.5.5. Transmission de l'animal à l'homme

Bien que l'on observe principalement une transmission interhumaine, il existe des cas où le virus a été transmis de l'animal à l'homme. Cela souligne l'importance de la surveillance des réservoirs zoonotiques (Mehraeen et al., 2021).

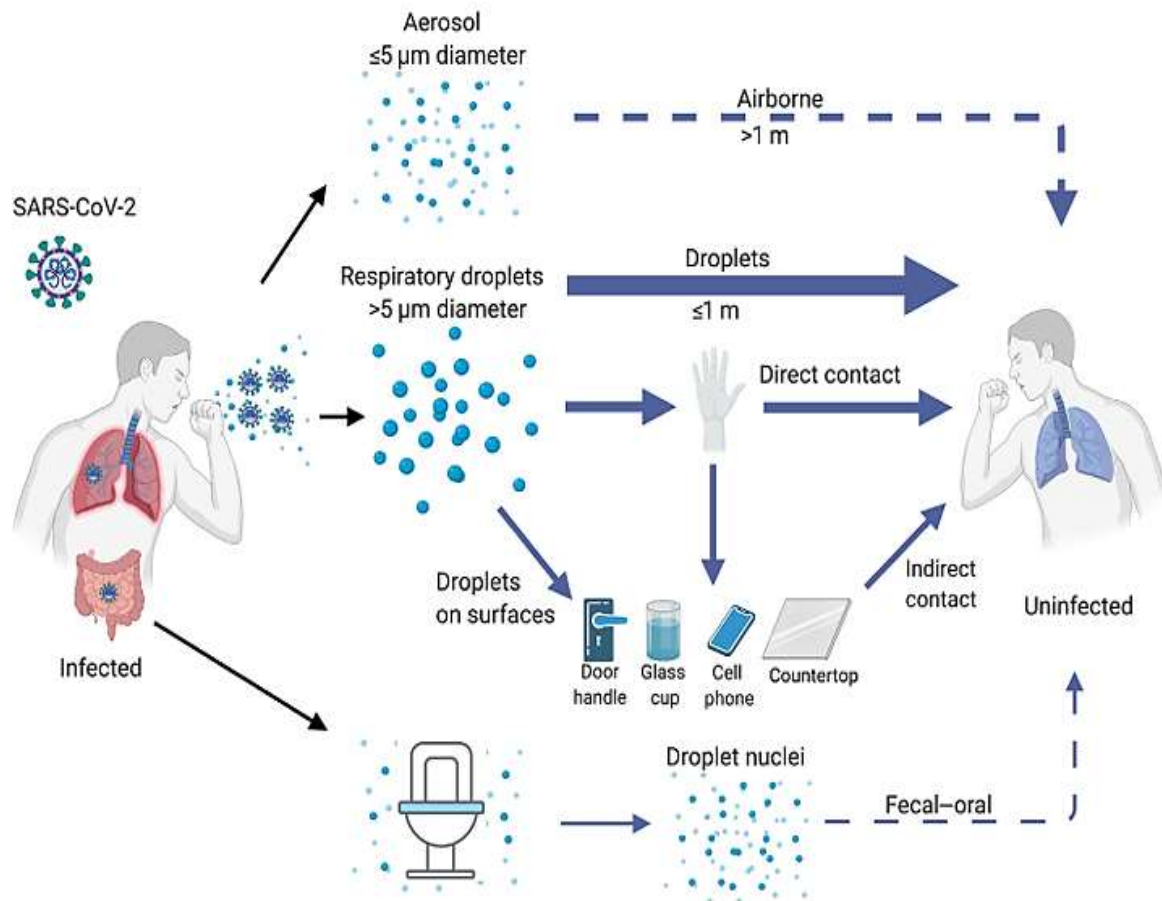


Figure 7 : Voies de transmission proposées pour le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (*SARS-CoV-2*) (Harrison et al., 2020).

4.6. Symptômes cliniques de la maladie infectieuse

L'infection par le *SRAS-CoV-2*, qui est à l'origine du COVID-19, peut se manifester par un large éventail de symptômes cliniques. Ces symptômes peuvent varier considérablement en gravité, de légers à sévères, et peuvent affecter différents systèmes organiques. Les principaux symptômes cliniques associés à l'infection par le *SRAS-CoV-2* sont :

4.6.1. Symptômes courants

1. Symptômes respiratoires

- Fièvre : L'un des symptômes les plus fréquents, souvent le premier signe d'infection.
- Toux : Généralement sèche, elle peut être productive dans certains cas.
- Essoufflement : Difficulté à respirer, surtout dans les cas graves.
- Douleur thoracique : Une gêne ou une douleur dans la région de la poitrine peut être signalée (Ricci et al., 2021).

2. Symptômes systémiques

- Fatigue : Une plainte courante chez les patients, souvent débilitante.
- Myalgie : Des douleurs musculaires sont fréquemment observées.
- Maux de tête : Peut varier en intensité et peut être accompagné d'autres symptômes (Ricci et al., 2021).

3. Symptômes gastro-intestinaux

- Nausées et vomissements : Ils peuvent survenir au début de l'évolution de la maladie.
- Diarrhée : rapportée dans un nombre significatif de cas, précédant parfois les symptômes respiratoires.

4. Symptômes neurologiques

- Des symptômes tels que maux de tête, vertiges et confusion ont été observés. Les cas graves peuvent présenter des problèmes neurologiques plus sérieux tels que l'encéphalopathie ou les accidents vasculaires cérébraux (He et al., 2020).

5. Symptômes oculaires

- Des cas de rougeur, de larmoiement et de sécheresse oculaire ont été signalés, indiquant une atteinte potentielle de la conjonctive.

4.6.2. Symptômes moins fréquents

- Maux de gorge : Souvent légers, mais peuvent être présents.
- Perte du goût ou de l'odorat (anosmie) : Initialement fréquente, elle est devenue moins fréquente avec les nouvelles variantes comme Omicron.
- Rhinorrhée (congestion nasale) : Moins fréquemment signalée, mais encore observée chez certains patients (He et al., 2020).

4.6.3. Symptômes graves : Dans environ 15 % des cas, les individus peuvent évoluer vers des manifestations plus graves :

- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) : Un état critique nécessitant des soins intensifs.
- Choc septique et défaillance multiorganique : Particulièrement répandu chez les personnes âgées ou celles souffrant de problèmes de santé sous-jacents

Période d'incubation : La période d'incubation de COVID-19 varie généralement de 2 à 14 jours, avec une moyenne d'environ 6,5 jours. Des variantes comme Delta et Omicron ont montré des périodes d'incubation plus courtes (Baj et al., 2020 ; He et al., 2020).

4.6.4. Cas asymptomatiques

Une proportion importante de personnes infectées par le *SRAS-CoV-2* peut rester asymptomatique ou présenter des symptômes très légers. Cette présentation asymptomatique complique les efforts de lutte contre la propagation du virus, car ces personnes peuvent encore le transmettre à d'autres (Baj et al., 2020 ; He et al., 2020).

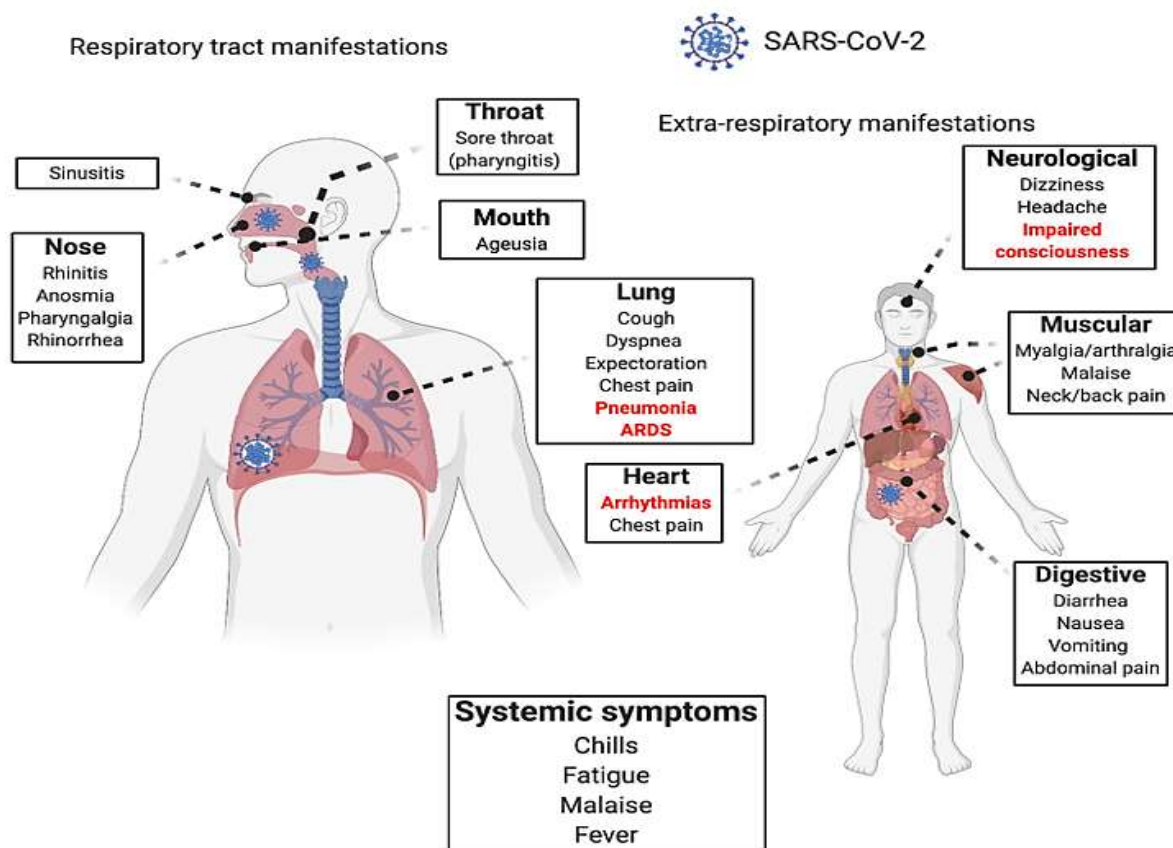


Figure 8 : Symptômes cliniques de la maladie infectieuse à coronavirus 2019 (COVID-19) (Harrison et al., 2020).

Les symptômes cliniques de l'infection par le *SRAS-CoV-2* sont divers et peuvent affecter plusieurs systèmes organiques. Si les symptômes respiratoires sont prédominants, les manifestations gastro-intestinales et neurologiques sont également importantes. Il est essentiel de comprendre l'éventail des symptômes pour une détection et une prise en charge précoces de l'infection à COVID-19 afin d'éviter des conséquences graves.

4.7. L'épidémiologie du *SRAS-CoV-2*

L'épidémiologie du *SRAS-CoV-2*, le virus responsable du COVID-19, englobe sa dynamique de transmission, sa prévalence et les facteurs influençant sa propagation.

4.7.1. Dynamique de transmission

- Transmission interhumaine : Après son origine zoonotique présumée, le *SRAS-CoV-2* s'est propagé efficacement entre les humains. Les données indiquent que les individus symptomatiques et asymptomatiques peuvent transmettre le virus, ce qui complique les efforts de lutte. Le nombre reproducteur de base estimé (R_0) pour le *SRAS-CoV-2* varie de 2 à 3, ce qui indique que chaque personne infectée peut en infecter deux à trois autres en moyenne (He et al., 2020 ; Hoffmann et al., 2020).
- Affinité de liaison accrue : Le *SARS-CoV-2* se lie au récepteur ACE2 avec une affinité de liaison 10 à 20 fois plus élevée que celle du SARS-CoV. Cette affinité accrue peut expliquer la transmissibilité et le nombre de cas plus élevés associés à COVID-19 par rapport aux épidémies précédentes de coronavirus (He et al., 2020 ; Hoffmann et al., 2020).

4.7.2. Paramètres épidémiologiques

- Nombre reproductif effectif (RE) : Le nombre reproductif effectif reflète le nombre moyen d'infections secondaires par cas infectieux dans une population où certains individus peuvent être immunisés ou pratiquer des mesures préventives. Comprendre le Re permet d'évaluer l'impact des interventions et d'orienter les réponses de santé publique.
- Période d'incubation : La période d'incubation du *SRAS-CoV-2* est en moyenne de 6,5 jours, mais elle peut varier selon la variante, des périodes plus courtes étant observées lors des poussées de variantes comme Delta (environ 4,3 jours) et Omicron (3-4 jours) (He et al., 2020 ; Hoffmann et al., 2020). Aussi, elle peut varier en fonction des souches et des caractéristiques des individus infectés.

4.7.3. Variabilité géographique

- Interface urbain-rural : La dynamique de la transmission du *SRAS-CoV-2* est influencée par des facteurs géographiques, en particulier l'interaction entre les populations urbaines et rurales.
- Les mesures préventives ciblant cette interface urbaine-rurale peuvent réduire de manière significative les taux de transmission dans les zones rurales, ce qui souligne l'importance de stratégies de santé publique adaptées (Polo et al., 2022). En milieu urbain, la densité de population et les taux de contact plus élevés favorisent une propagation plus rapide du virus.

4.7.4. Cas asymptomatiques

Une proportion importante des infections peut être asymptomatique, ce qui pose des problèmes pour contrôler les épidémies, car ces personnes peuvent toujours transmettre le virus. Cette propagation asymptomatique contribue à une sous-déclaration et complique les efforts de suivi épidémiologique (He et al., 2020 ; Hoffmann et al., 2020).

4.7.5. Facteurs environnementaux

Survie sur les surfaces : Le *SARS-CoV-2* est sensible aux conditions environnementales ; il peut survivre sur des surfaces pendant des durées variables en fonction du type de matériau et de facteurs environnementaux tels que la température et l'humidité. Cela soulève des inquiétudes quant à la transmission par fomite, bien que les gouttelettes respiratoires restent le principal mode de propagation (He et al., 2020 ; Hoffmann et al., 2020). L'épidémiologie du *SRAS-CoV-2* se caractérise par une dynamique de transmission complexe influencée par le comportement humain, les conditions environnementales et des facteurs biologiques tels que l'affinité de liaison des récepteurs. Pour être efficaces, les mesures de santé publique doivent tenir compte de ces éléments afin d'atténuer efficacement la propagation de COVID-19. Il est essentiel de comprendre les schémas de transmission locaux, en particulier à l'interface ville-campagne, pour mettre en œuvre des interventions ciblées susceptibles de réduire les taux d'infection et de protéger les populations vulnérables.

L'épidémie de COVID-19 a suscité une attention sans précédent dans la communauté scientifique, engendrant une multitude d'études visant à comprendre les dynamiques épidémiologiques de cette maladie. Dans leur étude de 2020, Radulescu, Williams et Cavanagh ont adapté un modèle épidémique SEIR pour analyser la propagation communautaire du COVID-19, en mettant en évidence des lacunes dans notre compréhension de l'épidémiologie de la maladie tout en proposant des stratégies de gestion efficaces dans un contexte local spécifique (Radulescu et al., 2003). Cette approche mathématique souligne l'importance des modèles prédictifs dans la gestion des crises sanitaires.

Benita et al. (2022) ont approfondi la question des inégalités socio-économiques, en tirant des leçons historiques sur la manière dont ces inégalités influencent la distribution des maladies infectieuses (Benita et al., 2022). Leur revue systématique met en lumière les liens entre les conditions de vie et la transmission du virus, soulignant la nécessité d'une compréhension contextuelle des inégalités en matière de santé. Dans un autre travail, Chu et al. (2024) ont réalisé une revue systématique sur l'évaluation des risques liés à la pandémie,

soulignant l'importance de la recherche pour la prévention et le contrôle des maladies (Chu et al., 2024). Leur étude examine les conséquences psychologiques et sociétales de la pandémie, ainsi que les défis liés à la désinformation. Ces contributions collectives offrent une vision intégrée des défis épidémiologiques posés par le COVID-19, tout en mettant en évidence l'importance d'une approche multidisciplinaire pour comprendre et combattre cette crise sanitaire mondiale.

L'analyse des données de COVID-19 à travers plusieurs pays africains par (Assamagan et al., 2020) révèle les défis uniques auxquels sont confrontés les pays du continent, notamment le manque de ressources médicales essentielles. Cette recherche souligne l'importance d'une réponse coordonnée et adaptée aux réalités africaines pour contenir la propagation du virus.

L'impact de la pandémie sur la gestion des déchets ménagers en Algérie est examiné par Mohamed et al. (2020), qui montrent comment les comportements de consommation ont changé pendant le confinement. Cette étude met en lumière les implications environnementales de la crise sanitaire, un aspect souvent négligé dans les discussions sur la COVID-19.

Dali-Ali et al., (2023) réalisent une étude de séroprévalence à Oran, révélant que le nombre de cas infectés pourrait être sous-estimé par rapport aux cas confirmés. Leur recherche met en lumière l'importance de la surveillance continue et des mesures de contrôle pour limiter la propagation du (Dali-Ali et al., 2023).

Enfin, Ebadi & Sahafizadeh, (2023) analysent les approches de prévision des cas de COVID-19 en Afrique, évaluant l'efficacité des modèles utilisés (Ebadi & Sahafizadeh, 2023).

4.8. Les stratégies préventives contre le SRAS-CoV-2

Les stratégies de prévention contre le *SRAS-CoV-2* sont essentielles pour contrôler la propagation du COVID-19. Ces mesures englobent une série de recommandations de santé publique et de comportements de protection personnelle. Les principales stratégies sont :

1. Mesures de protection individuelle

- **Masques faciaux** : Le port de masques dans les lieux publics permet de réduire la transmission de gouttelettes respiratoires, en particulier dans les espaces bondés ou fermés. Les masques doivent couvrir efficacement le nez et la bouche.

- Hygiène des mains : Il est recommandé d'utiliser un désinfectant pour les mains contenant au moins 60 % d'alcool afin d'éliminer les particules virales potentielles sur les mains (Huguet-Torres et al., 2024).

2. La distanciation sociale

- Maintenir la distance : Se tenir à une distance sûre (au moins 1 mètre) des autres personnes minimise le risque de transmission de gouttelettes. Ceci est particulièrement important dans les endroits bondés ou lors de rassemblements (Güner et al., 2020).

3. Quarantaine et isolement

- Quarantaine : Les personnes qui ont été exposées à une personne atteinte du COVID-19 doivent être mises en quarantaine pour éviter toute propagation potentielle, en particulier si elles sont asymptomatiques, mais peuvent encore être porteuses du virus.
- Isolation : Les personnes infectées doivent s'isoler des autres pour prévenir la transmission, en particulier pendant la période de contagion (Güner et al., 2020). L'isolement permet de limiter les interactions avec d'autres personnes, réduisant ainsi le risque de propagation du virus. Les personnes infectées peuvent être contagieuses dès 48 heures avant l'apparition des symptômes.

4. Mesures environnementales

- Ventilation : L'amélioration de la ventilation des espaces intérieurs peut réduire la concentration des particules virales en suspension dans l'air.
- Nettoyage des surfaces : La désinfection régulière des surfaces fréquemment touchées contribue à réduire le risque de transmission par fomite, bien que ce risque soit moins important que la transmission par gouttelettes respiratoires (Huguet-Torres et al., 2024).

5. Engagement et éducation de la communauté

- Campagnes de sensibilisation du public : Il est essentiel d'informer les communautés sur les mesures de prévention de COVID-19 pour encourager le respect des directives de santé publique. L'adaptation des messages à des populations spécifiques, en particulier dans les zones urbaines et rurales, peut améliorer l'efficacité (Polo et al., 2022).

6. Vaccination

- Programmes de vaccination : La vaccination généralisée reste l'un des moyens les plus efficaces de prévenir les maladies graves et de réduire les taux de transmission au sein des communautés. Les vaccins contribuent à établir une immunité collective, protégeant ainsi les personnes qui ne peuvent pas être vaccinées.

7. Dépistage et recherche des contacts

- Augmentation des tests : L'augmentation de la capacité de dépistage permet une détection précoce des cas, ce qui est essentiel pour mettre en œuvre rapidement les mesures d'isolement et de quarantaine (Huguet-Torres et al., 2024).
- Recherche des contacts : L'identification et la notification des personnes qui ont été en contact étroit avec des cas confirmés permettent d'endiguer les épidémies avant qu'elles ne se propagent davantage (Güner et al., 2020).

La mise en œuvre d'une combinaison de ces stratégies préventives peut réduire de manière significative la transmission du *SRAS-CoV-2*. Les autorités de santé publique soulignent l'importance du respect de ces mesures, en particulier à la lumière des variantes émergentes et de la fluctuation du nombre de cas. La coopération communautaire et la responsabilité individuelle jouent un rôle crucial dans le contrôle efficace de la pandémie.

CHAPITRE II

Les plantes médicinales

Les plantes médicinales

1. Historique

Le terme « plantes médicinales » a été utilisé pour la première fois en 1967 dans le contexte de l'étude des plantes hallucinogènes. Une plante médicinale est une espèce du règne végétal dont les parties (fleurs, feuilles, racines, tiges, fruits ou graines) sont directement utilisées ou utilisées dans une préparation comme médicament pour traiter une condition ou une maladie. La connaissance des propriétés bénéfiques des plantes médicinales pour traiter les maladies représente une ressource précieuse pour préserver la diversité biologique et culturelle des différentes ethnies (Heinrich et al., 2017). Les plantes médicinales sont utilisées depuis des milliers d'années dans diverses cultures comme source principale de guérison et de traitement. Elles jouent un rôle crucial dans la médecine traditionnelle et continuent de jouer un rôle important dans la pharmacologie moderne.

L'utilisation des plantes médicinales remonte aux civilisations anciennes. Le papyrus Ebers, rédigé vers 1550 avant notre ère, fait état de plus de 700 espèces de plantes utilisées à des fins thérapeutiques, dont la grenade, l'aloès et l'ail (Petrovska, 2012). Des textes anciens comme les épopées d'Homère et le *De Materia Medica* de Dioscoride mettent en évidence la connaissance approfondie des traitements à base de plantes, Dioscoride répertoriant 944 médicaments, dont 657 sont dérivés de plantes (Petrovska, 2012).

Au Moyen Âge, les monastères sont devenus des centres de culture et d'étude des herbes médicinales, les moines cultivant des plantes comme la sauge et la menthe à des fins thérapeutiques (Petrovska, 2012). Cette tradition a jeté les bases de la phytothérapie moderne. La découverte des propriétés médicinales des plantes par les civilisations anciennes était un processus à multiples facettes impliquant l'expérimentation, l'observation de la nature, les pratiques culturelles et la documentation, qui a permis de fonder la médecine phytothérapeutique moderne (Hassan, 2015).

Les civilisations anciennes ont découvert les propriétés médicinales des plantes par une combinaison d'essais et d'erreurs, d'apprentissage par l'observation et de transmission culturelle des connaissances. Ce processus s'est déroulé sur des milliers d'années et a conduit à l'élaboration des premières pharmacopées et pratiques médicinales. Les premières découvertes ont été :

1. *Essais et erreurs* : Les premiers êtres humains ont probablement commencé à faire des expériences avec diverses plantes pour soulager leurs maux. Cette approche pratique consistait à mâcher, frotter ou appliquer des plantes sur des blessures ou des maladies. Avec le temps, ils ont reconnu les plantes qui les soulageaient, accumulant ainsi des connaissances sur leurs effets médicaux (Hassan, 2015).

2. *Apprentissage par observation* : Les humains ont observé les animaux qui utilisaient certaines plantes à des fins d'automédication. Par exemple, des primates et d'autres animaux ont été vus en train de consommer des herbes spécifiques lorsqu'ils étaient malades. Ce comportement a peut-être incité les premiers humains à explorer des remèdes similaires pour eux-mêmes (Salmerón-Manzano et al., 2020).

3. *Transmission culturelle* : Les connaissances sur les plantes médicinales étaient souvent transmises oralement de génération en génération. Au fur et à mesure que les communautés partageaient leurs découvertes, des plantes spécifiques ont été associées à des maux particuliers, ce qui a conduit à une approche plus systématique de la phytothérapie. Par exemple, on attribue à l'empereur chinois Shen Nung (vers 2500 avant notre ère) la compilation d'un registre de plus de 300 plantes médicinales dans le "Pen T'Sao", qui a jeté les bases de la médecine traditionnelle chinoise (Hassan, 2015).

L'ensemble de ces pratiques et de ces découvertes sur les plantes médicinales ont été aussi rapportées sur des anciennes documentations historiques :

- *Les Sumériens* ont laissé quelques-unes des premières traces écrites sur des tablettes d'argile vers 3000 avant notre ère, détaillant l'utilisation de diverses plantes, dont l'opium et la myrrhe, à des fins médicales (Petrovska, 2012).

- *Le papyrus Ebers*, datant d'environ 1550 avant notre ère dans l'Égypte ancienne, contient plus de 850 plantes médicinales et illustre une connaissance approfondie des remèdes à base de plantes (Hassan, 2015).

- *Le médecin grec Dioscoride*, dans son ouvrage *De Materia Medica* (vers 60 de notre ère), a documenté plus de 600 plantes médicinales et leurs utilisations, influençant la médecine européenne pendant des siècles (Petrovska, 2012).

Aussi, parmi les facteurs clés influençants qui ont influencé ces découvertes sont :

- *Adaptation à l'environnement* : En s'adaptant à leur environnement, les premiers êtres humains ont appris que les plantes locales étaient bénéfiques pour la santé. Cette mémoire adaptative les aidait à se souvenir des remèdes efficaces et à les localiser facilement dans leur environnement (Salmerón-Manzano et al., 2020).

- *Rituels et pratiques spirituelles* : De nombreuses cultures anciennes ont intégré l'utilisation des plantes dans leurs pratiques spirituelles. Les chamans et les guérisseurs combinaient souvent diverses herbes sur la base de connaissances traditionnelles ou de croyances spirituelles, ce qui a pu conduire à la découverte de combinaisons de plantes spécifiques produisant les effets souhaités (Salmerón-Manzano et al., 2020).

Parmi les exemples de plantes médicinales découvertes par les civilisations anciennes :

- *Le pavot à opium (Papaver somniferum)* : Les Sumériens ont documenté l'utilisation de l'opium pour soulager la douleur et comme sédatif. Les dérivés de cette plante, tels que la morphine, ont joué un rôle crucial dans la médecine moderne pour le traitement de la douleur.
- *Écorce de saule (Salix spp.)* : Découverte par les Sumériens et plus tard par les médecins grecs, elle est connue pour ses propriétés antidouleur. L'écorce de saule contient de l'acide salicylique, un précurseur de l'aspirine.
- *L'ail (Allium sativum)* : Les anciens Égyptiens utilisaient l'ail pour ses propriétés antibactériennes et comme traitement de diverses affections, notamment les problèmes digestifs et respiratoires.
- *Aloe Vera (Aloe barbadensis Miller)* : L'aloès était utilisé par les anciens Égyptiens par voie topique pour soigner les affections cutanées et les blessures. Ses propriétés apaisantes en ont fait un élément essentiel des remèdes à base de plantes anciens et modernes.
- *Ginseng (Panax ginseng)* : Utilisé par la civilisation de la Chine ancienne, le ginseng était apprécié pour ses propriétés énergétiques et adaptogènes, censées améliorer la santé et la vitalité en général.
- *Cinchona (Cinchona spp.)* : Les peuples indigènes d'Amérique du Sud ont utilisé l'écorce du quinquina pour traiter les fièvres, en particulier la malaria, en raison de sa teneur en quinine.

- *Myrrhe (Commiphora myrrha)* : Utilisé par les anciens Égyptiens et Grecs, la myrrhe était utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires et antiseptiques, souvent dans les processus d'embaumement et comme remède pour les blessures.
- *Mandragore (Mandragora officinarum)* : Utilisé par les Grecs et Romains de l'Antiquité. Connue pour ses effets sédatifs, la mandragore était utilisée dans diverses préparations médicinales, souvent associées à des propriétés magiques en raison de la forme humaine de sa racine (Petrovska, 2012).

Aujourd'hui, environ 10 % de toutes les plantes vasculaires sont reconnues comme médicinales, et les estimations suggèrent qu'il y a entre 350 000 et 500 000 espèces qui possèdent des propriétés médicinales (Salmerón-Manzano et al., 2020). De nombreux produits pharmaceutiques contemporains sont dérivés de ces plantes.

Au cours de l'ère industrielle et de l'ère post-industrielle, les technologies nouvelles et les progrès rapides ont accéléré la médecine et le progrès scientifique. En 1804, le chimiste allemand Friedrich Serturmer a isolé le premier opioïde actif, la morphine (Krishnamurti & Rao, 2016). Après deux tests moralement discutables en 1817, il a pu déduire que 15 mg de son Morphium (nommé ainsi d'après le dieu grec du sommeil et des rêves, le nom changeant plus tard en morphine) était la quantité idéale pour une humeur « joyeuse et légère ».

Au cours du XIXe siècle et plus tard du XXe siècle, l'étude de la chimie a continué à se développer, avec de nombreuses nouvelles découvertes telles que l'isolement et l'utilisation des alcaloïdes. Les alcaloïdes sont des composés azotés naturels produits par les plantes comme mécanisme de défense contre les parasites. Leur utilisation n'avait rien de nouveau à l'époque, puisque les Grecs, les Égyptiens, les Incas et les anciens Mésopotamiens utilisaient déjà depuis des millénaires des alcaloïdes connus tels que le pavot à opium et les feuilles de tabac.

Cependant, leur extraction est devenue plus ciblée et plus raffinée à partir de ce moment-là. Au cours de la seconde moitié du 19e siècle, par exemple, la cocaïne - et ses propriétés vasoconstrictrices - est devenue un élément essentiel des interventions chirurgicales sur les sinus. Au cours des années et des décennies suivantes, d'autres composés alcaloïdes ont été introduits : la quinine comme antipaludéen, l'éphédrine pour l'asthme et l'homoharringtonine pour le traitement du cancer (pour n'en citer que quelques-uns) (Fuchs, 2017).

Des études récentes montrent un intérêt croissant pour le potentiel thérapeutique des plantes médicinales. La recherche se concentre sur l'isolement des composés actifs et la compréhension de leurs mécanismes d'action. Par exemple, les analyses bibliométriques montrent une augmentation des publications sur des sujets tels que la médecine traditionnelle, le traitement du cancer et les propriétés anti-inflammatoires (Salmerón-Manzano et al., 2020). Dans ce contexte, le grand genre *Artemisia* L., de la tribu des Anthemideae, comprend d'importantes plantes médicinales qui font actuellement l'objet d'une attention phytochimique en raison de leur diversité biologique et chimique.

Les espèces d'*Artemisia*, répandues dans le monde entier, sont l'une des plantes les plus populaires dans les préparations traditionnelles chinoises et sont fréquemment utilisées pour le traitement de maladies telles que la malaria, l'hépatite, le cancer, l'inflammation et les infections par des champignons, des bactéries et des virus. Des études approfondies sur les composants chimiques de l'*Artemisia* ont permis d'identifier de nombreux composés ainsi que des huiles essentielles (Abad et al., 2012).

2. Le genre *Artemisia*

Artemisia L. est un genre de petites herbes et d'arbustes que l'on trouve dans les régions tempérées du nord. Il appartient à l'importante famille des Composées (Asteraceae), l'un des groupes de plantes les plus nombreux, qui comprend environ 1 000 genres et plus de 20 000 espèces. Au sein de cette famille, l'*Artemisia* est incluse dans la tribu des Anthemideae et comprend plus de 500 espèces (Abad et al., 2012).

Le genre *Artemisia* se caractérise par une grande variabilité morphologique et phytochimique, associée aux différentes origines géographiques des échantillons. Le genre présente une grande plasticité écologique, avec des espèces présentes du niveau de la mer à la haute montagne et des zones arides aux zones humides. En outre, la polyploïdie est particulièrement fréquente et les cytotypes rapportés diffèrent sur le plan de la morphologie externe, de l'anatomie, de la fertilité et de la phytochimie sur le plan cytogénétique (Vallès et al., 2011).

Les caractéristiques morphologiques générales du genre *Artemisia* sont les suivantes : feuilles alternes, capitules petits, généralement en forme de grappes, paniculés ou en capitules, inflorescences rarement solitaires ; bractées involucreales en quelques rangs,

réceptacle plat à hémisphérique, sans écailles et parfois hirsute ; fleurons tous tubulaires, akènes obovoïdes, pappus absent ou parfois un petit anneau scariole (Bora & Sharma, 2011).

Selon la littérature, les espèces d'*Artemisia* comprennent principalement des terpénoïdes, des flavonoïdes, des coumarines, des acides cafféoylquiniques, des stérols et des acétylènes (Bora & Sharma, 2011).

Ce genre diversifié a une riche histoire d'utilisation médicinale dans diverses civilisations anciennes. Le genre *Artemisia* revêt une importance historique et contemporaine significative en raison de ses diverses propriétés médicinales. Des anciens remèdes à base de plantes aux applications pharmacologiques modernes, ces plantes continuent à faire partie intégrante des pratiques de guérison traditionnelles et de la recherche médicale actuelle (Petrovska, 2012 ; Bisht et al., 2021). Le genre *Artemisia* est riche en composés chimiques divers, dont beaucoup contribuent à ses propriétés médicinales (Iqbal et al., 2012 ; Sharifi-Rad et al., 2022 ; Chizzola & Gansinger, 2023). Les principales classes de composés et des exemples spécifiques trouvés dans diverses espèces d'*Artemisia* sont :

1. Terpénoïdes : Les terpénoïdes constituent une classe importante de composés chez *Artemisia*, connus pour leurs propriétés aromatiques et leurs activités biologiques.

- Artémisinine: Une lactone sesquiterpénique dérivée d'*Artemisia annua*, largement reconnue pour ses propriétés antipaludiques.
- Thujones : Présents dans *Artemisia absinthium*, ces composés (α -thujone et β -thujone) ont des effets psychoactifs et sont utilisés en médecine traditionnelle.
- Camphre : Présent dans plusieurs espèces comme *A. absinthium*, le camphre a des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.

2. Les Flavonoïdes : Les flavonoïdes sont connus pour leurs effets antioxydants et anti-inflammatoires.

- La quercétine : Présente dans diverses espèces d'*Artemisia*, elle présente des activités antioxydantes et anti-inflammatoires.
- L'apigénine : Présent dans plusieurs espèces, ce flavonoïde a été étudié pour ses effets anticancéreux potentiels.

3. Composés phénoliques : Ces composés contribuent à la capacité antioxydante des plantes.

- Acide caféique : Identifié dans des espèces comme *A. campestris*, il possède des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes.
- Acide chlorogénique : Présent dans *A. abrotanum*, ce composé est connu pour ses effets bénéfiques sur la santé, notamment ses effets neuroprotecteurs potentiels.

4. Coumarines : Les coumarines ont diverses activités biologiques, y compris des effets anticoagulants.

- La scopolétine : Présente dans plusieurs espèces d'*Artemisia*, elle a été étudiée pour ses propriétés anti-inflammatoires et antimicrobiennes (Iqbal et al., 2012 ; Sharifi-Rad et al., 2022 ; Chizzola & Gansinger, 2023).

5. Huiles essentielles : Les huiles essentielles extraites de l'*Artemisia* contiennent une variété de composés volatils qui contribuent à leurs effets thérapeutiques.

- Limonène : Présent dans des espèces comme *A. dracunculus*, ce composé a des effets anti-inflammatoires et stimulants sur l'humeur.
- Le géraniol : Présent dans certaines huiles essentielles d'*Artemisia*, le géraniol est connu pour ses propriétés antimicrobiennes.

6. Autres composés :

- Alcaloïdes : Certaines espèces contiennent des alcaloïdes qui présentent diverses activités pharmacologiques.
- Stérols : Ces composés contribuent aux effets bénéfiques des plantes sur la santé (Iqbal et al., 2012 ; Sharifi-Rad et al., 2022 ; Chizzola & Gansinger, 2023).

Parmi les espèces d'*Artemisia* remarquables et leurs applications médicinales traditionnelles, on peut citer :

1. *Artemisia annua* (armoise douce) : Utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise pour traiter les fièvres et le paludisme. Elle contient de l'artémisinine, un puissant médicament antipaludique efficace contre les souches de *Plasmodium* résistantes aux médicaments (Bora & Sharma, 2011).

2. *Artemisia absinthium* (absinthe) : Historiquement utilisée pour les troubles digestifs et comme tonique amer. C'est également l'ingrédient principal de l'absinthe. Elle est connue pour

ses huiles essentielles et ses composés qui ont des propriétés antibactériennes et antifongiques (Bora & Sharma, 2011).

3. *Artemisia vulgaris* (Armoise) : Utilisée dans diverses cultures pour les problèmes digestifs, comme plante abortive et pour soulager les douleurs menstruelles. Elle a des effets anti-inflammatoires, antispasmodiques et carminatifs (Abad et al., 2012).

4. *Artemisia dracunculus* (Estragon) : Utilisée comme herbe culinaire et dans la médecine traditionnelle pour ses bienfaits digestifs. Elle est couramment utilisée dans la cuisine française pour aromatiser les plats.

5. *Artemisia tridentata* (grande armoise) : Utilisée par les tribus amérindiennes pour ses propriétés médicinales, notamment pour le traitement des problèmes respiratoires et comme cataplasme pour les blessures. Elle constitue un habitat essentiel pour la faune sauvage dans l'ouest de l'Amérique du Nord (Abad et al., 2012).

6. *Artemisia nilagirica* : Utilisée en médecine traditionnelle pour les problèmes digestifs, les nausées matinales et les cycles menstruels irréguliers. Elle a des effets antibactériens et est utilisée dans le traitement de diverses affections (Bisht et al., 2021).



Artemisia annua



Artemisia absinthium



Artemisia vulgaris



Artemisia dracunculus



Artemisia tridentata



Artemisia nilagirica

Figure 1 : Espèces d'*Artemisia* remarquables ayant des applications médicinales traditionnelles.

Avec une grande importance ethnopharmacologique, les différentes espèces d'*Artemisia* ont été reconnues non seulement pour leurs usages traditionnels, mais aussi pour leurs applications thérapeutiques potentielles dans la médecine moderne. La recherche a mis en évidence leur large éventail d'activités biologiques, notamment :

- Activité antimicrobienne : De nombreuses espèces sont efficaces contre les bactéries, les champignons et les virus.
- Propriétés antioxydantes : Les composés de l'*Artemisia* contribuent à piéger les radicaux libres, offrant ainsi des avantages protecteurs pour la santé (Abad et al., 2012).
- Effets anti-inflammatoires : Plusieurs espèces sont utilisées pour réduire l'inflammation dans diverses conditions (Bora & Sharma, 2011).

3. *Artemisia campestris*

Artemisia campestris, communément appelée armoise des champs, est une plante herbacée appartenant à la famille des astéracées. Cette espèce est reconnue pour ses diverses applications médicinales, pharmacologiques et culinaires.

- Nom scientifique : *Artemisia campestris* L.
- Noms communs : armoise des champs, grande armoise
- Famille : Asteraceae
- Habitudes de croissance : Bisannuelle ou vivace à courte durée de vie, poussant généralement entre 18 et 40 pouces de haut.

3.1. Caractéristiques morphologiques

- Feuilles : Profondément lobées et de couleur vert grisâtre, les feuilles basales étant plus divisées que les feuilles supérieures.
- Fleur : Petites fleurs vert jaunâtre sans pétales, disposées en grappes, fleurissant généralement de juillet à septembre.

3.2. Habitat

L'*A. campestris* prospère dans des environnements secs et ensoleillés, souvent dans les sols sablonneux des champs, des prairies et des zones côtières. Elle est adaptée à divers habitats, y compris les affleurements rocheux et les sites perturbés. *Artemisia campestris* est présente dans le sud algérien et le Sahara central. Elle est adaptée aux conditions climatiques arides, ce qui en fait une espèce importante dans ces écosystèmes.



Figure 2 : Photo d'*Artemisia campestris*.

3.3. Utilisation

L'*A. campestris* est utilisée dans la médecine traditionnelle pour ses divers bienfaits pour la santé :

- Propriétés pharmacologiques : La plante présente des activités antioxydantes, antidiabétiques, antihypertensives et anthelminthiques. Elle a également été remarquée pour son utilisation potentielle dans le traitement des problèmes digestifs et des affections cutanées (Dib et al., 2017 ; Dib & El Alaoui-Faris, 2019 ; Zahnit et al., 2022).
- Utilisations culinaires : Bien qu'elle ne soit pas aussi largement utilisée que d'autres espèces du genre *Artemisia* (comme l'estragon), elle peut être employée dans des applications culinaires en raison de son profil de saveur.

La recherche met en évidence plusieurs activités biologiques associées à l'*A. campestris* :

- Propriétés antioxydantes : La plante contient des composés qui aident à combattre le stress oxydatif.

- Valeur nutritionnelle : Elle est riche en minéraux et en nutriments bénéfiques pour la santé.
- Utilisations traditionnelles : La médecine populaire l'utilise pour traiter diverses affections, notamment les troubles digestifs, et comme emménagogue (Dib et al., 2017 ; Zahnit et al., 2022).

Artemisia campestris est une plante polyvalente dont l'importance écologique et médicinale est considérable. Son adaptabilité à différents environnements et son large éventail d'utilisations en font une espèce précieuse au sein du genre *Artemisia*.

3.4. Propriétés phytochimiques de l'*Artemisia campestris*

L'*Artemisia campestris* est reconnue pour ses divers constituants phytochimiques, qui contribuent à ses diverses activités biologiques. Les principales propriétés phytochimiques identifiées dans les études sur cette plante sont :

1. Flavonoïdes : *A. campestris* contient plusieurs flavonoïdes, dont le flavanone-7-O-glycoside (naringine), la fisétine et la rutine. La concentration de ces composés varie en fonction des conditions de croissance et du stade phénologique de la plante. Par exemple, la naringine a été trouvée à des concentrations d'environ 7,525 mg/g dans la matière première d'*A. campestris* (Shanaida et al., 2024). Les flavonoïdes spécifiques identifiés dans *A. campestris* incluent des composés tels que la quercétine, la kaempférol, et d'autres glycosides flavonoïques, qui sont souvent associés à des effets bénéfiques sur la santé. Ces propriétés peuvent aider à réduire l'inflammation et à lutter contre le stress oxydatif, potentiellement bénéfique dans le traitement de maladies chroniques.
2. Acides phénoliques : La plante est riche en acides phénoliques, l'acide chlorogénique étant le plus abondant (environ 4,504 mg/g). D'autres acides phénoliques notables comprennent l'acide caféique, l'acide syringique et l'acide rosmarinique, qui sont connus pour leurs propriétés antioxydantes (Dib & El Alaoui-Faris, 2019 ; Shanaida et al., 2024).
3. Huiles essentielles : L'huile essentielle d'*A. campestris* a été caractérisée par la présence de divers terpènes, l' α -pinène étant un composant dominant, en particulier dans les échantillons d'été et d'hiver. Les variations saisonnières conduisent à différents chémotypes ; par exemple, le τ -Muuroolene a été identifié dans les échantillons de printemps (Dib & El Alaoui-Faris, 2019). Les huiles essentielles extraites d'*Artemisia campestris* ont montré des propriétés

insecticides, ce qui en fait un candidat potentiel pour un usage dans la lutte biologique contre les nuisibles en agriculture.

4. Tannins et saponines : Ces composés contribuent aux propriétés astringentes de la plante et à ses bienfaits potentiels pour la santé, y compris ses effets antimicrobiens (Zahnit et al., 2022).

5. Activités biologiques

Les composés phytochimiques de l'*A. campestris* sont associés à plusieurs activités biologiques :

- **Activité antioxydante:** L'*A. campestris* présente des propriétés antioxydantes significatives, comme le démontrent divers tests (DPPH, ABTS, CUPRAC). Les extraits de la plante ont montré des capacités efficaces de piégeage des radicaux libres (Trifan et al., 2022 ; Zahnit et al., 2022).
- **Inhibition enzymatique :** Les extraits d'*A. campestris* ont été évalués pour leurs effets inhibiteurs sur des enzymes telles que l'acétylcholinestérase et l'amylase, indiquant des avantages potentiels pour la gestion de conditions telles que le diabète et la maladie d'Alzheimer (Dib & El Alaoui-Faris, 2019 ; Trifan et al., 2022).
- **Effets anti-inflammatoires :** Les extraits peuvent réduire les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α dans les neutrophiles humains stimulés, ce qui suggère un potentiel anti-inflammatoire (Trifan et al., 2022).
- **Propriétés antimicrobiennes :** Tout en présentant une activité modérée contre diverses souches microbiennes (bactéries et champignons), *A. campestris* est prometteur en tant qu'agent antimicrobien naturel (Dib & El Alaoui-Faris, 2019 ; Trifan et al., 2022).

Le profil phytochimique de *Artemisia campestris* révèle une riche composition de flavonoïdes, d'acides phénoliques, d'huiles essentielles, de tanins et de saponines qui contribuent à ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, inhibitrices d'enzymes et antimicrobiennes. Ces caractéristiques soulignent les applications potentielles d'*A. campestris* dans la conservation des aliments, les produits pharmaceutiques et la médecine traditionnelle. Des recherches plus approfondies sur ses composés bioactifs pourraient améliorer notre compréhension de ses avantages thérapeutiques et de ses applications dans divers domaines.

Les composés extraits de *Artemisia*, notamment l'artémisinine, ont suscité un intérêt croissant en raison de leur potentiel antiviral contre le SARS-CoV-2. Les principaux mécanismes d'action identifiés sont :

Interaction avec Mpro : L'artémisinine et ses dérivés se lient à la protéase principale du SARS-CoV-2 (Mpro), qui est essentielle pour la réplication virale. En inhibant cette enzyme, les composés empêchent le virus de traiter ses polyprotéines, ce qui est crucial pour sa multiplication dans les cellules hôtes (Badraoui et al., 2022). Les simulations ont montré que l'artémisinine se lie efficacement au site actif de Mpro, suggérant une forte affinité de liaison. Cela est crucial car une liaison efficace peut inhiber l'activité enzymatique de la protéase, essentielle pour la réplication virale (Johnson et al., 2022). Les études indiquent que l'artémisinine peut former des liens covalents avec des résidus spécifiques dans le site actif de Mpro. Ces interactions sont essentielles pour bloquer la fonction de la protéase, empêchant ainsi le clivage des polyprotéines virales nécessaires à la formation de nouveaux virions. Les simulations ont permis de comparer l'artémisinine à d'autres inhibiteurs connus de Mpro, montrant qu'elle pourrait rivaliser en termes d'efficacité. Cela positionne l'artémisinine comme un candidat prometteur pour le développement d'agents antiviraux contre le SARS-CoV-2 (Johnson et al., 2022).

Interaction avec ACE2 : Des études ont montré que certains composés d'*Artemisia* peuvent interagir avec le récepteur ACE2, qui est la porte d'entrée du virus dans les cellules humaines. En modulant cette interaction, il est possible de réduire l'entrée du virus dans les cellules (Badraoui et al., 2022).

Propriétés antioxydantes : Les extraits d'*Artemisia* possèdent des propriétés antioxydantes qui peuvent aider à réduire l'inflammation et le stress oxydatif induits par l'infection virale. Cela peut contribuer à atténuer les symptômes graves associés à la COVID-19 (Hussain, 2022).

Synergie avec d'autres traitements : L'artémisinine peut également agir en synergie avec d'autres antiviraux ou traitements immunomodulateurs, augmentant ainsi leur efficacité contre le SARS-CoV-2 (Hussain, 2022).

Les composés d'*Artemisia*, en particulier l'artémisinine, montrent plusieurs mécanismes d'action prometteurs contre le SARS-CoV-2, notamment l'inhibition de la protéase principale et la modulation des récepteurs cellulaires. Bien que ces résultats soient

prometteurs, des recherches supplémentaires, y compris des études cliniques, sont nécessaires pour valider leur efficacité et leur sécurité dans le traitement de la COVID-19.

CHAPITRE III

Docking et modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire

1. Introduction

La modélisation moléculaire est une technique informatique utilisée pour représenter et analyser les structures tridimensionnelles des molécules, principalement des biomolécules comme les protéines et les acides nucléiques. La technique permet de déterminer la structure globale d'une molécule inconnue, qu'il s'agisse d'une petite molécule ou d'une macromolécule. La technique englobe la méthode de criblage des bibliothèques de ligands pour le développement de nouvelles molécules médicamenteuses candidates. Tous ces aspects sont devenus un sujet de recherche essentiel (Bagchi, 2023). La modélisation moléculaire joue un rôle crucial dans divers domaines tels que la biochimie, la pharmacologie et la science des matériaux.

1.1. Définition et objectifs

Les expériences informatiques jouent un rôle de plus en plus important dans la science d'aujourd'hui. L'avènement de l'informatique à haute performance a permis l'expérimentation virtuelle *in silico* comme outil permettant l'interpolation entre les expériences de laboratoire et la théorie. Schulten a introduit le terme de « microscope informatique » pour décrire le rôle des simulations informatiques dans l'amélioration de la recherche expérimentale lorsque des mesures directes ne sont pas possibles (Bagchi, 2023).

La modélisation moléculaire est un outil essentiel de la science moderne qui facilite l'exploration et la compréhension des interactions et des comportements moléculaires, ce qui a un impact significatif sur la recherche et le développement dans diverses disciplines scientifiques. Ces principaux objectifs sont :

- La modélisation moléculaire permet de visualiser les structures moléculaires au niveau atomique, ce qui est essentiel pour comprendre la fonction des biomolécules.
- La modélisation moléculaire est largement utilisée dans la découverte de médicaments pour prédire comment les médicaments interagissent avec leurs cibles, ce qui permet aux chercheurs de concevoir des produits pharmaceutiques plus efficaces.
- Science des matériaux : La modélisation moléculaire aide à la conception de nouveaux matériaux en prédisant le comportement de différentes configurations moléculaires.

Cette méthode permet de gagner du temps et des ressources pour mener la recherche scientifique et la création de nouveaux (Marty et al., 2023).

1.2. Historique et évolution

La modélisation moléculaire a une riche histoire qui s'étend sur plusieurs décennies, évoluant des premières techniques de calcul aux méthodes sophistiquées utilisées dans la découverte de médicaments et la science des matériaux. Les fondements de la modélisation moléculaire ont été posés dans les années 1950 avec l'avènement des simulations informatiques appliquées aux systèmes de matière condensée. Au cours de cette période, les algorithmes de base et les techniques de calcul ont commencé à émerger, permettant aux scientifiques de simuler les interactions et les comportements moléculaires à un niveau rudimentaire (Ciccotti et al., 2022). Avec l'augmentation de la puissance des ordinateurs, les années 1960 à 1980 ont été marquées par des avancées significatives dans les domaines de la dynamique moléculaire (DM) et des simulations de Monte Carlo. Ces méthodes ont permis une modélisation plus complexe et plus réaliste des systèmes moléculaires, permettant aux chercheurs d'étudier des biomolécules plus grandes et leurs interactions au fil du temps (Ciccotti et al., 2022).

Les années 1990 ont marqué un tournant vers la conception de médicaments basée sur la structure, où les structures tridimensionnelles des macromolécules biologiques sont devenues accessibles grâce aux progrès de la cristallographie aux rayons X et de la spectroscopie à résonance magnétique nucléaire (RMN). Cette accessibilité a permis à la modélisation moléculaire de jouer un rôle crucial dans la compréhension de l'interaction des médicaments avec leurs cibles au niveau atomique (Ciccotti et al., 2022).

Le développement du calcul haute performance a révolutionné la modélisation moléculaire, permettant la simulation de systèmes biologiques complexes avec un niveau de détail sans précédent. Cette époque a vu l'intégration de la modélisation moléculaire dans les processus de découverte de médicaments, y compris le criblage virtuel, l'analyse des relations structure-activité (SAR) et la conception de médicaments assistée par ordinateur (Aminpour et al., 2019). Les applications modernes vont au-delà des produits pharmaceutiques pour inclure les biomatériaux et la nanotechnologie, ce qui montre la polyvalence de la modélisation moléculaire dans diverses disciplines scientifiques.

2. Principes fondamentaux de la modélisation moléculaire

Les principes fondamentaux de la modélisation moléculaire reposent sur la compréhension de la structure et du comportement des molécules. Cette discipline s'appuie sur les lois de la physique et de la chimie pour modéliser le comportement des molécules. La modélisation moléculaire comprend l'étude des interactions entre les atomes et les molécules,

ainsi que les forces qui les régissent, ce qui permet de prédire leur comportement dans différentes conditions (Klein, 2023).

2.1. Mécanique quantique et mécanique moléculaire

La mécanique quantique et la mécanique moléculaire sont deux approches fondamentales de la modélisation moléculaire. La mécanique quantique implique l'étude des systèmes moléculaires au niveau atomique, en se concentrant sur le comportement des électrons et des noyaux. Elle permet de comprendre en détail les structures et les interactions électroniques sur la base de principes physiques fondamentaux. La mécanique moléculaire est une approche informatique qui modélise les systèmes moléculaires en utilisant les principes de la physique classique. Elle utilise des champs de force pour décrire l'énergie potentielle d'un système en fonction de la position des atomes (Allinger, 1991).

2.2. Énergétique et thermodynamique en modélisation moléculaire

L'énergétique et la thermodynamique font partie intégrante de la modélisation moléculaire et permettent de mieux comprendre la stabilité moléculaire, la dynamique des interactions et la conception de thérapeutiques efficaces. Ces principes améliorent notre compréhension des systèmes biologiques complexes et facilitent les progrès dans les processus de découverte de médicaments. Les évaluations énergétiques aident à optimiser les composés principaux en prédisant comment les modifications affectent l'affinité de liaison et la stabilité (Vanommeslaeghe & Guvench, 2014). Les propriétés thermodynamiques guident la sélection des composés ayant des interactions favorables, rationalisant ainsi l'identification de candidats médicaments potentiels (Ciccotti et al., 2022).

3. Types de modélisation moléculaire

L'outil de modélisation moléculaire est polyvalent et englobe diverses formes, y compris la modélisation *ab initio* et celle par champs de force. Ces deux méthodes proposent des techniques additionnelles pour examiner les structures et les interactions moléculaires. Elles offrent la possibilité de reproduire le fonctionnement des molécules à l'aide d'approches théoriques ou empiriques, procurant par conséquent une connaissance détaillée à divers degrés de précision (Paquet & Viktor, 2018).

3.1. Modélisation moléculaire *ab initio*

La modélisation moléculaire *ab initio* est une approche informatique qui s'appuie sur la mécanique quantique pour prédire les structures et les propriétés moléculaires sans paramètres empiriques. Cette méthode est fondée sur les premiers principes, ce qui la rend très précise pour

l'étude des systèmes moléculaires. *Ab initio*, qui signifie « depuis le début », désigne les calculs qui reposent uniquement sur les lois physiques fondamentales, sans s'appuyer sur des données expérimentales (Aminpour et al., 2019 ; Ciccotti et al., 2022). Cette approche utilise les principes de la mécanique quantique pour dériver la structure électronique des molécules. La principale équation utilisée dans les méthodes *ab initio* est l'équation de Schrödinger, qui décrit comment l'état quantique d'un système physique évolue dans le temps.

- Méthode Hartree-Fock (HF): Méthode *ab initio* fondamentale qui approxime la fonction d'onde d'un système multi-électronique en tenant compte de l'effet moyen de tous les autres électrons sur un électron donné.
- Méthodes post-Hartree-Fock: Elles comprennent des techniques telles que la théorie des perturbations de Møller-Plesset (MP2) et les méthodes de grappes couplées (CC), qui fournissent des résultats plus précis en tenant compte des effets de corrélation des électrons.
- Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT): Bien qu'elle ne soit pas strictement *ab initio* au sens traditionnel, la DFT est souvent incluse dans les discussions en raison de son recours à la densité électronique plutôt qu'aux fonctions d'onde, ce qui offre un bon équilibre entre la précision et le coût de calcul (Aminpour et al., 2019 ; Ciccotti et al., 2022).

La dynamique moléculaire *ab initio* (AIMD) associe des calculs de mécanique quantique à la dynamique moléculaire classique pour étudier l'évolution temporelle des systèmes moléculaires. Elle joue un rôle crucial dans la compréhension des interactions médicament-récepteur à un niveau fondamental, aidant à la conception de nouveaux produits pharmaceutiques en prédisant les affinités de liaison et les voies de réaction (Paquet & Viktor, 2018). Les méthodes *ab initio* sont utilisées pour étudier les propriétés des matériaux au niveau atomique, ce qui facilite la conception de nouveaux matériaux présentant les caractéristiques souhaitées.

La principale force des méthodes *ab initio* réside dans leur précision et leur capacité à fournir des informations sur les structures électroniques sans paramètres empiriques. Elles sont particulièrement utiles pour les systèmes de petite et moyenne taille pour lesquels la précision est essentielle.

Ces méthodes peuvent être très gourmandes en ressources informatiques et ne pas être applicables à de très grands systèmes en raison de leurs exigences élevées en matière de

ressources. Par conséquent, elles sont souvent complétées par d'autres techniques de modélisation pour les biomolécules ou les matériaux de plus grande taille (Paquet & Viktor, 2018).

3.2. Modélisation moléculaire par champs de force

La modélisation moléculaire par champs de force est une approche informatique utilisée pour simuler le comportement de systèmes moléculaires basés sur la mécanique classique. Cette méthode utilise des fonctions mathématiques, appelées champs de force, pour décrire l'énergie potentielle d'un système en fonction de la position de ses atomes. Un champ de force consiste en un ensemble d'équations et de paramètres qui définissent l'énergie potentielle d'un système moléculaire. Il englobe divers types d'interactions, notamment l'étirement des liaisons, la flexion des angles, les rotations de torsion et les interactions non liées telles que les forces de van der Waals et les interactions électrostatiques. Les champs de force les plus courants sont CHARMM, AMBER et OPLS, chacun étant adapté à des types spécifiques de molécules ou de simulations (Vanommeslaeghe & Guvench, 2014).

La modélisation moléculaire par champ de force est largement utilisée pour simuler des protéines et d'autres biomolécules. Elle permet aux chercheurs d'étudier la flexibilité conformationnelle, la stabilité et la dynamique dans le temps, qui sont cruciales pour comprendre les fonctions biologiques (Vanommeslaeghe & Guvench, 2014).

Dans le domaine de la découverte de médicaments, les champs de force facilitent la modélisation des interactions ligand-récepteur. En prédisant comment les petites molécules se lient à leurs cibles, les chercheurs peuvent optimiser les médicaments candidats et améliorer leur efficacité (De Vivo et al., 2016 ; Aminpour et al., 2019).

Les méthodes de champ de force sont également appliquées à la science des matériaux pour étudier les propriétés des polymères et des nanomatériaux, ce qui contribue à la conception et à la caractérisation de nouveaux matériaux (Lin & MacKerell, 2019).

Les méthodes de champ de force sont généralement moins gourmandes en ressources informatiques que les approches mécaniques quantiques, ce qui permet de simuler des systèmes plus importants sur des échelles de temps plus longues. Elles peuvent être appliquées à un large éventail de systèmes moléculaires, y compris les protéines, les acides nucléiques et les petites molécules organiques. Bien que les champs de force fournissent de bonnes approximations pour de nombreux systèmes, ils peuvent ne pas capturer tous les effets de la mécanique quantique avec précision. Cela peut entraîner des divergences dans les propriétés prédites. La précision

des modèles de champs de force dépend fortement de la qualité des paramètres utilisés. Le développement de paramètres précis pour des systèmes nouveaux ou complexes peut s'avérer difficile (De Vivo et al., 2016 ; Aminpour et al., 2019 ; Lin & MacKerell, 2019).

4. Applications de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire trouve une multitude d'applications variées. Elles s'étendent de l'élaboration de médicaments innovants jusqu'à la maximisation de leur performance. Cette méthode permet de diminuer les dépenses et le temps nécessaires pour la création de produits innovants, tout en restreignant l'utilisation d'expériences onéreuses et parfois risquées.

4.1. Applications en chimie pharmaceutique (découverte de médicaments)

La modélisation moléculaire joue un rôle essentiel dans la découverte de médicaments en fournissant des informations sur les interactions moléculaires, en optimisant les médicaments candidats et en prédisant leur comportement dans les systèmes biologiques. Les principales contributions de la modélisation moléculaire à la découverte de médicaments sont :

1. Comprendre les interactions moléculaires : Les techniques de modélisation moléculaire, telles que les simulations de dynamique moléculaire (MD), permettent aux chercheurs de visualiser et d'analyser la manière dont les médicaments interagissent avec leurs cibles biologiques au niveau atomique. Cette compréhension est cruciale pour prédire l'efficacité et la spécificité des médicaments candidats potentiels (Aminpour et al., 2019 ; Adelusi et al., 2022).
2. Analyse de la relation structure-activité (SAR) : En modélisant les structures tridimensionnelles des médicaments et de leurs cibles, les scientifiques peuvent identifier comment les changements structuraux d'une molécule de médicament affectent son activité. Cette relation permet d'optimiser les composés principaux afin d'accroître leurs effets thérapeutiques tout en minimisant les effets secondaires (Bagchi, 2023).
3. Prédiction de l'affinité de liaison : Les études d'amarrage moléculaire permettent aux chercheurs de prédire la capacité d'un médicament à se lier à son récepteur cible. Cela implique le calcul de l'énergie libre et de la cinétique de liaison, qui sont essentielles pour évaluer l'efficacité potentielle des médicaments candidats avant la validation expérimentale (De Vivo et al., 2016 ; Aminpour et al., 2019).
4. Criblage virtuel : La modélisation moléculaire facilite le criblage virtuel de grandes bibliothèques de composés afin d'identifier les médicaments candidats prometteurs susceptibles

d'interagir favorablement avec des cibles spécifiques. Cette approche accélère considérablement les phases initiales de la découverte de médicaments en réduisant des milliers de composés à un nombre gérable pour des tests ultérieurs (Adelusi et al., 2022 ; Bagchi, 2023).

5. Optimisation des médicaments candidats : Une fois les candidats potentiels identifiés, la modélisation moléculaire permet d'affiner leurs structures grâce à des cycles itératifs de conception, de synthèse et de test. Ce processus d'optimisation vise à améliorer les propriétés pharmacocinétiques telles que la solubilité, la stabilité et la biodisponibilité (De Vivo et al., 2016 ; Aminpour et al., 2019).

4.2. Applications en biologie structurale

En biologie structurale, la modélisation moléculaire est utilisée pour prévoir l'organisation tridimensionnelle des protéines, des acides nucléiques et d'autres macromolécules biologiques. Cette méthode est cruciale pour comprendre le fonctionnement des protéines, la formulation de médicaments novateurs destinés aux protéines spécifiques et l'étude des interactions moléculaires au niveau atomique. Dans le domaine de la biologie structurale, la modélisation moléculaire permet d'approfondir notre compréhension des processus biologiques et d'identifier de nouvelles cibles pour le traitement.

5. Outils et logiciels de modélisation moléculaire

La gamme variée d'outils et de logiciels de modélisation moléculaire disponibles aujourd'hui facilite des avancées significatives dans la recherche scientifique, en particulier dans la découverte de médicaments, en permettant des simulations et des analyses détaillées des interactions moléculaires. Les logiciels de modélisation moléculaire jouent un rôle crucial à différents stades de la découverte de médicaments :

- Criblage in silico : Des outils tels qu'AutoDock permettent le criblage virtuel de bibliothèques de composés afin d'identifier les médicaments candidats potentiels en fonction de leur affinité de liaison avec les protéines cibles (Aminpour et al., 2019).
- Simulations de dynamique moléculaire : Des logiciels tels que GROMACS ou NAMD permettent aux chercheurs d'étudier le comportement dynamique des biomolécules au fil du temps, fournissant des informations sur la flexibilité et la stabilité de la conformation (Lin & MacKerell, 2019 ; Adelusi et al., 2022).
- Calculs de champs de force : Les champs de force de la mécanique moléculaire font partie intégrante de la simulation des interactions protéine-ligand, qui sont essentielles

pour comprendre les mécanismes de liaison des médicaments (Vanommeslaeghe & Guvench, 2014).

5.1. Principaux logiciels de modélisation moléculaire

Les outils et logiciels de modélisation moléculaire sont essentiels pour simuler et analyser les systèmes moléculaires, en particulier dans des domaines tels que la découverte de médicaments, la science des matériaux et la biochimie.

1. CHARMM (Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics) : Principalement utilisé pour simuler la dynamique des macromolécules biologiques telles que les protéines et les acides nucléiques. Il offre un champ de force complet pour la mécanique moléculaire, ainsi que des outils pour la minimisation de l'énergie, les simulations de dynamique moléculaire et l'analyse des changements de conformation.

2. AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) : Conçu pour la simulation de biomolécules, en particulier les protéines et les acides nucléiques. Il comprend une suite de programmes pour les simulations de dynamique moléculaire, les calculs énergétiques et l'analyse. AMBER est connu pour ses champs de force robustes adaptés aux systèmes biomoléculaires.

3. GROMACS (GRONingen MACHine for Chemical Simulations) : Un logiciel polyvalent principalement utilisé pour les simulations de dynamique moléculaire. Très efficace pour les grands systèmes, GROMACS prend en charge une variété de champs de force et fournit des outils pour la minimisation de l'énergie, la dynamique moléculaire et les calculs d'énergie libre.

4. NAMD (Dynamique moléculaire à l'échelle nanométrique) : Se concentre sur les simulations de dynamique moléculaire à grande échelle. Optimisé pour le calcul à haute performance, NAMD est souvent utilisé en conjonction avec VMD (Visual Molecular Dynamics) pour la visualisation et l'analyse.

5. OpenMM : Boîte à outils conçue pour les simulations moléculaires à haute performance. Elle permet aux utilisateurs de créer des simulations personnalisées à l'aide de scripts Python, ce qui la rend flexible pour diverses applications dans les domaines de la découverte de médicaments et de la science des matériaux.

6. AutoDock : Spécialement conçu pour prédire comment les petites molécules se lient à un récepteur. Utilise des algorithmes d'amarrage pour évaluer les affinités de liaison et les positions

des ligands par rapport à leurs cibles, ce qui les rend précieux dans les premières étapes de la conception de médicaments.

7. MOE (Molecular Operating Environment) : Plate-forme logicielle complète qui intègre la modélisation moléculaire et la chiminformatique. Elle offre des outils pour la visualisation moléculaire, l'ancrage, la modélisation pharmacophore et l'analyse QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship).

5.2. Techniques de visualisation moléculaire

Les techniques de visualisation moléculaire englobent une série de méthodes qui facilitent l'analyse et l'interprétation des structures et des dynamiques moléculaires. Ces outils sont essentiels pour faire avancer la recherche dans des domaines tels que la découverte de médicaments, la biologie structurale et la science des matériaux, en fournissant des représentations visuelles claires des interactions et des comportements moléculaires complexes (Kozlíková et al., 2017).

5.3. Docking moléculaire

Le docking moléculaire est une méthode de modélisation qui étudie l'interaction entre une petite molécule (comme un médicament potentiel) et une cible macromoléculaire (comme une protéine). Il est largement utilisé dans la conception de médicaments pour prédire comment une molécule candidate se liera à sa cible biologique. Le processus de docking moléculaire implique généralement la recherche de la conformation et de l'orientation optimales de la molécule afin de former une interaction stable (Masengo et al., 2023).

Cette méthode est cruciale pour l'identification et le développement de nouvelles entités chimiques qui pourraient conduire à de nouveaux médicaments efficaces. Le docking moléculaire permet donc de simuler de manière précise les interactions entre une molécule et sa cible, offrant ainsi la possibilité d'optimiser la conception de médicaments. Grâce à cette méthode, les chercheurs peuvent évaluer rapidement et efficacement l'affinité d'une molécule candidate et prédire son potentiel thérapeutique. Cela permet de rationaliser le processus de recherche de médicaments en réduisant le nombre d'expériences en laboratoire nécessaires (Masengo et al., 2023).

5.3.1. Différents Types de Docking

Les trois catégories du docking moléculaire sont les suivantes :

1. Le docking rigide : Cette méthode suppose que le ligand et le récepteur sont des structures rigides. Le processus du docking se concentre sur l'orientation et la position du ligand dans le site de liaison sans tenir compte des changements de conformation.
2. Docking flexible-rigide : Cette approche permet au ligand d'être flexible tout en gardant le récepteur rigide. Elle tient compte d'un certain degré d'ajustement conformationnel du ligand, ce qui peut améliorer la précision du docking par rapport aux méthodes purement rigides.
3. Docking flexible : Dans cette catégorie, le ligand et le récepteur peuvent être flexibles. Cette méthode prend en compte les changements de conformation des deux molécules au cours du processus de liaison, ce qui permet d'obtenir une représentation plus réaliste des interactions et d'améliorer la précision de la prédiction des affinités de liaison et des poses (Mohanty & Mohanty, 2023).

5.3.2. Applications du Docking moléculaire

Le docking moléculaire est une puissante technique de calcul largement utilisée dans divers domaines, en particulier dans la découverte et le développement de médicaments. Les applications clés du docking moléculaire sont :

1. Découverte de médicaments : Le docking moléculaire est principalement utilisé pour prédire comment les petites molécules (médicaments potentiels) interagissent avec les protéines cibles. Cela permet d'identifier les composés principaux qui ont le potentiel de se lier efficacement aux cibles biologiques, facilitant ainsi les premières étapes de la conception et de l'optimisation des médicaments (Adelusi et al., 2022 ; Mohanty & Mohanty, 2023).
2. Criblage virtuel : Il permet aux chercheurs de cribler virtuellement de grandes bibliothèques de composés afin d'identifier ceux qui sont les plus susceptibles de se lier à une cible spécifique. Ce processus accélère considérablement l'identification de candidats médicaments prometteurs à partir de vastes chimiothèques (Aminpour et al., 2019 ; Torres et al., 2019).
3. Compréhension des mécanismes enzymatiques : Le docking moléculaire permet d'élucider les modes de liaison et les affinités des substrats ou des inhibiteurs avec les enzymes. Cette compréhension est cruciale pour la conception d'inhibiteurs d'enzymes plus efficaces, qui peuvent être précieux dans les applications thérapeutiques, telles que le traitement du cancer ou le développement d'antibiotiques (Torres et al., 2019 ; Agu et al., 2023).
4. Études de bioremédiation : Dans les sciences de l'environnement, le docking moléculaire est utilisé pour prédire les affinités de liaison des petites molécules avec les enzymes impliquées

dans les processus de biorémediation, ce qui facilite la conception de composés susceptibles d'améliorer la dégradation des polluants (Agu et al., 2023).

5. Science des matériaux : Les techniques du docking moléculaire sont également appliquées à la science des matériaux pour étudier les interactions au niveau moléculaire, telles que l'adsorption de petites molécules sur des surfaces. Cela a des implications pour les systèmes d'administration de médicaments et le développement de nouveaux matériaux (Aminpour et al., 2019).

6. Développement de vaccins : Cette technique est utilisée pour modéliser les interactions entre les candidats vaccins potentiels et leurs cibles, ce qui aide les chercheurs à concevoir des vaccins plus efficaces en comprenant comment les anticorps peuvent se lier aux antigènes (Torres et al., 2019).

5.4. Simulations dynamiques pour l'analyse de systèmes complexes

Les simulations dynamiques sont essentielles pour l'analyse des systèmes complexes dans divers domaines scientifiques, car elles permettent de mieux comprendre le comportement et les interactions des entités moléculaires et macroscopiques. Les principaux aspects et applications clés des simulations dynamiques pour l'analyse des systèmes complexes :

1. Modélisation prédictive : Les simulations dynamiques permettent aux chercheurs de prédire le comportement de systèmes complexes dans le temps, ce qui est crucial pour des applications allant des prévisions météorologiques à la conception de médicaments. En modélisant les interactions et les changements au sein d'un système, les scientifiques peuvent faire des prédictions éclairées sur les états et les comportements futurs (Vlachas et al., 2022).

2. Approches multi-échelles : Les simulations dynamiques avancées utilisent souvent des méthodes multi-échelles qui intègrent différents niveaux de détail, des interactions atomiques dans la dynamique moléculaire aux phénomènes à plus grande échelle. Cette approche permet de comprendre comment les comportements microscopiques influencent les propriétés macroscopiques (Vlachas et al., 2022).

3. Calcul haute performance : La mise en œuvre de simulations dynamiques nécessite généralement des ressources informatiques de haute performance pour traiter les grandes quantités de données générées, en particulier dans les systèmes comportant de nombreux composants en interaction. Cette capacité permet aux chercheurs d'effectuer des calculs

complexes qui seraient irréalisables avec des ressources informatiques standard (Aminpour et al., 2019).

5.5. Évaluation de l'ADME et de la toxicité

L'évaluation de l'ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion) et de la toxicité est une étape cruciale dans le développement des médicaments. Les progrès de la modélisation moléculaire permettent une prédiction plus précise de ces paramètres, comme la quantification précise des interactions moléculaires, la prédiction de la biodisponibilité et l'identification fiable des sites de métabolisme (Daina et al., 2017).

La modélisation moléculaire n'est pas seulement applicable à l'ADME, elle aide également à évaluer la toxicité potentielle des composés pharmaceutiques pour la santé humaine. En analysant les interactions entre les protéines cellulaires et les composés étudiés, elle peut prédire les effets indésirables ou les réactions toxiques potentielles, avant même les essais cliniques (Pires et al., 2015).

La modélisation moléculaire est une avancée majeure dans le développement de nouveaux médicaments, optimisant le succès en améliorant la compréhension des mécanismes d'action et l'évaluation précise des risques liés à l'ADME et à la toxicité. Cela conduit à des processus de développement de médicaments plus rapides, plus économiques et plus sûrs, offrant de nouvelles perspectives thérapeutiques aux patients (Lipinski et al., 1997).

6. Perspectives et avancées récentes en modélisation moléculaire

Les progrès récents dans le domaine de la modélisation moléculaire comprennent des avancées notables dans l'élaboration d'approches de modélisation plus exactes et performantes, ainsi que dans l'incorporation de résultats expérimentaux. L'objectif de ces progrès est d'accroître la fiabilité des prédictions moléculaires et d'élargir les applications possibles de la modélisation moléculaire. En outre, des outils et des logiciels innovants sont en cours d'élaboration pour satisfaire les demandes grandissantes de la communauté universitaire dans ce secteur qui connaît une progression rapide.

Matériels et méthodes

2. Matériels et méthodes

Simulation du docking

2.1 Préparation de ligands

Les phytoligands désignent des composés naturels dérivés de plantes qui peuvent se lier à des cibles biologiques, agissant souvent comme ligands dans divers processus biochimiques. Ces composés ont attiré l'attention dans la découverte de médicaments en raison de leurs effets thérapeutiques potentiels. Tous les phytoligands sélectionnés (69 composés) d'*Artemisia campestris* utilisés pour l'ancrage moléculaire ont été téléchargés à partir de la base de données PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). PubChem est une base de données publique complète gérée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI) qui fournit des informations détaillées sur les substances chimiques et leurs activités biologiques.

On peut déduire les chaînes SMILES en se basant sur les identifiants des ligands, particulièrement via des bases de données comme la Protein Data Bank (PDB). Les séquences SMILES ont été introduites dans le logiciel ChemBioOffice pour obtenir une représentation 2D (Fig. 1).

La notation 'SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System)' est une représentation largement utilisée des structures chimiques dans un format de texte linéaire. Elle permet un codage facile des structures moléculaires, ce qui la rend utile en chimioinformatique, en modélisation moléculaire et en découverte de médicaments. Les modèles 3D des phytoligands sont essentiels pour comprendre comment ces composés interagissent avec leurs cibles biologiques, notamment les protéines. Des approches récentes utilisent l'intelligence artificielle pour prédire la structure 3D des complexes protéine-ligand. Par exemple, le système 'Umol' peut générer des structures 3D à partir d'informations séquentielles sur les protéines et de chaînes SMILES pour les ligands, sans nécessiter de structures protéiques connues (Bryant et al., 2024).

Les modèles 3D ont fait l'objet d'une optimisation de la géométrie et d'une minimisation de l'énergie à l'aide du champ de force MM2 jusqu'à ce que la valeur du gradient RMS soit inférieure à 0,010 kcal/mol (Hadni et al., 2022).

Le champ de force MM2 (Molecular Mechanics 2) est un modèle de mécanique moléculaire développé pour simuler les interactions entre atomes dans des systèmes

chimiques. Voici un aperçu de ses caractéristiques, de son utilisation et de son importance dans la recherche en chimie et en biologie. MM2 utilise des paramètres dérivés d'études expérimentales et de calculs quantiques pour modéliser les énergies potentielles associées aux liaisons, aux angles et aux torsions. Il inclut également des termes pour les interactions non liées, comme les forces de Van der Waals et les interactions électrostatiques (González, 2011 ; Vanommeslaeghe & Guvench, 2014).

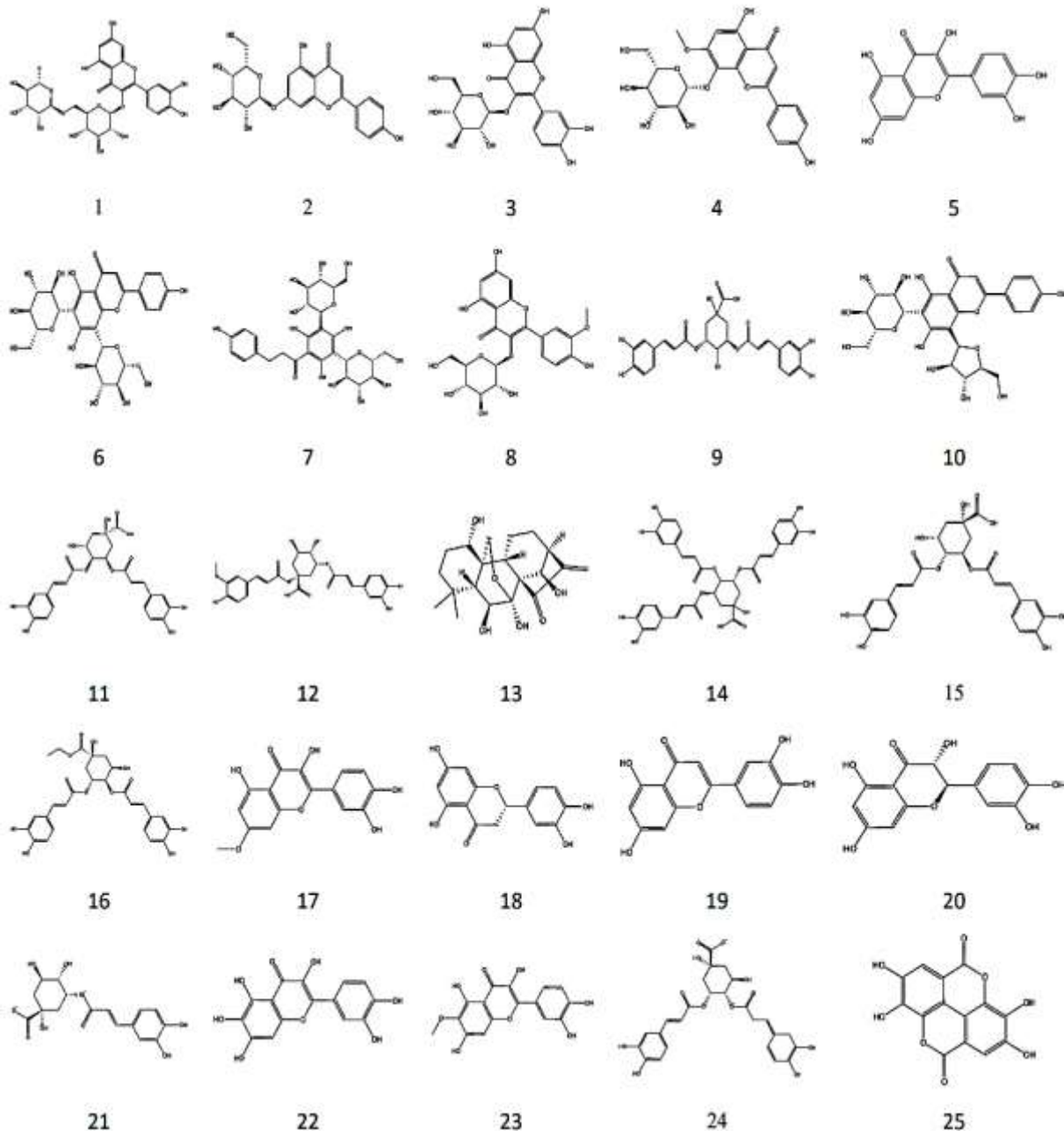


Figure 1 : Structures chimiques de 25 phytoligands sélectionnés à partir d'*Artemisia campestris* : (1) rutine, (2) apigénine 7-O-glucoside, (3) isoquercétine, (4) 5,8,4'-trihydroxy-7-méthoxyflavone, (5) quercétine-3-O-glucuronide, (6) vicénine, (7) phlorétine-C-hexoside, (8) isorhamnétine-3-O-glucoside, (9) acide 3,5-dicaféoylquinique, (10) apigénine 6-C-glucoside 8-C-arabinoside, (11) acide 4,5- dicaféoylquinique, (12) acide 1-féruloyl-5-caféoylquinique, (13) rubescensine A, (14) Acide 3,4,5- tricafféoylquinique, (15) 3,4-dihydroxyphényle, (16) 3,4-dicaféoylquininate d'éthyle, (17) rhamnétine, (18) ériodictyol, (19) lutéoline, (20) tamarixétine, (21) acide 5-O-caféoylquinique, (22) quercétatétine, (23) patulétine, (24) acide 3,4-dicaféoylquinique, (25) acide ellagique (Khelef, et al., 2024).

2.2 Préparation de la cible protéique

La préparation adéquate de la cible protéique est essentielle pour garantir des résultats fiables dans les études biochimiques et pharmacologiques. Les structures cristallines aux rayons X de la protéase principale du *SARS-CoV-2* (Mpro ; PDB ID : 6LU7) et de la protéine de la pointe (S) (RBD ; PDB ID : 6M17) ont été téléchargées à partir de la PDB du RCSB. La RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) est une ressource essentielle pour les chercheurs en biologie structurale, car elle donne accès à une vaste archive de structures tridimensionnelles de macromolécules biologiques déterminées expérimentalement. La base de données PDB du RCSB joue un rôle essentiel dans l'amélioration de notre compréhension des processus biologiques grâce aux données structurales. Elle sert d'outil fondamental pour les études des interactions protéiques, la conception de médicaments et la biologie moléculaire.

Ces deux protéines sont importantes pour le cycle de vie viral (<https://www.rcsb.org/>). Les modèles ont été choisis sur la base de la structure cristalline à haute résolution (2,16 Å) déterminée par diffraction des rayons X. Toutes les molécules d'eau et les ligands natifs ont été retirés des deux structures cristallines et des atomes d'hydrogène polaires ont été ajoutés. Le potentiel des protéines protonées a été déterminé à l'aide du logiciel Discovery Studio (Hadni et al., 2022).

Dans de nombreux processus biologiques, la protonation est essentielle. Elle a un impact sur la composition et le rôle des biomolécules, incluant les protéines. Par exemple, la protonation d'acides aminés tels que l'histidine peut altérer leur charge et leur polarité, influençant par conséquent leurs relations avec d'autres molécules. Des processus comme le repliement des protéines et l'activité enzymatique nécessitent ce phénomène. On peut utiliser les protéines protonées pour augmenter la biodisponibilité des médicaments. Effectivement, la

protonation est susceptible d'influencer la solubilité et la stabilité des composés pharmacologiques, favorisant ainsi leur assimilation dans le corps (Poillot & De Waard, 2011). Pour illustrer, il est essentiel de maintenir un équilibre de protonation pour des médicaments tels que l'aspirine, qui présentent une forme protonée plus régulière dans le milieu acide gastrique.

2.3 Docking moléculaire

L'étape essentielle de la technique du docking moléculaire consiste à localiser les sites de liaison dans la protéase principale Mpro (6LU7) et le RBD de la protéine de l'épi (S) (6M17) du *SARS-CoV-2*, et tous les composés étudiés ont été ancrés à ces sites de liaison. L'activité inhibitrice de ces composés a été évaluée en prédisant les modes de liaison et l'énergie de liaison entre les ligands et les protéines afin de déterminer l'activité du ligand et l'affinité de liaison via le logiciel AutoDock4.2 (AutoDock 4.2 est une série d'instruments de docking automatisés, conçue pour anticiper la manière dont de petites molécules, comme des substrats ou des potentiels médicaments, interagissent avec un récepteur dont la structure 3D est déjà identifiée).

Pour examiner les conformations ancrées (les conformations ancrées sont essentielles pour le bon fonctionnement des protéines membranaires, influençant leur stabilité et leurs interactions au sein des membranes biologiques. Ces propriétés sont fondamentales pour comprendre les mécanismes cellulaires et les processus physiologiques) et les interactions ligand-protéine, l'algorithme AUTOGRID a été utilisé pour créer une grille 3D afin de déterminer l'énergie de l'interaction ligand-récepteur (AutoGrid génère des cartes de potentiel qui représentent les interactions entre les atomes d'un ligand et ceux d'une protéine cible. Ces cartes sont créées en plaçant la protéine dans une grille tridimensionnelle et en calculant l'énergie d'interaction pour chaque point de la grille).

Comprendre les mécanismes d'interaction ligand-protéine est essentiel pour le développement de nouveaux médicaments. Les connaissances sur ces interactions permettent d'optimiser les ligands pour qu'ils se lient plus efficacement aux cibles biologiques, ce qui est fondamental dans le design pharmacologique (Fu et al., 2018).

Le site actif de la Cys145 contient les coordonnées établies de la région du site de liaison de la 3CLpro du *SARS-CoV-2* (Tahir et al., 2020). En raison de son rôle crucial dans la réplication virale, le site actif de la protéase 3CL, et en particulier les résidus Cys145 et His41, sont des cibles prometteuses pour le développement d'inhibiteurs antiviraux. Des

études ont montré que toute substitution des résidus catalytiques entraîne une inactivation complète de l'enzyme, soulignant leur importance fonctionnelle (Ferreira et al., 2021).

BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020 a été utilisé pour tirer parti de l'analyse des interactions établie et des visualisations 2D et 3D. La validation du docking moléculaire a impliqué le redockage du ligand cristallisé de la protéine (PDB ID : 6lu7).

Dans ce processus, le ligand natif a été retiré du récepteur à l'aide de BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020. Ensuite, nous avons réalisé une nouvelle étude de docking du ligand natif avec le même récepteur. La pose de plus faible énergie obtenue à partir du ligand arrimé et du ligand natif a été superposée pour calculer la distance quadratique moyenne (RMSD) entre ces deux ligands superposés. La distance quadratique moyenne (RMSD, pour Root Mean Square Deviation) est une mesure statistique utilisée pour quantifier la différence entre deux ensembles de points, souvent appliquée dans le domaine de la biologie structurale pour évaluer la similarité entre des structures protéiques. On définit la RMSD comme le carré moyenne des différences entre les atomes correspondants dans deux superpositions. Il est important de noter que les seuils spécifiques pour interpréter les valeurs de RMSD peuvent varier selon le contexte et le type de molécules étudiées (Maiorov et al., 1994). Le docking moléculaire a été considéré comme valide si la valeur RMSD obtenue était inférieure à 2 Å (Onodera et al., 2007).

2.4 Simulations et analyses de la dynamique moléculaire (MD)

La dynamique moléculaire est une technique de simulation numérique qui permet de modéliser l'évolution d'un système de particules, telles que des atomes ou des molécules, en intégrant les équations du mouvement selon les lois de la mécanique classique. Chaque atome est représenté comme une masse ponctuelle interagissant avec d'autres atomes à travers un potentiel effectif. Les simulations MD sont largement utilisées pour analyser la dynamique et le repliement des protéines, permettant de comprendre comment ces biomolécules interagissent avec d'autres molécules, y compris les ligands et les substrats. Des simulations de dynamique moléculaire ont été réalisées pour étudier le comportement dynamique de l'acide 3,5-dicaffeoylquinique, de la rubescensine A, de l'acide 3,4,5-tricaffeoylquinique et de l'isorhamnétine-3-O-glucoside en tant qu'inhibiteurs potentiels de la protéase principale du SARS-CoV-2 (3CLpro) et du domaine de liaison au récepteur de l'épi (RBD).

Les simulations ont été réalisées à l'aide du programme Nanoscale Molecular Dynamics (NAMD) (Phillips et al., 2007). Le code de dynamique moléculaire parallèle

(NAMD) offre la possibilité de reproduire des systèmes biomoléculaires complexes. En présence d'un solvant explicite (eau et ions), il se révèle particulièrement efficace pour la simulation de systèmes comprenant entre 10 000 et 10 millions d'atomes, comprenant des protéines, des lipides et des acides nucléiques (Kale et al., 2011).

On utilise le NAMD pour examiner différents processus biologiques, en particulier les Interactions Protéine-Ligand. Les simulations permettent de saisir comment les médicaments interagissent avec leurs cibles biologiques, telles que les capsides virales, ce qui est essentiel pour la création de traitements antiviraux innovants. Les simulations ont été exécutées avec le champ de force CHARMM36 pour le calcul des complexes protéine-inhibiteur, qui ont été solvatés dans une boîte cubique remplie de molécules d'eau TIP3P, avec une distance minimale de 10 Å entre le complexe et les bords de la boîte (Mark and Nilsson, 2001) et neutralisés en ajoutant le sel NaCl à l'aide de la méthode de Monte Carlo pour le positionnement des ions à une concentration ionique de 0,154 M (Im et al., 2000).

La méthode de Monte Carlo est une technique statistique qui utilise des procédés aléatoires pour estimer des quantités numériques difficiles à calculer directement. La méthode repose sur l'utilisation d'échantillons aléatoires pour approximativement calculer des intégrales, des probabilités ou d'autres quantités statistiques.

Le système a subi une série de 10 000 étapes d'équilibrage et de minimisation de l'énergie par la méthode de la descente la plus raide à 310 K pendant 100 ns. Les groupes NVT (nombre d'atomes, volume et température invariables) et NPT (nombre d'atomes, pression et température invariables) ont servi à équilibrer le système pendant 100 ns chacun à une température de 310 K et une pression de 1 atm.

- L'ensemble canonique du **NVT**, également appelé ensemble canonique, constitue une structure essentielle en dynamique moléculaire et en mécanique statistique. Il se distingue par un nombre stable d'atomes (N), un volume invariable (V) et une température (T) qui varie autour d'une valeur équilibrée.
- En dynamique moléculaire et en thermodynamique statistique, le groupe **NPT** (Nombre de particules, Pression et Température constants) est une structure essentielle. On l'emploie pour examiner les caractéristiques des systèmes matériels dans une situation où le nombre d'atomes (N), la pression (P) et la température (T) demeurent constants.

Une analyse des trajectoires a été réalisée pour étudier la stabilité des complexes protéine-inhibiteur. L'écart quadratique moyen (RMSD), la fluctuation quadratique moyenne (RMSF), la surface accessible au solvant de la protéine (SASA), le rayon de giration (Rg) et les interactions de liaison hydrogène ont été déterminées à l'aide du logiciel de dynamique moléculaire visuelle (VMD) (Humphrey et al., 1999).

- **L'écart quadratique moyen, également appelé RMSD** (Root Mean Square Deviation), est une mesure statistique couramment employée pour mesurer la différence entre deux structures, en particulier dans les secteurs de la biologie structurale et de la modélisation moléculaire. On définit le RMSD comme la moyenne des carrés des différences entre les emplacements des atomes correspondants dans deux structures superposées.
- En dynamique moléculaire, **la fluctuation quadratique moyenne (RMSF)** est un indicateur employé pour quantifier la souplesse des atomes ou des résidus d'une protéine lors d'un processus de simulation. À l'opposé de la RMSD, qui mesure le décalage entre deux entités, la RMSF se focalise sur les variations individuelles autour de leur position moyenne. On calcule la RMSF comme le ratio des variations des positions atomiques par rapport à leur position moyenne au cours d'une séquence de pas de temps simulée.
- En biologie structurale, le **SASA** (pour **Solvent Accessible Surface Area**) est un indicateur crucial qui détermine la superficie d'une protéine ou d'une autre biomolécule qui est accessible aux molécules de solvant, habituellement l'eau. Le centre d'une sphère de solvant, en contact avec la surface de van der Waals de la molécule, désigne la surface décrite autour d'une protéine.
- En biologie structurale et en dynamique moléculaire, **le rayon de giration (Rg)** est un indicateur crucial pour juger la compaction et la souplesse des structures moléculaires, en particulier les protéines. On définit le rayon de giration comme la distance moyenne quadratique entre les atomes d'une molécule et son centre de masse (Humphrey et al., 1999).

2.5 ADMET et propriétés similaires à celles d'un médicament

L'évaluation des qualités pharmacocinétiques contribue aux premières étapes du développement des médicaments en déterminant la sécurité et la toxicité des composés. L'estimation des propriétés similaires à celles des médicaments est basée sur la règle des cinq

de Lipinski (Lipinski et al., 2000) et sur les caractéristiques d'absorption, de répartition, de métabolisme, d'élimination et de toxicité (ADMET) du corps humain.

La règle des Cinq stipule qu'un composé est plus susceptible d'être un médicament actif par voie orale s'il respecte les critères suivants, avec au maximum une violation :

- **Masse moléculaire** : Moins de 500 daltons.
- **Donneurs de liaisons hydrogène** : Pas plus de 5 (total des liaisons N-H et O-H).
- **Accepteurs de liaisons hydrogène** : Pas plus de 10 (tous les atomes d'azote et d'oxygène).
- **Log P** (coefficient de partage octanol/eau) : Entre -2 et 5 (idéalement autour de 3).
- **Flexibilité** : Pas plus de 5 rotules (liaisons simples pouvant tourner) (Lipinski et al., 2000).

Les propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité) sont essentielles dans le processus de découverte de médicaments et d'évaluation de la sécurité chimique. Les propriétés ADMET jouent un rôle crucial dans le développement de nouveaux médicaments, car elles influencent :

- **L'efficacité** : Comment un médicament est absorbé et distribué dans le corps.
- **La sécurité** : Les risques de toxicité associés aux composés chimiques.
- **La pharmacocinétique** : Le métabolisme et l'excrétion des médicaments.

La prédiction toxicologique des molécules est essentielle pour prévoir le degré de tolérabilité avant leur ingestion dans des modèles animaux. La prédiction toxicologique est un élément clé du processus de développement pharmaceutique. En combinant pharmacogénétique, modélisation *in silico* et tests expérimentaux, il est possible d'anticiper et de minimiser les risques associés aux nouveaux médicaments, garantissant ainsi un meilleur rapport bénéfice/risque pour les patients.

Les prédictions de toxicité et plusieurs paramètres pharmacocinétiques ont été fournis par les prédicteurs en ligne SwissADME et pkCSM. Pour évaluer la sécurité et l'efficacité des composés, les ligands PDB ont été convertis au format SMILES standard et soumis aux prédictions SwissADME et pkCSM (<http://www.swissadme.ch> et <http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsml>) (Pires et al., 2015).

Dans notre recherche, nous avons choisi quatre composés pour anticiper les caractéristiques ADMET et effectuer une évaluation en utilisant la règle de Lipinski. La règle

de Lipinski, aussi appelée la règle des 5, est une suite de critères conçus pour identifier le « druglikeness » ou l'adéquation d'une molécule à devenir un médicament administré par voie orale. Cette règle est principalement utilisée dans le domaine de la découverte de médicaments pour filtrer les candidats potentiels en fonction de leurs propriétés physico-chimiques. La règle de Lipinski est utilisée pour prédire la biodisponibilité orale des candidats médicaments. Les molécules qui respectent ces critères ont généralement des taux d'attrition plus faibles lors des essais cliniques, ce qui augmente leurs chances d'atteindre le marché. Ces composés ont été choisis parce qu'ils présentaient une forte affinité de liaison pour les deux cibles. Il est intéressant de noter qu'il n'existe actuellement aucune étude sur ces composés spécifiques.

2.6 Calculs de l'énergie libre de liaison et de la constante d'inhibition (K_i)

L'énergie libre de liaison (ΔG_{bind}) mesure le changement d'énergie libre lorsque le ligand se lie à sa cible. Elle est souvent exprimée en kilojoules par mole (kJ/mol). Une valeur négative de ΔG_{bind} indique que la liaison est thermodynamiquement favorable et que l'interaction entre le ligand et la protéine est stable. L'évaluation de ΔG_{bind} est cruciale dans le processus de conception de médicaments. Les composés avec des valeurs négatives significatives sont souvent considérés comme de bons candidats pour des inhibiteurs ou des agonistes, car ils se lient efficacement à leur cible. L'énergie libre de liaison (ΔG_{bind}) a été calculée en utilisant l'approche Prime MM-GBSA (Molecular Mechanics/Generalized Born Model and Solvent Accessibility) incluse dans le logiciel AmberTools 22 (Hadni et al., 2022). Après une simulation, cette méthode est une phase essentielle pour déterminer la structure et le rôle des complexes. L'énergie libre de liaison (ΔE_{bind}) a été calculée à l'aide des équations suivantes :

$$\Delta E_{\text{bind}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{receptor}} + E_{\text{ligand}})$$

$$\Delta E_{\text{bind}} = \Delta E_{\text{gas}} + \Delta E_{\text{sol}} - T\Delta S$$

$$\Delta E_{\text{gas}} = \Delta E_{\text{ele}} + \Delta E_{\text{vdw}}$$

$$\Delta E_{\text{sol}} = \Delta E_{\text{GB}} + \Delta E_{\text{SA}}$$

Dans ces équations, E_{complex} représente l'énergie libre du complexe protéine-ligand, tandis que E_{receptor} et E_{ligand} correspondent aux énergies libres en solution de la protéine et du ligand isolés, respectivement. ΔE_{gas} représente l'énergie d'interaction en phase gazeuse

entre la protéine et le ligand, incluant les interactions électrostatiques, également appelées (ΔE_{ele}), les interactions de van der Waals (ΔE_{vdw}) et les énergies internes.

ΔE_{sol} représente l'énergie libre de solvation, déterminée en ajoutant l'énergie libre de solvation polaire (ΔE_{GB}) calculée par le modèle de Born généralisé ; elle englobe également l'énergie libre de solvation non polaire (ΔE_{SA}), qui est dérivée en ajustant la surface accessible au solvant (SASA).

TAS représente le changement d'entropie, qui peut être évalué par une analyse en mode normal d'une collection d'instantanés de conformation obtenus pendant la simulation de dynamique moléculaire.

Toutefois, il convient de noter que certains chercheurs ont indiqué que l'absence d'évaluation de l'entropie n'a pas d'impact significatif sur le calcul des énergies libres de liaison MM-GBSA pour les complexes protéine-ligand. La constante d'inhibition (K_i) a été calculée par le logiciel AutoDock4.2 avec l'équation suivante :

$$K_i = (\Delta G \times 1000 / R_{cal} \times TK).$$

Où TK est 310, R_{cal} est 1,98719 et ΔG est l'énergie libre de liaison (Adem et al., 2022).

Un complexe protéine-ligand stable présente une énergie libre de liaison plus négative, et une faible valeur K_i indique la puissance élevée d'un inhibiteur. L'association d'un ligand peut provoquer des transformations conformationnelles au sein de la protéine, altérant par conséquent son fonctionnement. On appelle ce processus l'ajustement induit, où la structure du récepteur se modifie en fonction de celle du ligand pour maximiser l'interaction. Pour appréhender la biologie moléculaire et concevoir de nouveaux médicaments, il est crucial d'avoir des complexes protéine-ligand stables. Leur analyse offre la possibilité d'apprécier la stabilité structurelle et les interactions non-covalentes qui fondent le fonctionnement biologique.

Résultats et discussion

3. Résultats et discussion

Nous avons eu recours à du docking moléculaire, à une évaluation ADMET et à des simulations de dynamique moléculaire pour évaluer les comportements et les interactions des composés de *Artemisia campestris* avec les principales protéines virales cibles, la 3CLpro et la RBD.

3.1. Résultats du docking moléculaire

D'après les études de simulation du doking (tableaux 1 et 2) réalisées sur la principale protéase 3CLpro du *SARS-CoV-2*, 20 phytoligands au total ont montré les meilleures affinités de liaison. La rutine, l'isoquercétine, la quercétine-3-O-glucuronide, l'apigénine 7-O-glucoside, l'isorhamnétine-3-O-glucoside, l'acide 4,5-dicafféoylquinique, l'acide 1-feruloyl-5-caféoylquinique, la phlorétine-C-hexoside, la vicénine et la rubescensine A se sont révélés être les inhibiteurs les plus puissants pour cibler la 3CLpro.

Tableau 1 : Valeurs d'énergie de liaison et valeurs de K_i après le docking des composés d'*Artemisia campestris* avec 3CLpro.

PubChem CID	Phytoligand	Binding Energy (kcal/mol)	K_i (nM)	Residues interactions at the binding interface (H Bond)
5280805	Rutin	-16.06	0.005	CYS 145 HIS 146 HIS41 GLN 189 ASP 187 ARG 188 MET 165 THR 190 PRO 168 GLU 166
5280704	Apigenin 7-O-glucoside	-12.49	1.56	HIS41 CYS 145 GLN189 MET 165 THR190 GLU166
5280804	Isoquercetin	-12.24	2.34	HIS41 MET49 MET165 GLN192 THR 190 GLU166 ASN142 HIS164 ASP187
22125740	5,8,4'-Trihydroxy-7-methoxyflavone	-12.01	3.40	HIS41 ASP187 MET49 MET165 PRO168 LEU141 CYS 145 GLY143 PHE140 GLU166
5274585	Quercetin-3-O-glucuronide	-11.97	3.63	MET165 MET49 ARG188 PRO169 THR190 GLU166 GLN 189
3084407	Vicenin	-11.96	3.69	HIS 41 CYS 145 CYS44 MET49 MET165 GLU166 THR190
10908130	Phloretin-C-hexoside	-11.87	4.27	HIS 164 GLU166 PRO168 GLY143 LEU141 SER144
5318645	Isorhamnetin-3-O-glucoside	-11.81	4.71	GLY143 SER144 CYS145 HIS163 GLN189
6474310	3,5-Dicaffeoylquinic acid	-11.40	9.17	HIS163 GLY143 THR26 THR25 THR24
131750832	Apigenin 6-C-glucoside 8-C-arabinoside	-11.37	9.63	CYS44 TYR54 MET49 MET165 HIS163 GLU166 PHE140 ASN142

				GLN189
5281780	4,5-Dicaffeoylquinic acid	-11.18	13.11	MET165 MET49 GLN189 THR190
131753173	1-Feruloyl-5-caffeoylquinic acid	-11.17	13.33	ARG188 TYR54 MET49 MET165 PHE140 LEU141 THR190 HIS41 ASP187
5459168	Rubescensin A	-11.13	14.22	HIS164 GLU166
6440783	3,4,5-Tricaffeoylquinic acid	-10.87	21.69	HIS41 PHE140 ASP187
5460350	3,4-Dihydroxyphenyl	-10.68	29.53	ARG188 PRO168 MET165 GLU166 CYS145 LEU141 GLY143 SER144
10554540	Ethyl 3,4-dicaffeoylquininate	-10.64	31.51	GLU14 GLY15 ALA70 GLY120 ASN119 GLY71 GLN19 SER121 PRO122
5281691	Rhamnetin	-10.46	42.21	HIS41 ARG188 MET165 GLU166 THR190 GLN192 PRO168 GLN189 MET49 PRO52
440735	Eriodictyol	-10.19	65.43	HIS41 MET49 GLN189 GLN192 THR190 PRO168 MET165 HIS164 ASP187
5280445	Luteolin	-9.89	106.48	HIS41 GLN189 MET49 THR190 GLN192 PRO168 MET165 HIS164 ASP187
5281699	Tamarixetin	-9.88	108.23	GLU166 MET165 HIS164 ASP187 HIS41 GLN189 GLN192 THR190 PRO168
5280633	5-O-Caffeoylquinic acid	-9.68	149.74	GLU166 HIS41 ASP187 MET49 GLN189 THR190 LEY167 PRO168 HIS163 HIS41 CYS145 ASP187
5281680	Quercetagenin	-9.66	154.69	ARG188 MET49 LEU141 GLY143 SER144
5281678	Patuletin	-9.40	235.92	GLN189 LEU141 SER144 GLY143 ASN142 CYS145 HIS164 MET 165 ARG188 THR190
6474309	3,4-Dicaffeoylquinic acid	-9.31	273.03	ASN142 GLU166 GLN192 MET 165 MET49 ASP187 CYS44 SER144
5281855	Ellagic acid	-9.31	273.03	GLU166 GLN189 ARG188 GLN192 PRO168

Nos résultats sont cohérents avec des études antérieures (Adem et al., 2022 ; Boufissiou et al., 2022) qui ont également rapporté des valeurs d'énergie de liaison prometteuses pour des composés apparentés. Lors de l'étude de Adem et al. (2022), les auteurs ont évalué la performance de 81 composés bioactifs issus des plantes médicinales contre le *SARS-CoV-2* Mpro en utilisant différentes méthodes *in silico*. Des simulations intramoléculaires (via la mécanique quantique), intermoléculaires (via le docking moléculaire) et spatiales (via la dynamique moléculaire) ont permis d'évaluer les affinités d'interaction des composés polyphénoliques avec le *SARS-CoV-2* Mpro. L'analyse a révélé

que l'hespéridine, la rutine, la diosmine et l'apiine se révèlent être les plus efficaces contre le *SARS-CoV-2* Mpro en comparaison du Nelfinavir (contrôle positif).

Lors de l'étude de Boufissiou et al. (2022), les rapports quantitatifs entre la structure et l'activité (QSAR), les énergies liantes MMGBSA, la pharmacocinétique et les prévisions de ressemblance avec les médicaments pour les composés phénoliques ont été étudiés. Les composés phénoliques choisis (lutéoline-7-O-glucoside, apigénine-7-O-glucoside, déméthyl-oleuropéine et aglycone d'oleuropéine) ont montré des contacts de liaison significatifs dans les deux poches actives de la protéine ciblée du *SARS-CoV-2* Mpro. Les scores du docking et les énergies de liaisons obtenus se situent respectivement entre -8,2 kcal/mol, -7,2 kcal/mol et -7,0 kcal/mol. L'aglycone d'oleuropéine et la déméthyl-oleuropéine peuvent interagir avec les résidus His41, Cys145 (dyade catalytique) ainsi que d'autres acides aminés présents dans la poche de liaison Mpro (Boufissiou et al., 2022).

En outre, l'acide 3,5-dicaffeoylquinique, l'apigénine 6-C-glucoside 8-C-arabinoside, l'acide 4,5-dicaffeoylquinique, l'acide 3,4,5-tricaffeoylquinique et le 3,4-dihydroxyphényle ont montré des affinités de liaison plus faibles, allant de -11,40 à -9,60 kcal/mol.

Les interactions de liaison plus faibles sont essentielles pour les processus biologiques dynamiques, car elles permettent une dissociation et une réassociation rapides. Par exemple, les neurotransmetteurs présentent souvent une liaison plus faible avec leurs récepteurs, ce qui facilite les réactions de signalisation rapides dans le système nerveux.

Une étude a montré que la variante Omicron du *SARS-CoV-2* présente une affinité de liaison plus faible avec le récepteur ACE2 que les variantes antérieures. Ce changement peut affecter la transmissibilité du virus et l'efficacité des anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement, ce qui indique que les variations de l'affinité de liaison peuvent avoir des implications significatives sur le comportement viral et l'efficacité thérapeutique (Wu et al., 2022).

La recherche montre que les différences entre les complexes de haute affinité et de faible affinité peuvent influencer l'activité et la spécificité des enzymes. Des événements de liaison plus faibles peuvent conduire à des interactions physiques différentes, qui peuvent affecter la cinétique globale des réactions enzymatiques (Carlson et al., 2008).

La compréhension des affinités de liaison plus faibles est cruciale dans des domaines tels que la pharmacologie, la virologie et la biochimie. Ces interactions n'influencent pas

seulement l'efficacité des médicaments et des thérapies, mais jouent également un rôle essentiel dans les voies de signalisation biologique et les mécanismes pathologiques. Les recherches en cours continuent d'explorer les implications de ces affinités dans divers contextes. (Wu et al., 2022).

Tableau 2 : Valeurs d'énergie de liaison et valeurs de Ki après le docking des composés d'*Artemisia campestris* avec RBD.

PubChem CID	Phytoligand	Binding Energy (kcal/mol)	Ki (nM)	Residues interactions at the binding interface (H Bond)
5280805	Rutin	-12.46	1.64	TYR 495 GLY 496 TYR 505 ARG403 TYR 453 SER 494 GLU406 ARG403 TYR453 HIS34
5280804	Isoquercetin	-10.94	19.36	PHE497 ASN501 TYR 505 ARG393
5274585	Quercetin-3-O-glucuronide	-10.67	30.01	LEU441 ARG ASP442 ASN448
5281780	4,5-Dicaffeoylquinic acid	-10.65	31.00	LYS417 GLU37 ASP38 GLY496 ASN501 TYR505
131753173	1-Feruloyl-5-caffeoylquinic acid	-10.45	42.90	TYR508 VAL503 ARG408 THR376 VAL407 SER375
10908130	Phloretin-C-hexoside	-10.28	56.53	GLY502 THR500 ASN501 TYR505 GLY496 ARG403
5280704	Apigenin 7-O-glucoside	-10.24	60.33	TYR 453 ARG 403 TYR 505 ASN 501 PHE497 GLY496 TYR495 GLN 493
6440783	3,4,5-Tricaffeoylquinic acid	-10.19	65.43	ASN450 ASN448 LYS444 ASN440 LEU441 ARG346
131750832	Apigenin 6-C-glucoside 8-C-arabinoside	-10.10	75.72	LEU452 ARG346 ASN448 TYR451 LEU441 PHE347 ASP441 ASN450
22125740	5,8,4'-Trihydroxy-7-methoxyflavone	-10.09	3436.04	TYR495 TYR453 TYR505 ARG403 GLU406
3084407	Vicenin	-10.08	78.22	LEU 455 TYR453 GLY496 SER494 GLN 493
5318645	Isorhamnetin-3-O-glucoside	-9.95	96.60	ASN448 ASN450 TYR451 LEU441 ASP442 THR345
5460350	3,4-Dihydroxyphenyl	-9.94	98,187	PHE497 TYR495 TYR505 GLY502 ASN501
10554540	Ethyl dicaffeoylquininate	-9.83	117.38	GLY496 ASN 501 TYR449 TYR495 TYR453 ARG403
5459168	Rubescensin A	-9.65	157.22	TYR453 GLY496 ASN501 TYR495 ARG403
5281680	Quercetagetin	-9.64	159.79	GLU406 TYR453 GLY496 PHE497 1
6474310	3,5-Dicaffeoylquinic acid	-9.60	181.95	PHE347 ARG346 ARG509 SER349 TYR451
5281855	Ellagic acid	-9.20	326.41	SER373 ASN343 PHE342 TRP436
440735	Eriodictyol	-8.98	466.52	TYR505 ARG403 GLU406

6474309	3,4-Dicaffeoylquinic acid	-8.79	635.08	TYR453 ASN501 PHE497 ARG403 TYR595 TYR505
5280633	5-O-Caffeoylquinic acid	-8.53	968.59	GLY352 GLY502 ARG403 TYR495TYR 505ASN 501 ASP 38
5281699	Tamarixetin	-8.46	1085.15	LYS417 TYR453 GLY496 ASN501 ARG403 TYR495 GLU406
5281691	Rhamnetin	-8.45	1102.91	TYR453 TYR 495 ARG403 TYR505 ASN501 GLY496 SER494
5281678	Patuletin	-8.38	1235.64	ASO442 ARG346 TYR451 ASN448 LEU441 THR345
5280445	Luteolin	-8.37	1255.86	ARG509 ASP442 ARG346 TYR451 ASN448 THR345

Les autres phytoligands ont montré de faibles affinités de liaison. Ces valeurs se comparent favorablement aux énergies rapportées dans une étude récente de Vasighi et al (2022), où des composés similaires ont été dockés contre la RBD, résultant en des énergies de liaison allant de -4,89 à -8,46 kcal/mol. Lors de cette étude, une base de données contenant 125 ligands a été connectée au domaine lié au récepteur de spike (RBD).

Dans Autodock Vina, un processus d'ancrage en plusieurs étapes a été mis en place pour déterminer le type de liaison hautement affine et approfondir la compréhension de l'interaction entre les composants phytochimiques et le domaine RBD. Un système d'analyse de l'interaction protéine-ligand a été conçu. L'élaboration du protocole informatique a conduit à la création d'un processus complet pour anticiper les inhibiteurs qui entravent l'entrée dans la zone RBD (Vasighi et al., 2022).

Ces valeurs dépassent celles rapportées pour des médicaments chimiques tels que la chloroquine (-7,8 kcal/mol) (Hussein and Elkhair, 2021) l'hydroxychloroquine (-4,8 kcal/mol) (Yadav and Chowdhury, 2022) et le remdesivir (-5,30 kcal/mol) (Mishra et al., 2021). D'après les valeurs K_i calculées (tableaux 1 et 2), les deux protéines virales cibles ont été fortement inhibées par la rutine, l'isoquercétine et la quercétine-3-O-glucuronide, avec des constantes d'inhibition allant de 0,005 à 30,01 nM.

Les figures 1 et 2, respectivement, montrent les diagrammes d'interaction bidimensionnels des sites actifs SARSCoV-2 3CLpro et RBD avec leurs ligands inhibiteurs potentiels qui ont été sélectionnés sur la base de l'énergie de liaison la plus élevée, du type d'interaction et du nombre de liaisons hydrogène avec les acides aminés cruciaux des protéines virales cibles.

Comme le montre la figure 1, les résidus His 41, His 164, Met 49, Met 165, Cys 145, Glu 166 et Gln189 du site actif de la 3CLpro étaient essentiels pour la fixation des phytoligands les plus puissants. Ces acides aminés ont contribué à la stabilité globale du complexe en formant des liaisons hydrogène, des interactions hydrophobes et d'autres interactions importantes, contribuant ainsi à la stabilité globale du ligand dans le site actif.

La stabilité du ligand est influencée principalement par trois facteurs :

- Les interactions Non-Covalentes : La stabilité d'un complexe protéine-ligand dépend fortement des interactions non-covalentes, telles que les liaisons hydrogènes. Elles stabilisent les complexes en formant des ponts entre le ligand et les résidus de la protéine.
- Interactions hydrophobes : Les régions hydrophobes du ligand interagissent favorablement avec les acides aminés hydrophobes du site actif, augmentant ainsi la stabilité.
- Interactions électrostatiques : Les charges opposées entre le ligand et la protéine peuvent renforcer l'affinité.

Une combinaison d'interactions non-covalentes, de souplesse conformationnelle et d'évaluations exactes par le biais du docking moléculaire détermine la stabilité globale du ligand sur le site actif. Ces facteurs jouent un rôle déterminant dans la création de médicaments efficaces et spécifiques, en optimisant la liaison entre le ligand et sa cible protéique tout en réduisant au minimum les effets secondaires indésirables.

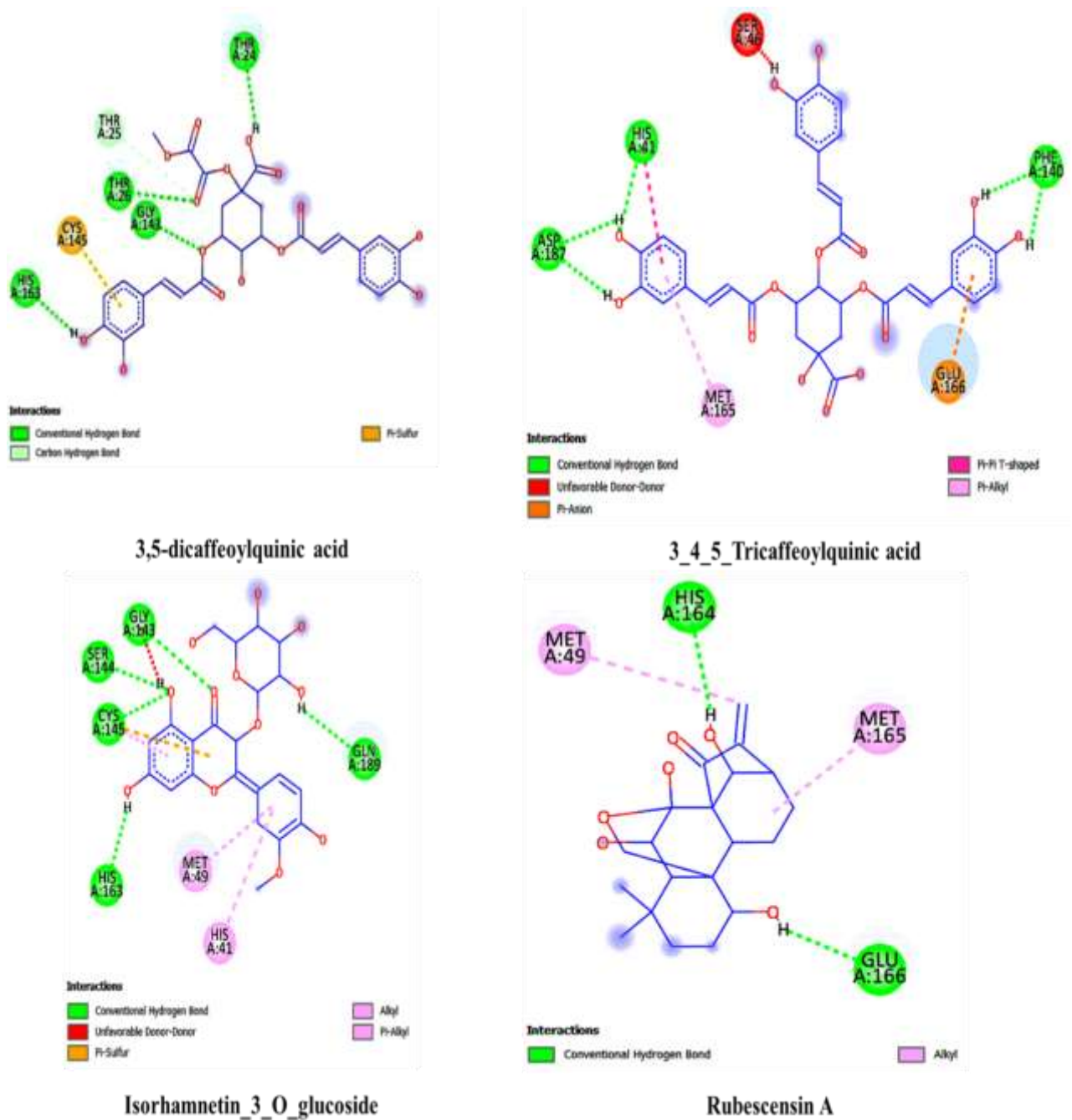


Figure 1 : Visualisation 2D des types d'interaction entre les 4 principaux phytoligands avec SARSCoV-2 3CLpro.

L'analyse des acides aminés impliqués dans la liaison avec la protéase principale du *SARS-CoV-2* a révélé des similitudes marquées avec les résultats de Hadni et al (2022). Les résidus tels que Cys 145, Met 165, His 164, His 41 et Glu 166, qui ont été identifiés comme cruciaux dans notre étude, ont également été mis en évidence par Refaey et al (2021) comme étant essentiels pour la liaison moléculaire.

Lors de l'étude de Hadni et al. (2022), les résultats ont révélé que plusieurs composés présentaient des interactions prometteuses avec les protéines du *SARS-CoV-2*, en particulier la protéase principale et le domaine de liaison du récepteur de pointe. L'analyse du docking moléculaire a révélé l'importance de certains résidus, tels que Gly143, Ser144, Cys145 et Glu166, dans la protéase principale de la protéine *SARS-CoV-2*, qui jouent un rôle crucial dans les interactions avec le ligand.

Lors de l'étude de Refaey et al (2021), le docking moléculaire des deux composés a montré que le remikiren (Ro 42-5892) de Hoffmann-La Roche, un inhibiteur de la rénine actif par voie orale, présentait une bonne interaction moléculaire avec Cys145 et His 41 dans le site catalytique de la protéase principale du *SARS-CoV-2*. La simulation de la dynamique moléculaire suggère que le médicament est stable dans le site actif de l'enzyme.

En plus, les acides aminés impliqués dans la liaison de la protéine Spike (S) du *SARS-CoV-2* avec le récepteur ACE2 sont cruciaux pour comprendre l'infectiosité du virus. Ces résidus se trouvent dans le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la sous-unité S1 de la protéine Spike. Ils jouent un rôle essentiel dans la stabilisation du complexe formé entre le Spike et ACE2, facilitant ainsi l'entrée du virus dans les cellules hôtes (Saunders & Schwartz, 2024).

Ces acides aminés participent à des interactions spécifiques, telles que les liaisons hydrogène et les interactions hydrophobes, qui augmentent l'affinité du *SARS-CoV-2* pour le récepteur ACE2. Les variations dans ces résidus par rapport à d'autres coronavirus, comme le *SARS-CoV*, peuvent expliquer la plus forte contagiosité et virulence du *SARS-CoV-2*.

La compréhension de ces interactions est essentielle pour le développement de traitements et de vaccins ciblant spécifiquement la liaison entre la protéine Spike et ACE2, ce qui pourrait réduire l'infectiosité du virus et aider à contrôler la pandémie de COVID-19 (Saunders & Schwartz, 2024).

Le mécanisme d'interaction conservé suggéré par ce schéma d'implication des acides aminés souligne l'efficacité potentielle de ces composés contre la protéase principale du *SARSCoV-2*.

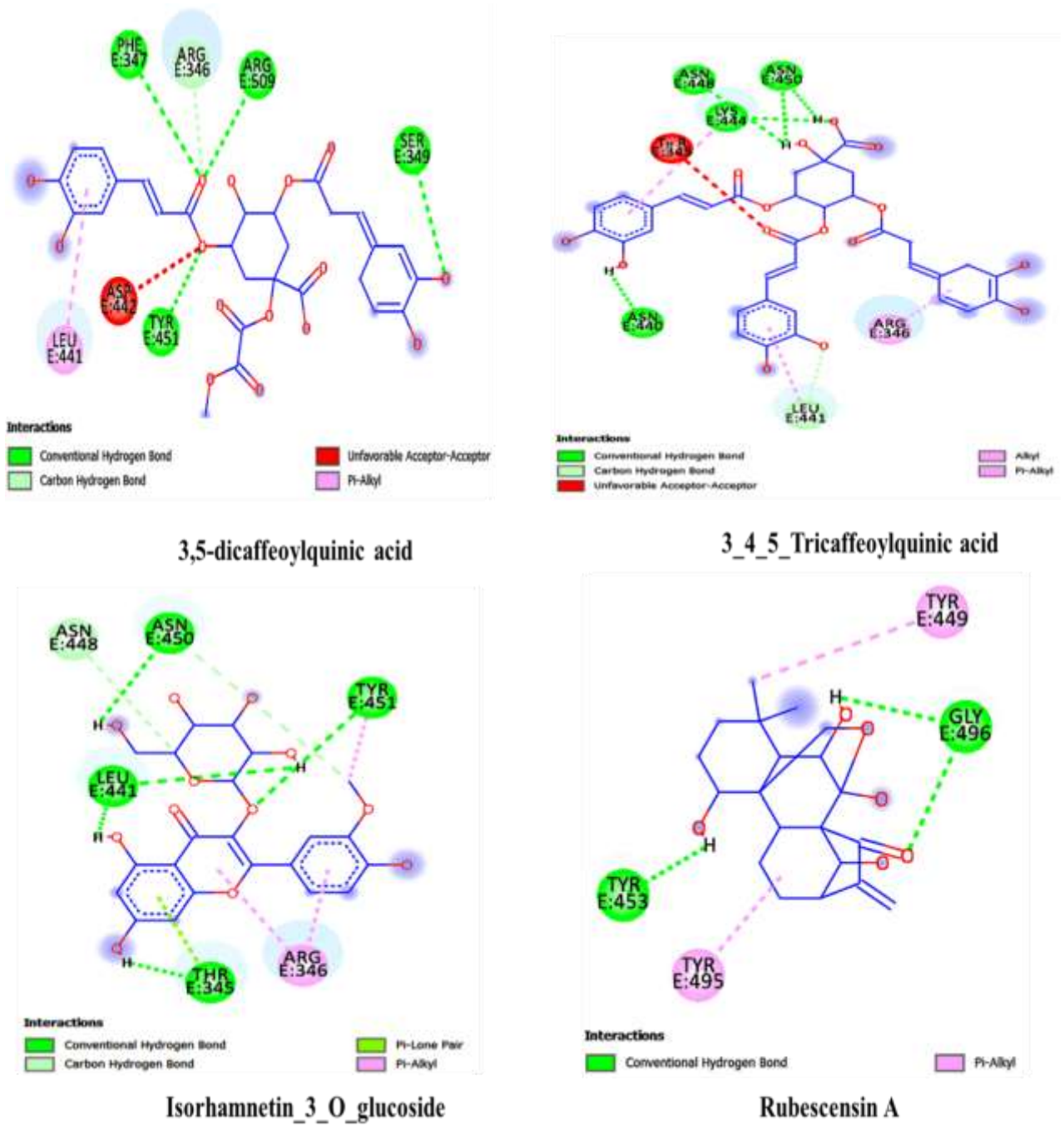


Figure 2 : Visualisation 2D des types d'interaction entre les 4 principaux phytoligands avec le RBD du SARSCoV-2.

Des interactions importantes similaires de l'isorhamnétine-3-O-glucoside, de l'acide 3,5-dicaffeoylquinique, de la rubescensine A et de l'acide 3,4,5-tricaffeoylquinique avec le site actif ont été observées dans l'analyse du docking moléculaire utilisant le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine spike (S).

Les acides aminés essentiels à la stabilisation du complexe ligand-RBD sont Gly496, Asn448 et Leu441 (Fig. 3). Ce résultat est cohérent avec des recherches antérieures (Douma et al., 2021 ; Hadni et al., 2023) qui ont mis en évidence les liaisons hydrogène entre les polysaccharides sulfatés des algues marines et Asn448 et Gly496 de RDB.

Lors de l'étude de Douma et al. (2021), les résultats du docking moléculaire ont validé les deux ligands SP (le sulfate de xylane et le tétrasaccharide N-sulfaté d'héparine) qui ont une plus grande capacité à interagir avec la protéine RBD cible du *SARS-CoV-2*. Cependant, le sulfate de xylane a été prédit comme étant une protéine de pointe potentielle de l'inhibiteur du *SARS-COV-2* à l'aide de l'évaluation ADMETox. Les auteurs ont conclu que l'ADMETOX de l'inhibiteur est bon et mérite d'être étudié en laboratoire. Ils seront donc efficaces en tant qu'inhibiteurs d'entrée prometteurs qui neutralisent le site d'attachement et, par conséquent, inhibent la liaison à un stade très précoce du cycle du virus (Douma et al., 2021).

En plus de cette capacité, leur utilisation en tant qu'adjuvants de vaccins peut constituer une véritable alternative dans la recherche de l'efficacité des vaccins. À partir des résultats de prédiction obtenus, les ligands SP peuvent être formulés, sous forme de dérivés, et testés pour obtenir des médicaments et/ou des adjuvants de vaccins bons et sûrs (Douma et al., 2021).

De plus, une étude menée par Hu et al. (2021) a démontré des interactions spécifiques entre d'autres composés et les mêmes acides aminés clés, renforçant ainsi la validité de nos résultats. Nos résultats du docking moléculaire montrent la forte énergie de liaison de nos composés avec la protéase principale du *SARS-CoV-2* et le RBD de la protéine de spike avec des énergies de liaison supérieures à celles de médicaments chimiques bien connus.

3.2. Étude ADMET

D'autres paramètres importants utilisés pour la prédiction des propriétés pharmacocinétiques et ADMET (absorption, distribution, métabolisme, excrétion et toxicité) et les évaluations de cytotoxicité des composés de docking les mieux notés étaient la TPSA (surface polaire topologique), la solubilité (logs), l'accessibilité synthétique, le score de biodisponibilité, l'inhibition de tout allèle CYP, la perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), ainsi que d'autres paramètres.

On définit le **TPSA** comme la somme des apports de surface des atomes polaires présents dans une molécule, habituellement les atomes d'oxygène, d'azote et leurs hydrogènes associés.

Il est exprimé en unités d'Ångströms carrés (Å^2) et fournit une indication de la polarité d'un composé (Ertl et al., 2000). Le TPSA est corrélé à plusieurs propriétés importantes :

- Absorption Intestinale : Un TPSA plus faible est souvent associé à une meilleure absorption par le tractus gastro-intestinal.
- Pénétration de la Barrière Sang-Cerveau : Les médicaments conçus pour agir dans le système nerveux central (SNC) ont généralement des valeurs de TPSA plus faibles, favorisant leur solubilité lipidique et leur distribution dans le SNC.
- Interactions Médicamenteuses : Les composés avec un TPSA plus bas sont souvent plus métabolisés et peuvent être plus susceptibles d'interagir avec d'autres médicaments au niveau hépatique (Ertl et al., 2000 ; Prasanna & Doerksen, 2009).

Le Topological Polar Surface Area (TPSA) est un outil essentiel dans la conception de médicaments, offrant une évaluation rapide et fiable des propriétés pharmacologiques. Sa capacité à prédire l'absorption, la distribution et les interactions médicamenteuses en fait un paramètre clé dans le développement de nouvelles thérapies efficaces (Prasanna & Doerksen, 2009).

La solubilité d'un composé chimique est une mesure de la quantité maximale de ce composé qui peut être dissoute dans un solvant à une température donnée, souvent exprimée en moles par litre (mol/L). Le logarithme de cette solubilité, noté log S, est utilisé pour simplifier les valeurs de solubilité, car il permet de gérer plus facilement les grandes variations de solubilité entre différents composés. Le log S est un paramètre crucial dans le développement de médicaments, car il aide à prédire l'absorption et la biodisponibilité d'un composé. Un log S trop faible peut indiquer une mauvaise absorption intestinale, tandis qu'un log S trop élevé peut suggérer une faible solubilité.

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une structure cruciale qui protège le cerveau en régulant le passage des substances entre le sang et le tissu cérébral. La BHE est sélectivement perméable, permettant le passage libre de certaines molécules, comme l'eau et les gaz (O_2 , CO_2), tout en restreignant l'accès aux molécules plus grandes ou polaires (Bérézowski et al., 2012). Cela signifie que la majorité des médicaments et des substances nutritives doivent emprunter des voies spécifiques pour traverser cette barrière. L'intégrité de la BHE peut être altérée dans diverses pathologies neurologiques, telles que les accidents vasculaires cérébraux ou la maladie d'Alzheimer, ce qui peut affecter la perméabilité et

permettre à des substances indésirables d'entrer dans le système nerveux central (SNC) (Bérézowski et al., 2012).

Les propriétés pharmacocinétiques et ADMET des 69 phytoligands ont été prédites à l'aide des serveurs web en ligne SwissADME et pkCSM (tableau 3).

L'isorhamnétine-3-O-glucoside, l'acide 3,5-dicafféoylquinique, la rubescensine A et l'acide 3,4,5- tricafféoylquinique ont montré les meilleures propriétés. Ces composés sélectionnés ont présenté différents degrés d'absorption intestinale.

La rubescensine A a montré l'absorption intestinale la plus élevée (60,79 %), tandis que les autres phytoligands ont montré une absorption modérée (41,91-49,71 %) (tableau 3).

Tableau 3 : Propriétés de type médicamenteux et paramètres de toxicité des inhibiteurs potentiels.

Compounds	Absorption		Distribution			Metabolism					Excretion	Toxicity	Lipinski's rule of five				
	Intestinal human absorption (%)	Water solubility (LogSw)	VDss (human) (Log L/kg)	BBB permeability (Log BB)	CNS permeability (Log PS)	CYP inhibitor					Total Clearance	AMES toxicity	Molecular weight (<500 Da)	LogP (<5)	donor (<5)	Acceptor (<10)	Rotatable Bonds (<5)
						1A2	2C19	2C9	2D6	3A4	Numeric (Log ml/min/kg)	Categorical (Yes/No)					
Isorhamnétine-3-O-glucoside	49.71	-2.20	1.24	-1.72	-4.21	No	No	No	No	No	0.49	No	478.40	0.12	7	12	5
3,5-Dicafféoylquinic acid	44.22	-1.40	1.70	-2.07	-2.07	No	No	No	No	No	-0.04	No	516.45	0.88	7	12	9
Rubescensine A	60.79	-3.57	0.34	-0.70	-3.13	No	No	No	No	No	0.58	No	364.43	0.91	4	6	0
3,4,5-Tricafféoylquinic acid	41.91	-2.67	1.52	-2.60	1.52	No	No	No	No	No	-0.20	No	678.59	1.94	8	15	13

La solubilité dans l'eau et la lipophilie sont des propriétés physicochimiques importantes qui déterminent le comportement ADMET d'un médicament. Un médicament administré par voie orale doit être lipophile pour lui permettre de traverser l'intestin et de passer dans la circulation générale, et suffisamment hydrophile pour faciliter son transport dans la circulation générale.

Les valeurs log SW de nos composés étaient comprises entre - 3,57 et - 1,40 (tableau 3). La valeur de référence du log SW se situe entre - 4 et - 6 pour une solubilité modérée et entre - 2 et - 4 pour une bonne solubilité (Sepay et al., 2020) ; ceci suggère que les phytoligands étudiés peuvent être administrés dans l'organisme par voie orale ou parentérale.

Les valeurs de Log VDss suggèrent la capacité des composés à être distribués dans les tissus de l'organisme. Plus particulièrement, l'acide 3,4,5-tricaffeoylquinique et l'acide 3,5-dicaffeoylquinique ont présenté des capacités de distribution modérées, tandis que la rubescensine A a présenté une capacité de distribution plus faible. Les valeurs de Log BB indiquent la capacité des composés à traverser la BBB.

Le terme log BB désigne le logarithme du rapport entre la concentration cérébrale et la concentration plasmatique d'une substance, qui est un paramètre essentiel en pharmacologie pour évaluer la capacité des médicaments à pénétrer la barrière hémato-encéphalique (BHE). Le log BB est un indice essentiel pour évaluer l'activité potentielle des médicaments candidats sur le SNC. La compréhension et la prévision des valeurs du log BB peuvent considérablement améliorer le développement de produits pharmaceutiques ciblant les affections neurologiques (Vilar et al., 2010).

Il convient de noter qu'aucun des composés n'a montré de perméabilité de la BBB, ce qui suggère un accès limité au système nerveux central. Les valeurs log PS donnent une idée de la perméabilité du système nerveux central (SNC). Tous les composés présentaient des valeurs négatives, ce qui confirme l'accès limité au SNC observé dans la perméabilité de la BBB.

Les cytochromes P450 (CYP) constituent une grande famille d'enzymes qui jouent un rôle crucial dans le métabolisme oxydatif d'un large éventail de composés endogènes et exogènes, y compris de nombreux médicaments. Ils sont principalement localisés dans le foie, mais on les trouve également dans d'autres tissus tels que les intestins, les poumons et le cerveau (Bourel & Ardaillou, 2006). Les CYP sont classées en familles et sous-familles sur la base de leurs similitudes de séquences d'acides aminés. Les principales familles sont les suivantes : CYP1, CYP2 et CYP3, Chaque famille contient plusieurs sous-familles (par exemple, CYP2D, CYP3A), et les enzymes spécifiques de ces sous-familles sont désignées par des numéros (Bourel & Ardaillou, 2006).

En pharmacogénétique et interactions entre médicaments Les polymorphismes génétiques, les facteurs environnementaux et les interactions médicamenteuses peuvent grandement affecter l'expression et l'activité des CYP d'une personne à une autre. Cette diversité peut provoquer des variations dans le métabolisme, la performance et la toxicité des médicaments pour les patients (Vilar et al., 2010). Lorsqu'une substance stimule l'expression ou l'activité d'une enzyme CYP, cela induit une diminution des concentrations et de

l'efficacité du médicament. L'inhibition se produit lorsque l'activité d'une enzyme CYP est réduite, ce qui peut provoquer une augmentation des niveaux de médicaments et le danger de toxicité (Vilar et al., 2010).

Lors de notre étude, aucun des composés n'a agi comme substrat ou inhibiteur des isoformes CYP évaluées et n'a provoqué d'interaction médicamenteuse. Les résultats suggèrent que la plupart des composés n'interfèrent pas de manière significative avec les principales enzymes métaboliques, ce qui peut être bénéfique pour la stabilité métabolique des composés dans l'organisme.

La clairance totale est une mesure de la vitesse à laquelle un médicament est éliminé de l'organisme, souvent exprimée comme le volume de plasma à partir duquel le médicament est complètement éliminé par unité de temps. Pour déterminer la dose adéquate d'un médicament, il est essentiel d'avoir une clairance complète. Elle offre la possibilité d'analyser comment des éléments physiopathologiques, comme une maladie rénale ou hépatique, peuvent influencer le retrait d'un médicament. Par exemple, une réduction de la fonction rénale pourrait conduire à une diminution de la clairance rénale, ce qui pourrait exiger une modification de la dose pour prévenir une accumulation nocive du médicament dans le corps (Beauchamp, 2003).

L'isorhamnétine-3-O-glucoside, l'acide 3,5-dicaffeoylquinique et l'acide 3,4,5-tricaffeoylquinique ont montré des taux de clairance modérés, suggérant une élimination relativement plus lente, alors que la rubescensine A avait un taux de clairance plus élevé, indiquant une élimination plus rapide. Aucun des composés sélectionnés n'a présenté de toxicité AMES, ce qui indique un profil de sécurité favorable en termes de mutagénicité.

La toxicité AMES fait référence à un test de mutagénicité développé par Bruce Ames dans les années 1970, qui permet d'évaluer le potentiel d'un composé chimique à induire des mutations génétiques. Ce test est largement utilisé en toxicologie pour évaluer la capacité d'une substance à provoquer des changements dans l'ADN, ce qui pourrait constituer un indicateur de son potentiel cancérigène (Mathieu et al., 1990 ; Mortelmans & Zeiger, 2000). Le test d'AMES est crucial pour :

- Évaluation de la sécurité des produits chimiques : Il est souvent utilisé dans le cadre de la réglementation pour évaluer les risques associés aux nouveaux produits chimiques et aux médicaments.

- Recherche sur les cancérogènes : Il aide à identifier les substances susceptibles de provoquer des cancers chez l'homme.
- Études environnementales : Utilisé pour évaluer la toxicité des contaminants environnementaux (Mathieu et al., 1990 ; Mortelmans & Zeiger, 2000).

Nos résultats ADMET s'alignent sur ceux d'études antérieures (En-Nahli et al., 2023 ; Rudrapal et al., 2022), ce qui renforce la solidité de nos conclusions et souligne l'importance des propriétés similaires à celles d'un médicament et de la toxicité dans la découverte de médicaments. L'étude ADMET met l'accent sur les profils pharmacocinétiques des composés d'*Artemisia campestris* ayant obtenu les meilleurs résultats en matière de docking moléculaire, ce qui donne un aperçu de leur potentiel en tant que candidats-médicaments.

Ces résultats, associés à l'adhésion des composés à la règle des cinq de Lipinski, renforcent la candidature de ces composés pour une exploration plus poussée dans le développement de médicaments.

3.3. Propriétés similaires à celles d'un médicament

Une phase essentielle de la découverte de médicaments est la prédiction des propriétés physicochimiques et médicamenteuses, telles que le MW (poids moléculaire), le log P (lipophilie ou coefficient de partage octanol-eau), les accepteurs de liaisons H (nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène), les donneurs de liaisons H (nombre de donneurs de liaisons hydrogène) et les liaisons rotatives (nombre de liaisons rotatives), sont évalués en fonction de la règle fondamentale des cinq de Lipinski (2000). La règle des cinq de Lipinski a été appliquée à quatre composés sélectionnés à partir d'*Artemisia campestris*, comme présenté dans le tableau 3.

La conformité de ces composés à la règle des cinq de Lipinski est cruciale pour évaluer leur aptitude à devenir des candidats-médicaments. La majorité des composés présentaient des masses moléculaires inférieures à 500 Da, des valeurs log P inférieures à 5, un nombre approprié de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène et un nombre adéquat de liaisons rotatives.

Cette conformité à la règle des cinq de Lipinski suggère que ces composés possèdent des propriétés similaires à celles des médicaments, ce qui renforce leur potentiel en tant que candidats pour d'autres études précliniques et cliniques. Il est important de noter que ces résultats apportent des informations précieuses sur la biodisponibilité et la sécurité des

composés de l'*Artemisia campestris*, jetant ainsi les bases de leur développement en tant qu'agents pharmaceutiques potentiels.

3.4. Analyse de la simulation de la dynamique moléculaire

Il est essentiel de comprendre le comportement dynamique et la stabilité des protéines pour appréhender leurs fonctions biologiques. Ceci a des conséquences significatives dans la création de médicaments, où une compréhension détaillée de ces caractéristiques pourrait conduire à des traitements plus appropriés et efficaces. Le comportement dynamique et la stabilité de la protéine cible ont été analysés à l'aide de simulations de dynamique moléculaire (MD) de composés bioactifs qui possèdent des propriétés ADMET et médicamenteuses optimales. Les simulations ont utilisé des paramètres tels que l'écart quadratique moyen (RMSD), la fluctuation quadratique moyenne (RMSF), le rayon de giration (Rg), la surface accessible au solvant de la protéine (SASA) et les liaisons hydrogène.

L'analyse des tracés RMSD pour la protéine *SARS-CoV-2* 3CLpro, comme le montre la figure 3a, indique une augmentation rapide des valeurs RMSD de 0,7 Å à 1,5 Å dans tous les systèmes pendant une période de 15 ns, suivie par des fluctuations dans une plage de distance similaire de 1,6 Å à 1,8 Å. Cela suggère que tous les systèmes ont atteint un état stable et un équilibre.

Les ligands acide 3,5-dicaffeoylquinique, acide 3-4-5-tricaffeoylquinique, isorhamnétine-3-Oglucoside et rubescensine A avaient des valeurs RMSD moyennes de 1,91 Å, 1,69 Å, 1,57 Å et 1,68 Å, respectivement, par rapport à la *SARS-CoV-2* 3CLpro. Les fluctuations dans tous les systèmes ont augmenté de 0,6 Å à 1,6 Å jusqu'à 20 ns, puis se sont stabilisées jusqu'à la fin de la simulation, les fluctuations minimales indiquant la stabilité de la trajectoire.

Les valeurs moyennes de RMSD (Fig. 3 b) pour les ligands acide 3,5-dicaffeoylquinique, acide 3-4-5-tricaffeoylquinique, isorhamnétine-3-Oglucoside et rubescensine A complexés avec le RBD *SARS-CoV-2* étaient respectivement de 1,74 Å, 1,75 Å, 1,86 Å et 1,66 Å. Les valeurs RMSD inférieures à 2 Å pour tous les systèmes suggèrent un degré plus élevé de stabilité pour les complexes ligand-protéine, l'isorhamnétine-3-Oglucoside pour la 3CLpro et la rubescensine A pour le RBD étant les ligands les plus stables.

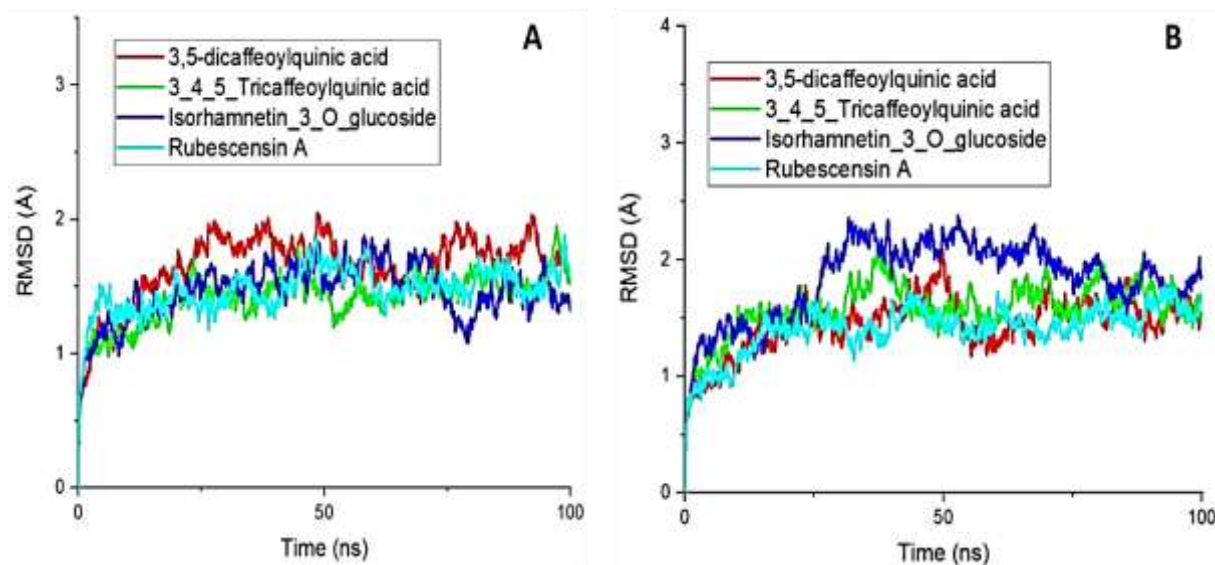


Figure 3 : Représentation du graphique RMSD pour les systèmes complexes via (a) *SARS-CoV-2* 3CLpro et (b) *SARS-CoV-2* RBD.

Ces résultats démontrent la stabilité conformationnelle des complexes étudiés, caractérisée par de faibles fluctuations et des valeurs RMSD minimales pour tous les systèmes, indiquant de fortes interactions entre les ligands et le *SARS-CoV-2*.

La fluctuation quadratique moyenne (RMSD) est un paramètre fondamental utilisé dans les simulations de dynamique moléculaire pour évaluer l'impact de la liaison du ligand sur la flexibilité de la protéine.

Le RMSF donne un aperçu du comportement dynamique et de la stabilité du récepteur en indiquant sa rigidité, sa compacité et les fluctuations des résidus. Des valeurs RMSF plus élevées suggèrent des résidus plus flexibles, tandis que des valeurs plus faibles reflètent une plus grande stabilité au sein de la structure de la protéine.

La plupart des résidus de la 3CLpro du *SARS-CoV-2* (illustrée à la figure 4a) présentaient des valeurs RMSF similaires. Toutefois, certains résidus, tels que Ser1 (3,45 Å), Asp155 (2,29 Å), Thr169 (1,61 Å), Gly278 (1,72 Å) et Gln306 (3,02 Å), présentaient des fluctuations plus importantes. Ces résidus sont situés dans les régions inactives de la protéine et ne participent pas à sa fonction.

En revanche, les résidus du site actif tels que Phe140, Gly143, Ser144, Cys145, His163, Glu166 et Asp187 ont présenté des fluctuations plus faibles avec des valeurs RMSF inférieures à 0,6 Å. Ces observations suggèrent que les ligands sont stabilisés dans la protéine

SARS-CoV-2 3CLpro en raison de la formation de liaisons hydrogène avec les résidus du site actif.

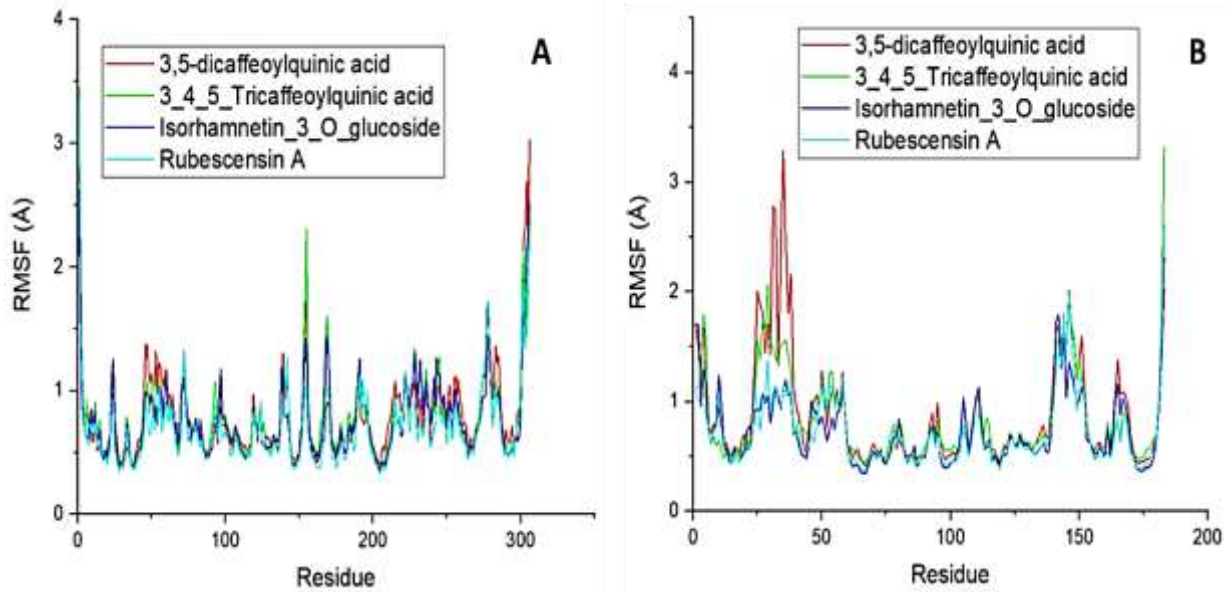


Figure 4 : Représentation du graphique RMSF pour les systèmes complexes via (a) *SARS-CoV-2* 3CLpro et (b) *SARS-CoV-2* RBD.

De même, l'analyse du RMSF de la protéine RBD du *SARS-CoV-2* (représentée dans la Fig. 4b) a montré que certains résidus, tels que Asn360 (2,01 Å), Val367 (2,78 Å), Ser373 (2,16 Å), Asn481 (2,01 Å) et Leu518 (3,32 Å), présentaient des fluctuations plus importantes, suggérant un degré de flexibilité plus élevé. Cette observation implique que les complexes sont stabilisés par des interactions de liaison hydrogène établies. Ces résultats corroborent l'analyse RMSD, indiquant que la complexation du ligand avec les protéines du *SARS-CoV-2* a entraîné un plus grand degré de stabilité conformationnelle. Ainsi, les résultats de cette étude démontrent l'utilité du RMSF pour comprendre le comportement dynamique des complexes ligand-récepteur et ses implications pour la découverte de médicaments.

Le rayon de giration (R_g) est un autre paramètre crucial qui caractérise la compacité des complexes protéine-ligand. Des valeurs R_g plus faibles indiquent des structures plus compactes. Notre étude a examiné les valeurs R_g des complexes protéine-ligand des protéines 3CLpro et RBD du *SARS-CoV-2* (Fig. 5), démontrant que les valeurs R_g sont restées stables tout au long des simulations.

Cette observation indique qu'aucun changement conformationnel significatif ne s'est produit dans les complexes protéine-ligand, soulignant le niveau élevé de stabilité et de

compactité. Dans l'ensemble, nos résultats du docking impliquent un degré élevé de stabilité conformationnelle pour les complexes ligands prédits avec les protéines du *SARS-CoV-2*.

L'évaluation de la surface accessible au solvant (SASA) est une mesure largement utilisée pour étudier le degré d'exposition d'un complexe protéine-ligand aux molécules de solvant. Des valeurs SASA plus faibles impliquent une structure protéique plus compacte avec une exposition moindre au solvant, indiquant la formation d'un complexe stable. L'évaluation des caractéristiques physiques et chimiques des protéines repose essentiellement sur la surface disponible pour le solvant.

Avec les progrès dans le domaine de la modélisation numérique et de la dynamique moléculaire, on peut maintenant estimer précisément la SASA dans différents contextes biologiques, ce qui permet d'obtenir des informations utiles sur le fonctionnement des biomolécules (Ausaf Ali et al., 2014). On définit la surface d'une protéine qui est accessible pour une sonde de solvant, généralement illustrée par une sphère. Cette action est cruciale pour :

- Surveillance de la stabilité des protéines : Une SASA haute peut témoigner d'une surexposition aux résidus hydrophobes, mettant en péril la stabilité.
- Considérer les interactions entre les protéines : La SASA permet d'identifier les zones d'une protéine qui pourraient interagir avec d'autres molécules.
- Étudier la rétraction des protéines (Ausaf Ali et al., 2014).

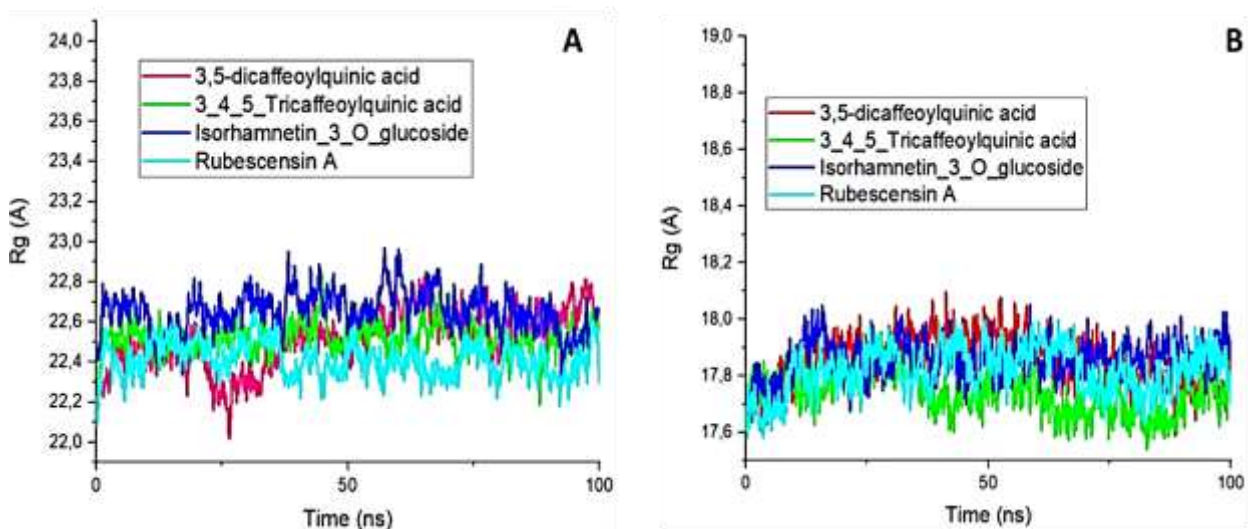


Figure 5 : Présentation de Rg pour les systèmes complexes via (a) *SARS-CoV-2* 3CLpro et (b) SARSCoV-2 RBD.

Nous avons analysé les valeurs SASA des protéines 3CLpro et RBD du *SARS-CoV-2* (Fig. 6) dans tous les complexes simulés. Nos résultats montrent que les valeurs SASA sont restées stables pour tous les complexes, indiquant un degré élevé de compacité et aucun changement significatif dans la structure du complexe protéine–ligand. Ainsi, l'analyse SASA a suggéré que les deux protéines forment des complexes stables avec leurs ligands respectifs. Dans les complexes protéine–ligand, la liaison hydrogène joue un rôle essentiel dans la stabilisation du complexe. Cette étude a utilisé des simulations de dynamique moléculaire pour étudier les réseaux de liaison hydrogène des récepteurs 3CLpro et RBD du *SARS-CoV-2* avec leurs ligands respectifs.

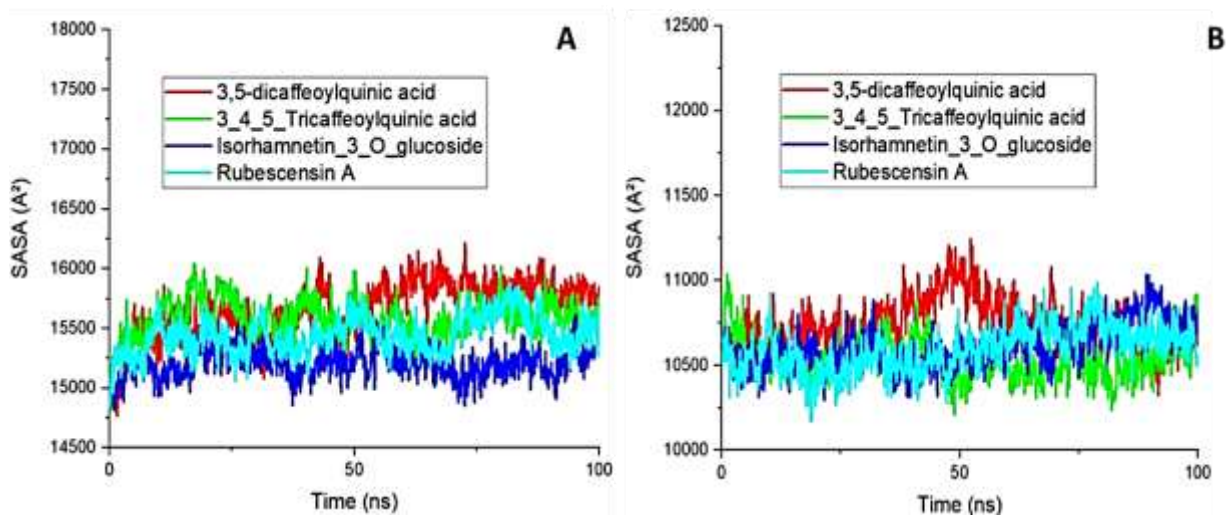


Figure 6 : Présentation de SASA pour les systèmes complexes via (a) *SARS-CoV-2* 3CLpro et (b) SARSCoV-2 RBD.

La figure 7 montre que pendant la simulation de 100 ns du complexe 3CLpro du *SARS-CoV-2* avec les ligands acide 3,5-dicaféoylquinique, acide 3-4-5-tricaféoylquinique, isorhamnétine-3-O-glucoside et rubescensine A, une moyenne de 1,167, 1,028, 0,739 et 0,275 liaisons hydrogène ont été formées, respectivement. La plage des liaisons hydrogène formées était comprise entre 0 et 6,5, ce qui indique l'importance de ces interactions dans la stabilisation des complexes.

La stabilisation des complexes protéine-ligand est un processus clé en biologie moléculaire, influençant la fonction des protéines et le développement de médicaments. Ce phénomène repose sur plusieurs types d'interactions non covalentes qui permettent au ligand de se lier de manière réversible à la protéine cible (Majewski et al., 2019). Les mécanismes de stabilisation sont principalement :

- Interactions Non-Covalentes : Des interactions comme les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, les forces van der Waals et les interactions électrostatiques assurent principalement la stabilité des complexes protéine-ligand. La balance entre ces interactions doit compenser le coût énergétique de la désolvatation, c'est-à-dire le retrait des molécules d'eau entourant le ligand et la protéine avant leur interaction (Desaphy, 2013).
- Flexibilité et Conformation : Les protéines ne sont pas rigides ; elles peuvent adopter plusieurs conformations qui facilitent l'interaction avec le ligand. Certaines régions peuvent agir comme des points d'ancrage robustes, tandis que d'autres restent plus lâches, permettant une certaine mobilité (Majewski et al., 2019).
- La dynamique conformationnelle est essentielle pour l'ajustement induit, où la liaison du ligand entraîne un changement de conformation.
- Énergie de Stabilisation : Les résidus situés dans le site de liaison ont une énergie de stabilisation plus élevée que ceux en dehors du site, ce qui contribue à la stabilité globale du complexe. Cette distribution d'énergie permet au ligand d'accéder au site et d'interagir efficacement avec la protéine (Desaphy, 2013).

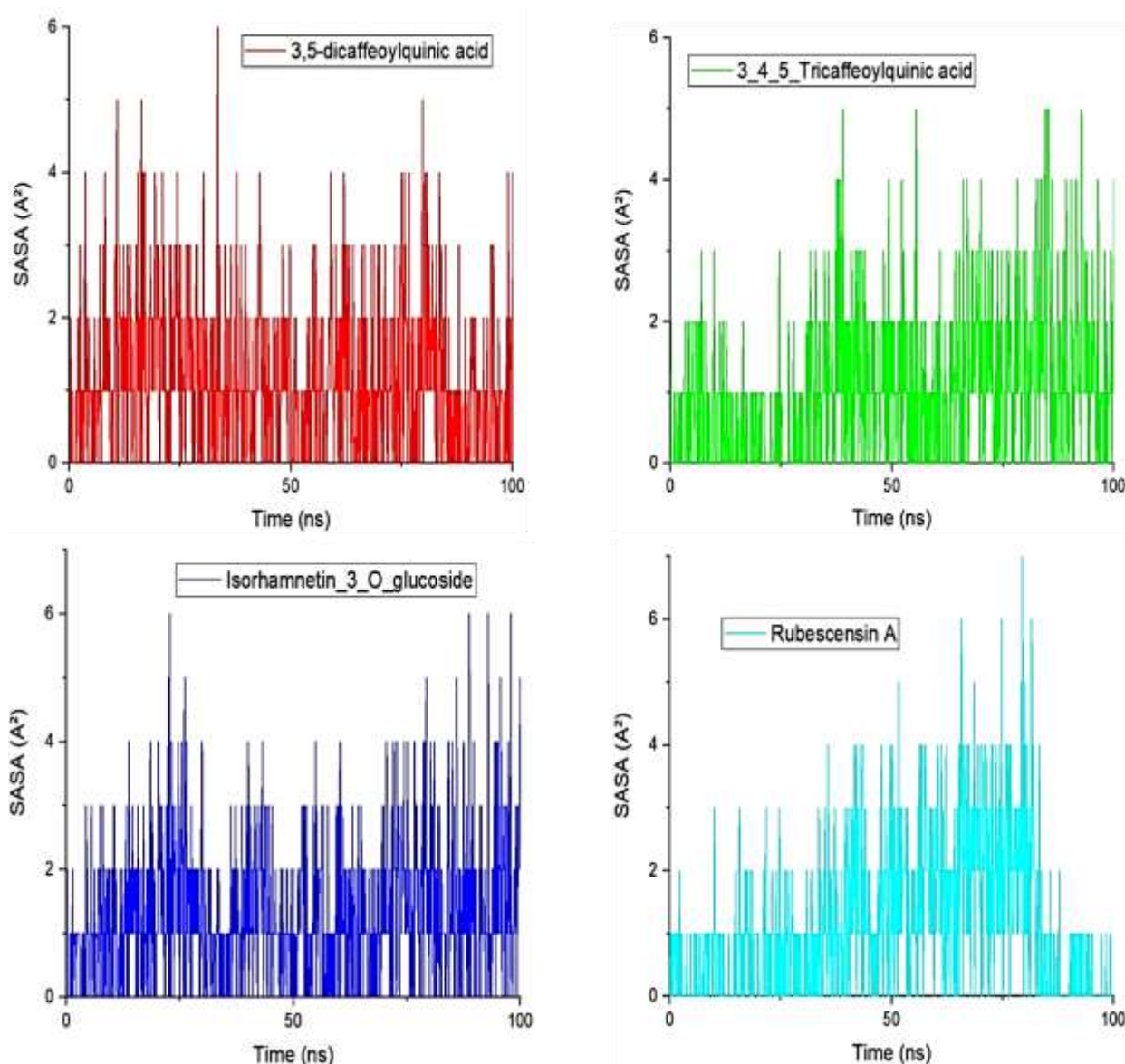


Figure 7 : Analyse des liaisons hydrogène du complexe *SARS-CoV-2* 3CLpro.

Pour le complexe RBD du *SARS-CoV-2* avec les ligands acide 3,5-dicaféoylquinique, acide 3-4-5-tricaféoylquinique, isorhamnétine-3-O-glucoside et rubescensine A, le nombre moyen de liaisons hydrogène s'est avéré être respectivement de 0,498, 0,534, 1,222 et 0,561, comme illustré dans la figure 8.

La plage de liaisons hydrogène pour tous les complexes était au maximum de 3, à l'exception du complexe isorhamnétine-3-O-glucoside, qui présentait une plage de 4,5 pendant la majeure partie du temps de simulation, suggérant une interaction plus stable à l'interface protéine-ligand.

Ces résultats sont cohérents avec nos études du docking et démontrent l'importance des liaisons hydrogène dans la médiation des interactions intermoléculaires. Les liaisons

hydrogène sont cruciales pour la médiation des interactions intermoléculaires et jouent un rôle important dans divers processus biologiques et chimiques. Les liaisons hydrogène contribuent à la stabilité et à la structure des biomolécules, telles que les protéines et les acides nucléiques. Dans les protéines, elles aident à maintenir les structures secondaires telles que les hélices alpha et les feuilles bêta.

Les liaisons hydrogène contribuent à la stabilité et à la structure des biomolécules, telles que les protéines et les acides nucléiques. Dans les protéines, elles aident à maintenir les structures secondaires telles que les hélices alpha et les feuilles bêta. Dans l'ADN, les liaisons hydrogène entre les paires de bases complémentaires (adénine-thymine et guanine-cytosine) stabilisent la structure en double hélice. Les liaisons hydrogène sont impliquées dans la formation de complexes enzyme-substrat, ce qui a un impact sur l'activité et l'efficacité de l'enzyme. Les différences de liaisons hydrogène peuvent entraîner des variations dans la stabilité de ces complexes, ce qui affecte les performances catalytiques globales (Carlson et al., 2008).

Ces liaisons sont fondamentales dans les processus de reconnaissance moléculaire, tels que les interactions enzyme-substrat et la liaison récepteur-ligand. La spécificité de ces interactions repose souvent sur la formation de liaisons hydrogène, qui peuvent déterminer l'affinité et la sélectivité des partenaires de liaison.

La formation et la rupture des liaisons hydrogène peuvent affecter les propriétés thermodynamiques des solutions et des systèmes biologiques. Par exemple, les changements d'énergie associés à la formation de liaisons hydrogène peuvent influencer la cinétique et l'équilibre des réactions (Carlson et al., 2008).

Les liaisons hydrogène sont essentielles à la médiation des interactions intermoléculaires dans divers contextes, des systèmes biologiques à la science des matériaux. Leur capacité à assurer la stabilité, la spécificité et à influencer la solubilité souligne leur importance dans les processus naturels et les applications synthétiques (Carlson et al., 2008).

En résumé, notre étude fournit des informations précieuses sur les mécanismes moléculaires de la liaison protéine-ligand et offre des opportunités pour la conception rationnelle de nouveaux agents antiviraux contre le *SARS-CoV-2*.

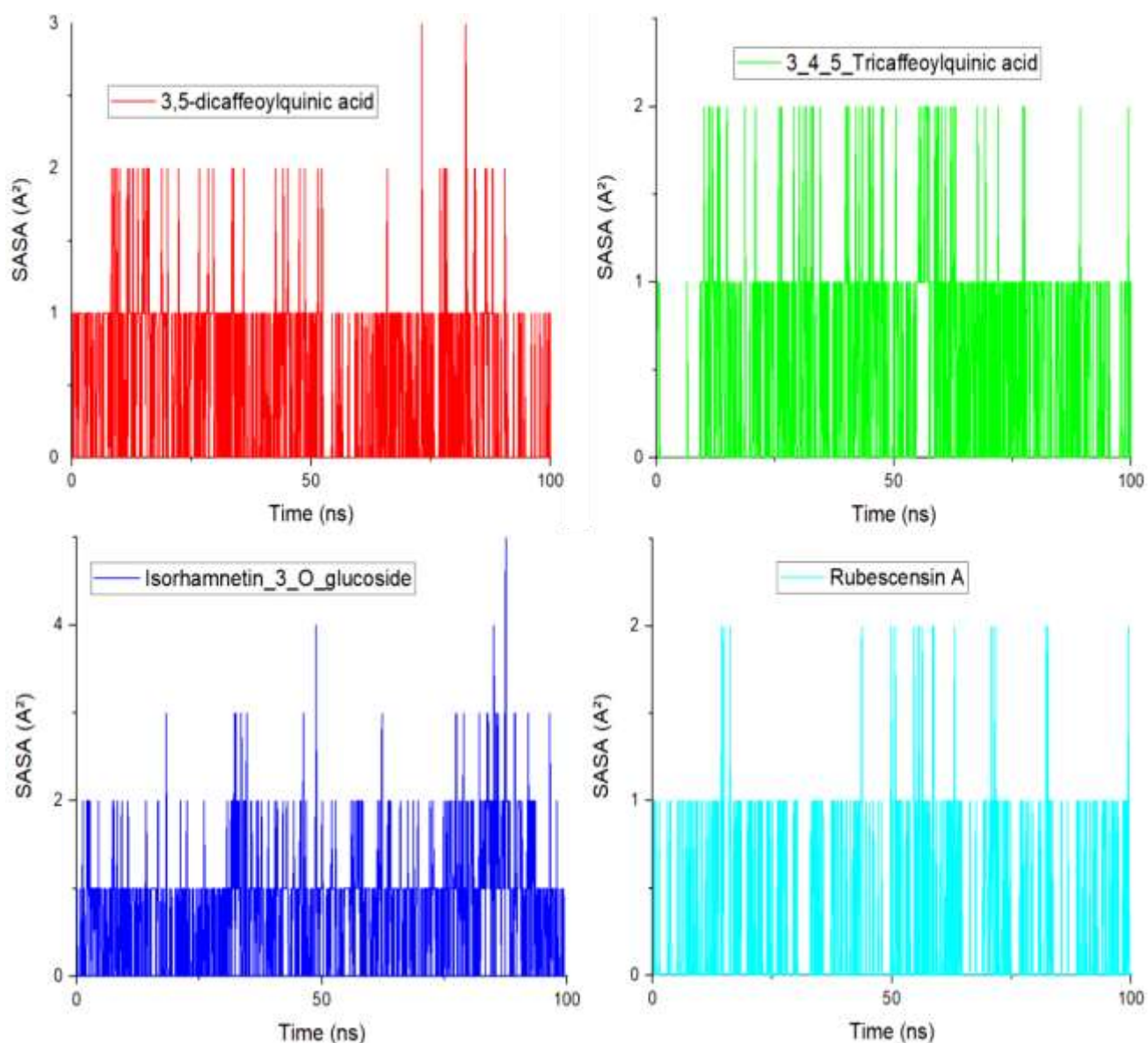


Figure 8 : Analyse des liaisons hydrogène du complexe RBD du *SARS-CoV-2*.

3.4. Analyse MM-GBSA

L'analyse MM-GBSA (Molecular Mechanics Generalized Born Surface Area) est une méthode largement utilisée pour estimer les énergies de liaison des complexes protéine-ligand. Elle combine des calculs de mécanique moléculaire avec un modèle de solvation, permettant d'évaluer les contributions énergétiques à la liaison d'un ligand à une protéine (Taylor & Ho, 2023).

MM-GBSA est utilisée pour prédire les affinités relatives de liaison entre divers ligands et leur cible protéique. Par exemple, dans une étude sur les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, MM-GBSA a montré une corrélation modérée avec les données expérimentales,

indiquant son utilité pour le classement des inhibiteurs en fonction de leur affinité (Taylor & Ho, 2023).

Les résultats obtenus par MM-GBSA sont souvent comparés à ceux d'autres méthodes comme MM/PBSA (Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area) et des approches basées sur le docking moléculaire. MM-GBSA est généralement plus précise que les fonctions de score empiriques utilisées dans le docking, tout en étant moins coûteuse que les méthodes alchimiques (Wang et al., 2019 ; Genheden & Ryde, 2015).

Des recherches récentes ont exploré comment optimiser les performances de MM-GBSA en ajustant les charges atomiques et en utilisant différentes méthodes théoriques pour améliorer la corrélation avec les constantes de liaison expérimentales. Par exemple, l'utilisation de charges dérivées de DFT a montré des résultats prometteurs (Wang et al., 2019 ; Taylor & Ho, 2023).

MM-GBSA est un outil précieux dans le domaine de la conception de médicaments, permettant une évaluation rapide et relativement précise des énergies de liaison entre protéines et ligands. Son utilisation continue d'évoluer avec des améliorations méthodologiques visant à renforcer sa fiabilité et sa précision dans divers contextes biomoléculaires. En plus, en intégrant ces critères dans l'évaluation de la toxicité avec MM/GBSA, il est possible d'obtenir une estimation plus précise du potentiel toxique des molécules. Cette approche permet non seulement d'analyser les interactions au niveau atomique, mais aussi d'anticiper les effets néfastes potentiels sur la santé humaine et l'environnement (Wang et al., 2019 ; Genheden & Ryde, 2015).

Lors de notre étude, la méthode MM-GBSA a été utilisée pour calculer l'énergie libre de liaison des quatre ligands sélectionnés avec le *SARS-CoV-2* Mpro et le RBD.

Le tableau 4 contient différents paramètres énergétiques, notamment l'énergie de van der Waals (ΔG_{vdw}), l'énergie électrostatique (ΔG_{ele}), l'énergie de solvation (ΔG_{sol}) et l'énergie libre de liaison (ΔG_{bind}).

Tableau 4 : Détails de l'énergie libre de liaison du complexe 3CLpro et RBD du *SARS-CoV-2* avec le ligand sélectionné.

Energy Parameter (kcal/mol)	SARS-CoV-2 Mpro				SARS-CoV-2 RBD			
	3,5-Dicaffeoylquinic acid	3,4,5-Tricaffeoylquinic acid	Isorhamnetin-3-O- glucoside	Rubescensin A	3,5-Dicaffeoylquinic acid	3,4,5-Tricaffeoylquinic acid	Isorhamnetin-3-O- glucoside	Rubescensin A
ΔE_{bind}	-37.51	-48.71	-45.26	-37.71	-37.51	-48.71	-29.90	-27.97
ΔE_{vdw}	-17.10	-23.73	-31.84	-23.35	-17.10	-23.73	-21.86	-14.47
ΔE_{em}	40.62	53.06	47.71	34.70	40.62	53.06	40.25	25.13
ΔE_{SA}	-4.67	-5.91	-5.25	-3.87	-4.67	-5.91	-3.95	-3.01
ΔE_{polar}	-58.31	-76.47	-80.44	-64.42	-58.31	-76.47	-53.71	-43.96
ΔE_{el}	35.95	47.15	42.45	30.83	35.95	47.15	36.29	22.12
ΔE_{solv}	-22.35	-29.32	-37.98	-33.59	-22.35	-29.32	-17.41	-21.84

Les valeurs négatives de ΔG_{gas} et les valeurs positives de ΔG_{solv} suggèrent des contributions énergétiques favorables et défavorables à l'énergie libre de liaison globale, respectivement. Pour le complexe Mpro du *SARS-CoV-2*, les faibles valeurs d'énergie libre de liaison étaient de -29,3253, -37,9898 et -33,5904 kcal/mol pour l'acide 3,4,5-tricaffeoylquinique, l'isorhamnetin-3-O-glucoside et la rubescensine A, respectivement. Parmi ces inhibiteurs, l'isorhamnetin-3-O-glucoside avait la valeur ΔG_{bind} la plus négative, indiquant une interaction énergétiquement plus favorable avec la protéine cible.

L'interaction énergétiquement plus favorable entre une molécule et sa protéine cible est essentielle pour la conception de médicaments efficaces. L'énergie d'interaction entre le ligand et la protéine est un indicateur clé de la stabilité du complexe. Ces interactions doivent être maximisées pour obtenir une énergie libre de liaison négative, indiquant une interaction favorable (Desaphy, 2013). La solvation joue un rôle crucial dans l'évaluation des interactions. Les modèles comme MM/GBSA estiment l'énergie de solvation, ce qui permet d'obtenir une évaluation plus précise des interactions dans un environnement biologique (Sawmynaden, 2020).

La flexibilité des protéines et des ligands influence également la sélectivité et l'affinité. Les changements conformationnels qui se produisent lors de la liaison peuvent améliorer la complémentarité entre le ligand et le site actif de la protéine, augmentant ainsi les interactions favorables (Desaphy, 2013). L'identification des résidus clés dans le site actif qui contribuent à l'énergie d'interaction est essentielle. Des études montrent que certains résidus stabilisent le

complexe par des interactions spécifiques, ce qui peut être exploité pour concevoir des ligands plus sélectifs et efficaces (Desaphy, 2013).

Le RBD (receptor-binding domain) du *SARS-CoV-2* est une région clé de la protéine spike (S) qui joue un rôle crucial dans l'infection des cellules hôtes. Le RBD présente une structure composée d'une feuille β antiparallèle et de plusieurs hélices, avec un motif de liaison au récepteur qui est essentiel pour l'interaction avec ACE2.

Cette structure a été déterminée par cristallographie aux rayons X, révélant des résidus spécifiques impliqués dans la liaison (Lan et al., 2020). Bien que le RBD du *SARS-CoV-2* partage des similitudes avec celui du SARS-CoV, certaines variations dans les résidus peuvent influencer l'affinité et la spécificité de la liaison (Shin et al., 2021 ; Lan et al., 2020).

Pour le RBD du *SARS-CoV-2*, les inhibiteurs les plus actifs étaient l'acide 3,5-dicaféoylquinique, l'acide 3,4,5-tricaféoylquinique et la rubescensine A, avec des valeurs ΔG_{bind} de - 22,3596, -29,3253 et -21,8425 kcal/mol, respectivement. Par conséquent, l'acide 3,4,5-tricaféoylquinique avait la plus grande valeur d'énergie libre de liaison négative pour les deux protéines cibles, indiquant qu'il pourrait être le composé le plus favorable et le plus significatif sur le plan énergétique pour les études expérimentales visant à confirmer son activité contre le *SARS-CoV-2*.

Ces résultats sont en accord avec les résultats de la dynamique moléculaire, car les composés d'acide 3,4,5-tricaféoylquinique et d'isorhamnétine-3-Oglucoside, qui présentaient les énergies libres de liaison les plus favorables, présentaient également les valeurs RMSD les plus faibles.

Conclusion

4. Conclusion

Le potentiel thérapeutique des plantes médicinales algériennes a été exploré à travers l'étude de leurs interactions avec le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine spike (S) et Mpro du *SARS-CoV-2* via des études de docking moléculaire, de simulation dynamique et d'ADMET de 69 composés. Les résultats obtenus offrent des perspectives prometteuses pour l'utilisation de ces composés dans le développement potentiel de médicaments contre le *SARS-CoV-2*.

Les analyses du doking moléculaire ont révélé des interactions significatives au niveau des résidus d'acides aminés, soulignant la spécificité de la liaison entre les composés actifs des plantes et les sites cibles des protéines virales. Ces observations concordent avec les résultats de la littérature, renforçant la validité des prédictions de notre étude. La simulation dynamique a facilité la compréhension des mouvements et des fluctuations des complexes ligand-protéine au fil du temps, offrant des informations cruciales sur leur stabilité et leur comportement dynamique.

Ces données complémentaires améliorent notre compréhension des interactions moléculaires et contribuent à la rationalisation des résultats expérimentaux. L'étude ADMET a fourni des informations essentielles sur la pharmacocinétique et la toxicité potentielle des composés. Les résultats indiquent des profils ADMET favorables pour plusieurs composés, renforçant leur potentiel d'application clinique. La toxicité des médicaments est un domaine complexe qui nécessite une évaluation rigoureuse pour minimiser les risques pour les patients. Comprendre les mécanismes sous-jacents, les facteurs influents et les types d'effets indésirables est essentiel pour garantir une utilisation sûre et efficace des traitements médicaux. Cependant, les considérations de toxicité doivent être prises en compte dans le processus de développement.

Artemisia campestris possède un riche potentiel en tant que source de composés bioactifs avec des applications variées en médecine. Sa composition chimique variée et ses propriétés biologiques prometteuses en font un sujet d'étude intéressant pour le développement de nouvelles thérapies et produits naturels. Des recherches supplémentaires pourraient approfondir notre compréhension de ses mécanismes d'action et optimiser son utilisation dans divers domaines.

Cette étude met en évidence le riche potentiel d'*Artemisia campestris* pour lutter contre l'infection par le *SARS-CoV-2*. Les données générées par les simulations moléculaires et les

analyses ADMET fournissent une base solide pour la sélection et le développement ultérieur de composés prometteurs.

Néanmoins, des études expérimentales supplémentaires sont nécessaires pour valider ces prédictions *in silico* et guider le développement de médicaments efficaces pour le traitement de la COVID-19. Aussi, il est essentiel de continuer à surveiller l'évolution des variants du virus et d'adapter les stratégies thérapeutiques en conséquence. L'amélioration de l'accès aux traitements reste également un défi crucial à relever pour garantir une réponse globale et efficace. Ces recherches apportent une contribution significative à la quête mondiale de solutions thérapeutiques contre le *SARS-CoV-2*.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Abad, M. J., Bedoya, L. M., Apaza, L., & Bermejo, P. (2012). The *Artemisia* L. genus: a review of bioactive essential oils. *Molecules*, *17*(3), 2542-2566.

Abou Baker, D. H., Hassan, E. M., & El Gengaihi, S. (2023). An overview on medicinal plants used for combating coronavirus : Current potentials and challenges. *Journal of Agriculture and Food Research*, *13*, 100632.

Adelusi, T. I., Oyedele, A. Q. K., Boyenle, I. D., Ogunlana, A. T., Adeyemi, R. O., Ukachi, C. D., ... & Abdul-Hammed, M. (2022). Molecular modeling in drug discovery. *Informatics in Medicine Unlocked*, *29*, 100880.

Adem, Ş., Eyupoglu, V., Ibrahim, I. M., Sarfraz, I., Rasul, A., Ali, M., & Elfiky, A. A. (2022). Multidimensional in silico strategy for identification of natural polyphenols-based SARS-CoV-2 main protease (Mpro) inhibitors to unveil a hope against COVID-19. *Computers in biology and medicine*, *145*, 105452.

Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezeh, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., ... & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, *13*(1), 13398.

Ahmed, S. I., Jamil, S., Ismatullah, H., Hussain, R., Bibi, S., Khandaker, M. U., ... & Emran, T. B. (2023). A comprehensive perspective of traditional Arabic or Islamic medicinal plants as an adjuvant therapy against COVID-19. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *30*(3), 103561.

Allinger, N. L. (1991). Molecular mechanics. In *Theoretical and Computational Models for Organic Chemistry* (pp. 125-135). Dordrecht: Springer Netherlands.

Al-Snafi, A. E. (2015). The pharmacological importance of *Artemisia campestris*-A review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, *5*(2), 88-92.

Aminpour, M., Montemagno, C., & Tuszynski, J. A. (2019). An overview of molecular modeling for drug discovery with specific illustrative examples of applications. *Molecules*, *24*(9), 1693.

Amorim, V. M. D. F., Soares, E. P., Ferrari, A. S. D. A., Merighi, D. G. S., de Souza, R. F., Guzzo, C. R., & Souza, A. S. D. (2024). 3-Chymotrypsin-like Protease (3CLpro) of SARS-CoV-2: Validation as a Molecular Target, Proposal of a Novel Catalytic Mechanism, and Inhibitors in *Preclinical and Clinical Trials*. *Viruses*, *16*(6), 844.

Assamagan, K. A., Azote, S., Connell, S. H., Haliya, C. E., Mabote, T. S., Mwale, K. C., ... & Zimba, G. (2020). A study of COVID-19 data from African countries. *arXiv preprint arXiv:2007.10927*.

Ausaf Ali, S., Imtaiyaz Hassan, M., Islam, A., & Ahmad, F. (2014). A review of methods available to estimate solvent-accessible surface areas of soluble proteins in the folded and unfolded states. *Current Protein and Peptide Science*, *15*(5), 456-476.

Badraoui, R., Saoudi, M., Hamadou, W. S., Elkahoui, S., Siddiqui, A. J., Alam, J. M., ... & Ben-Nasr, H. (2022). Antiviral effects of artemisinin and its derivatives against SARS-CoV-2 main

protease: Computational evidences and interactions with ACE2 allelic variants. *Pharmaceuticals*, 15(2), 129.

Bagchi, A. (2023). Molecular Modeling Techniques and In-Silico Drug Discovery. In *Reverse Engineering of Regulatory Networks* (pp. 1-11). New York, NY: Springer US.

Baj, J., Karakuła-Juchnowicz, H., Teresiński, G., Buszewicz, G., Ciesielka, M., Sitarz, R., ... & Maciejewski, R. (2020). COVID-19: specific and non-specific clinical manifestations and symptoms: the current state of knowledge. *Journal of clinical medicine*, 9(6), 1753.

Basu, A., Sarkar, A., & Maulik, U. (2020). Molecular docking study of potential phytochemicals and their effects on the complex of SARS-CoV2 spike protein and human ACE2. *Scientific reports*, 10(1), 17699.

Beauchamp, D. E. N. I. S. (2003). Rythmes et excrétion rénale des médicaments. Chronopharmacologie, G Labrecque, M. Sirois-Labrecque. Les Presses de l'Université de Montréal, Montreal, 135-155.

Benita, F., Rebollar-Ruelas, L., & Gaytán-Alfaro, E. D. (2022). What have we learned about socioeconomic inequalities in the spread of COVID-19? A systematic review. *Sustainable cities and society*, 86, 104158.

Ben-Nasr, H., & Badraoui, R. (2022). Approach of utilizing *Artemisia herbs* to treat covid-19. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58, e20345.

Ben-Shabat, S., Yarmolinsky, L., Porat, D., & Dahan, A. (2020). Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. *Drug delivery and translational research*, 10, 354-367.

Bérézowski, V., Mysiorek, C., Kuntz, M., Pétrault, O., & Cecchelli, R. (2012). La barrière hémato-encéphalique lors de l'ischémie cérébrale: une cible thérapeutique. *Biologie aujourd'hui*, 206(3), 161-176.

Birgand, G., Kerneis, S., & Lucet, J. C. (2022). Modes de transmission du SARS-CoV-2: Que sait-on actuellement?. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*, 1(1), 2-12.

Bisht, D., Kumar, D., Kumar, D., Dua, K., & Chellappan, D. K. (2021). Phytochemistry and pharmacological activity of the genus *artemisia*. *Archives of Pharmacal Research*, 44(5), 439-474.

Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne*, 41(6), 375-389.

Bora, K. S., & Sharma, A. (2011). The genus *Artemisia*: a comprehensive review. *Pharmaceutical biology*, 49(1), 101-109.

Boufissiou, A., Abdalla, M., Sharaf, M., Al-Resayes, S. I., Imededdine, K., Alam, M., ... & Yousfi, M. (2022). In-silico investigation of phenolic compounds from leaves of *Phillyrea angustifolia* L. as a potential inhibitor against the SARS-CoV-2 main protease (Mpro PDB ID: 5R83) using a virtual screening method. *Journal of Saudi Chemical Society*, 26(3), 101473.

- Boukhalkhal, S., Gourine, N., Pinto, D. C., Silva, A. M., & Yousfi, M. (2020). UHPLC-DAD-ESI-MSn profiling variability of the phenolic constituents of *Artemisia campestris* L. populations growing in Algeria. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 23, 101483.
- Bourel, M., & Ardaillou, R. (2006). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 190(1), 9-23.
- Bryant, P., Kelkar, A., Guljas, A., Clementi, C., & Noé, F. (2024). Structure prediction of protein-ligand complexes from sequence information with Umol. *Nature Communications*, 15(1), 4536.
- Cao, C., Cai, Z., Xiao, X., Rao, J., Chen, J., Hu, N., ... & Xue, Y. (2021). The architecture of the SARS-CoV-2 RNA genome inside virion. *Nature communications*, 12(1), 3917.
- Carlson, H. A., Smith, R. D., Khazanov, N. A., Kirchoff, P. D., Dunbar Jr, J. B., & Benson, M. L. (2008). Differences between high-and low-affinity complexes of enzymes and nonenzymes. *Journal of medicinal chemistry*, 51(20), 6432-6441.
- Cavanagh, D. (1997). Nidovirales: a new order comprising Coronaviridae and Arteriviridae.
- Chizzola, R., & Gansinger, D. (2023). Chemical composition and antioxidant activity of *Artemisia argyi* essential oil and hydrolate. *Compounds*, 3(3), 521-531.
- Chu, A. M., Kwok, P. W., Chan, J. N., & So, M. K. (2024). COVID-19 Pandemic Risk Assessment: Systematic Review. *Risk Management and Healthcare Policy*, 903-925.
- Ciccotti, G., Dellago, C., Ferrario, M., Hernández, E. R., & Tuckerman, M. E. (2022). Molecular simulations: past, present, and future (a Topical Issue in EPJB). *The European Physical Journal B*, 95(1), 3.
- Dali-Ali, A., Derkaoui, D. K., Zina, M., & Oukebdane, A. (2023). Seroprevalence of COVID-19 in Oran: Cross-Sectional Study. *Microbiology Spectrum*, 11(4), e00876-23.
- De Vivo, M., Masetti, M., Bottegoni, G., & Cavalli, A. (2016). Role of molecular dynamics and related methods in drug discovery. *Journal of medicinal chemistry*, 59(9), 4035-4061.
- Desaphy, J. (2013). L'analyse structurale de complexes protéine/ligand et ses applications en chémogénomique (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).
- Dib, I., & El Alaoui-Faris, F. E. (2019). *Artemisia campestris* L.: review on taxonomical aspects, cytogeography, biological activities and bioactive compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1884-1906.
- Dib, I., Angenot, L., Miamou, A., Ziyyat, A., & Tits, M. (2017). *Artemisia campestris* L.: Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological review. *Journal of Herbal Medicine*, 7, 1-10.
- Douma, M., Boualy, B., Manaut, N., Hammal, R., Byadi, S., Lahlali, M., ... & Mallouk, S. (2021). Sulphated polysaccharides from seaweeds as potential entry inhibitors and vaccine adjuvants against SARS-CoV-2 RBD spike protein: a computational approach. *Journal of Taibah University for Science*, 15(1), 649-655.

- Ebadi, A., & Sahafizadeh, E. (2023). Comparing Time-Series Analysis Approaches Utilized in Research Papers to Forecast COVID-19 Cases in Africa: A Literature Review. *arXiv preprint arXiv:2310.03606*.
- Ertl, P., Rohde, B., & Selzer, P. (2000). Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *Journal of medicinal chemistry*, 43(20), 3714-3717.
- Ferreira, J. C., Fadl, S., Villanueva, A. J., & Rabeh, W. M. (2021). Catalytic dyad residues His41 and Cys145 impact the catalytic activity and overall conformational fold of the main SARS-CoV-2 protease 3-chymotrypsin-like protease. *Frontiers in chemistry*, 9, 692168.
- Fu, Y., Zhao, J., & Chen, Z. (2018). Insights into the molecular mechanisms of protein-ligand interactions by molecular docking and molecular dynamics simulation: a case of oligopeptide binding protein. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2018(1), 3502514.
- Fuchs, L. (2017). De historia stirpium commentarii insignes, maximis impensis et vigiliis elaborati, adiectis earundem vivis plusquam quingentis imaginibus nunquam antea, ad naturae imitationem artificiosius effectis et expressis, Leonharto Fuchsio,... authore... in officina Isingriniana.
- Genheden, S., & Ryde, U. (2015). The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities. *Expert opinion on drug discovery*, 10(5), 449-461.
- González, M. A. (2011). Force fields and molecular dynamics simulations. *École thématique de la Société Française de la Neutronique*, 12, 169-200.
- Güner, H. R., Hasanoğlu, İ., & Aktaş, F. (2020). COVID-19: Prevention and control measures in community. *Turkish Journal of medical sciences*, 50(9), 571-577.
- Hadni, H., Fitri, A., Benjelloun, A. T., Benzakour, M., & Mcharfi, M. (2022). Evaluation of flavonoids as potential inhibitors of the SARS-CoV-2 main protease and spike RBD: Molecular docking, ADMET evaluation and molecular dynamics simulations. *Journal of the Indian Chemical Society*, 99(10), 100697.
- Hadni, H., Fitri, A., Touimi Benjelloun, A., Benzakour, M., Mcharfi, M., & Benbrahim, M. (2024). Identification of terpenoids as potential inhibitors of SARS-CoV-2 (main protease) and spike (RBD) via computer-aided drug design. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 42(15), 8145-8158.
- Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends in immunology*, 41(12), 1100-1115.
- Hasan, A., Biswas, P., Bondhon, T. A., Jannat, K., Paul, T. K., Paul, A. K., ... & Rahmatullah, M. (2022). Can *Artemisia herba-alba* be useful for managing COVID-19 and comorbidities?. *Molecules*, 27(2), 492.
- Hassan, H. M. A. (2015). A short history of the use of plants as medicines from ancient times. *Chimia*, 69(10), 622-622.
- He, Y., Wang, J., Li, F., & Shi, Y. (2020). Main clinical features of COVID-19 and potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS-CoV-2 infections. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1302.

- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181(2), 271-280.
- Hu, X., Zhou, Z., Li, F., Xiao, Y., Wang, Z., Xu, J., ... & Yu, R. (2021). The study of antiviral drugs targeting SARS-CoV-2 nucleocapsid and spike proteins through large-scale compound repurposing. *Heliyon*, 7(3).
- Huang, Y., Lau, S. K., Woo, P. C., & Yuen, K. Y. (2007). CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes. *Nucleic acids research*, 36(Database issue), D504.
- Huang, Y., Yang, C., Xu, X. F., Xu, W., & Liu, S. W. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(9), 1141-1149.
- Huguet-Torres, A., Castro-Sánchez, E., Capitán-Moyano, L., Sánchez-Rodríguez, C., Bannasar-Veny, M., & Yáñez, A. M. (2024). Personal protective measures and settings on the risk of SARS-COV-2 community transmission: a case–control study. *Frontiers in Public Health*, 11, 1327082.
- Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD: visual molecular dynamics. *Journal of molecular graphics*, 14(1), 33-38.
- Hussain, A. (2022). A phylogenetic perspective of antiviral species of the genus *Artemisia* (Asteraceae-Anthemideae): A proposal of anti SARS-CoV-2 (COVID-19) candidate taxa. *Journal of Herbal Medicine*, 36, 100601.
- Hussein, R. K., & Elkhair, H. M. (2021). Molecular docking identification for the efficacy of some zinc complexes with chloroquine and hydroxychloroquine against main protease of COVID-19. *Journal of Molecular Structure*, 1231, 129979.
- Im, W., Seefeld, S., & Roux, B. (2000). A grand canonical Monte Carlo–Brownian dynamics algorithm for simulating ion channels. *Biophysical Journal*, 79(2), 788-801.
- Iqbal, S., Younas, U., Chan, K. W., Zia-Ul-Haq, M., & Ismail, M. (2012). Chemical composition of *Artemisia annua* L. leaves and antioxidant potential of extracts as a function of extraction solvents. *Molecules*, 17(5), 6020-6032.
- Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature reviews Molecular cell biology*, 23(1), 3-20.
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., ... & Yang, H. (2020). Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289-293.
- Jo, S., Signorile, L., Kim, S., Kim, M. S., Huertas, O., Insa, R., ... & Shin, D. H. (2022). A study of drug repurposing to identify SARS-CoV-2 main protease (3CLpro) inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12), 6468.
- Johnson, T. O., Adegboyega, A. E., Ojo, O. A., Yusuf, A. J., Iwaloye, O., Ugwah-Oguejiofor, C. J., ... & Conte-Junior, C. A. (2022). A computational approach to elucidate the interactions of chemicals from *Artemisia annua* targeted toward SARS-CoV-2 main protease inhibition for COVID-19 treatment. *Frontiers in medicine*, 9, 907583.

- Kale, L. V., Bhatele, A., Bohm, E. J., Phillips, J. C., & Padua, D. (2011). NAMD (NANoscale Molecular Dynamics).
- Khelef, A. E., Hadni, H., Gouzi, H., & Grama, B. S. (2024). *Artemisia campestris* L. as a Promising Source of Potential Antiviral Drugs for SARS-CoV-2: Docking and Dynamic Simulation Studies. *Scientific African*, e02445.
- Klein, R. (2023). Définition de critères moléculaires simples, robustes et industrialisables pour prédire la perception olfactive et sa composante hédonique à travers différentes cultures (Doctoral dissertation, Université Paris sciences et lettres).
- Kozlíková, B., Krone, M., Falk, M., Lindow, N., Baaden, M., Baum, D., ... & Hege, H. C. (2017, December). Visualization of biomolecular structures: State of the art revisited. In *Computer Graphics Forum* (Vol. 36, No. 8, pp. 178-204).
- Krishnamurti, C., & Rao, S. C. (2016). The isolation of morphine by Serturmer. *Indian journal of anaesthesia*, 60(11), 861-862.
- Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., ... & Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *nature*, 581(7807), 215-220.
- Li, F., Li, W., Farzan, M., & Harrison, S. C. (2005). Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*, 309(5742), 1864-1868.
- Lin, F. Y., & MacKerell, A. D. (2019). Force fields for small molecules. *Biomolecular simulations: Methods and protocols*, 21-54.
- Lipinski, C. A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 44(1), 235-249.
- Maiorov, V. N., & Crippen, G. M. (1994). Significance of root-mean-square deviation in comparing three-dimensional structures of globular proteins. *Journal of molecular biology*, 235(2), 625-634.
- Majewski, M., Ruiz-Carmona, S., & Barril, X. (2019). An investigation of structural stability in protein-ligand complexes reveals the balance between order and disorder. *Communications Chemistry*, 2(1), 110.
- Mamedov, T., Yuksel, D., Gurbuzaslan, I., Gulec, B., Mammadova, G., Ozdarendeli, A., ... & Hasanova, G. (2023). SARS-CoV-2 spike protein S1 subunit induces potent neutralizing responses in mice and is effective against Delta and Omicron variants. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1290042.
- Mark, P., & Nilsson, L. (2001). Structure and dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E water models at 298 K. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(43), 9954-9960.
- Marty, L., Ligozat, F., & Venturini, P. (2023). Structuration des situations didactiques et continuités dans la dynamique de construction des savoirs en sciences. *Éducation & didactique*, 49-70.

- Mathieu, F., Napoli, M. H., Frossard, H., & Archimbaud, M. (1990). Approche méthodologique pour l'étude de la toxicité des produits de décontamination radioactive utilisés dans les centres nucléaires de Marcoule et de La Hague. *Radioprotection*, 25(3), 235-249.
- Mehraeen, E., Salehi, M. A., Behnezhad, F., Moghaddam, H. R., & SeyedAlinaghi, S. (2021). Transmission modes of COVID-19: a systematic review. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*, 21(6), 27-34.
- Meyerowitz, E. A., & Richterman, A. (2022). SARS-CoV-2 transmission and prevention in the era of the Delta variant. *Infectious Disease Clinics*, 36(2), 267-293.
- Mingaleeva, R. N., Nigmatulina, N. A., Sharafetdinova, L. M., Romozanova, A. M., Gabdoulkhalikova, A. G., Filina, Y. V., ... & Miftakhova, R. R. (2022). Biology of the SARS-CoV-2 Coronavirus. *Biochemistry (Moscow)*, 87(12), 1662-1678.
- Mishra, D., Maurya, R. R., Kumar, K., Munjal, N. S., Bahadur, V., Sharma, S., ... & Bahadur, I. (2021). Structurally modified compounds of hydroxychloroquine, remdesivir and tetrahydrocannabinol against main protease of SARS-CoV-2, a possible hope for COVID-19: Docking and molecular dynamics simulation studies. *Journal of Molecular Liquids*, 335, 116185.
- Mohamed, K., Amina, M. S., El Mouaz, M. B., Zihad, B., & Wafa, R. (2021). The impact of the coronavirus pandemic on the household waste flow during the containment period. *Environmental Analysis, Health and Toxicology*, 36(2).
- Mohanty, M., & Mohanty, P. S. (2023). Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 154(7), 683-707.
- Monto, A. S., Cowling, B. J., & Peiris, J. M. (2014). Coronaviruses. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*, 199-223.
- Morand, A., & Fabre, A. (2021). Le SARS-CoV-2: un coronavirus comme les autres?. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 4(4), 289.
- Mortelmans, K., & Zeiger, E. (2000). The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*, 455(1-2), 29-60.
- Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., ... & Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(10), 165878.
- Nigam, M., Atanassova, M., Mishra, A. P., Pezzani, R., Devkota, H. P., Plygun, S., ... & Sharifi-Rad, J. (2019). Bioactive compounds and health benefits of *Artemisia* species. *Natural product communications*, 14(7), 1934578X19850354.
- Onodera, K., Satou, K., & Hirota, H. (2007). Evaluations of molecular docking programs for virtual screening. *Journal of chemical information and modeling*, 47(4), 1609-1618.
- Palmer, G. (1975). Shuswap Indian ethnobotany. *Syesis*, 8, 29-81.
- Paquet, E., & Viktor, H. L. (2018). Computational methods for ab initio molecular dynamics. *Advances in Chemistry*, 2018(1), 9839641.

- Perera, W. P. R. T., Liyanage, J. A., Dissanayake, K. G. C., Gunathilaka, H., Weerakoon, W. M. T. D. N., Wanigasekara, D. N., ... & Perera, B. T. (2021). Antiviral potential of selected medicinal herbs and their isolated natural products. *BioMed research international*, 2021(1), 7872406.
- Petrovska, B. B. (2012). Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy reviews*, 6(11), 1.
- Phillips, J. C., Hardy, D. J., Maia, J. D., Stone, J. E., Ribeiro, J. V., Bernardi, R. C., ... & Tajkhorshid, E. (2020). Scalable molecular dynamics on CPU and GPU architectures with NAMD. *The Journal of chemical physics*, 153(4).
- Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9), 4066-4072.
- Pizzato, M., Baraldi, C., Boscato Sopetto, G., Finozzi, D., Gentile, C., Gentile, M. D., ... & Volpini, L. (2022). SARS-CoV-2 and the host cell: a tale of interactions. *Frontiers in Virology*, 1, 815388.
- Poillot, C., & De Waard, M. (2011). Administration de molécules actives dans les cellules-Le potentiel des peptides de pénétration cellulaire. *médecine/sciences*, 27(5), 527-534.
- Polo, G., Soler-Tovar, D., Jimenez, L. V., Benavides-Ortiz, E., & Acosta, C. M. (2022). SARS-CoV-2 transmission dynamics in the urban-rural interface. *Public Health*, 206, 1-4.
- Prasanna, S., & Doerksen, R. J. (2009). Topological polar surface area: a useful descriptor in 2D-QSAR. *Current medicinal chemistry*, 16(1), 21-41.
- Premkumar, L., Segovia-Chumbez, B., Jadi, R., Martinez, D. R., Raut, R., Markmann, A. J., ... & de Silva, A. M. (2020). The receptor-binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. *Science immunology*, 5(48), eabc8413.
- Prydz, K., & Saraste, J. (2022). The life cycle and enigmatic egress of coronaviruses. *Molecular microbiology*, 117(6), 1308-1316.
- Radulescu, A., & Cavanagh, K. (2003). Management strategies in a SEIR model of COVID 19 community spread. 2020. *Preprint arXiv*.
- Raghav, P. K., Mann, Z., Ahluwalia, S. K., & Rajalingam, R. (2023). Potential treatments of COVID-19: Drug repurposing and therapeutic interventions. *Journal of pharmacological sciences*, 152(1), 1-21.
- Rastelli, G., Rio, A. D., Degliesposti, G., & Sgobba, M. (2010). Fast and accurate predictions of binding free energies using MM-PBSA and MM-GBSA. *Journal of computational chemistry*, 31(4), 797-810.
- Refaey, R. H., El-Ashrey, M. K., & Nissan, Y. M. (2021). Repurposing of renin inhibitors as SARS-COV-2 main protease inhibitors: A computational study. *Virology*, 554, 48-54.

- Rhodin, M. H., Reyes, A. C., Balakrishnan, A., Bisht, N., Kelly, N. M., Gibbons, J. S., ... & Or, Y. S. (2024). The small molecule inhibitor of SARS-CoV-2 3CLpro EDP-235 prevents viral replication and transmission in vivo. *Nature Communications*, 15(1), 6503.
- Ricci, D., Etna, M. P., Rizzo, F., Sandini, S., Severa, M., & Coccia, E. M. (2021). Innate immune response to SARS-CoV-2 infection: From cells to soluble mediators. *International journal of molecular sciences*, 22(13), 7017.
- Rocha, M. I., Gonçalves, M. J., Cavaleiro, C., Cruz, M. T., Pereira, C., Moreira, P., ... & Figueirinha, A. (2021). Chemical characterization and bioactive potential of *Artemisia campestris* L. subsp. *maritima* (DC) Arcang. essential oil and hydrodistillation residual water. *Journal of Ethnopharmacology*, 276, 114146.
- Salmerón-Manzano, E., Garrido-Cardenas, J. A., & Manzano-Agugliaro, F. (2020). Worldwide research trends on medicinal plants. *International journal of environmental research and public health*, 17(10), 3376.
- Saunders, N., & Schwartz, O. (2024). TMPRSS2 est le récepteur cellulaire du coronavirus saisonnier HKU1. *médecine/sciences*, 40(4), 335-337.
- Sawmynaden, J. (2020). Conception de peptide cyclique et étude de l'interaction protéine-protéine par des méthodes d'échantillonnage accélérée (Doctoral dissertation, Sorbonne Université).
- Schroeder, J. T., & Bieneman, A. P. (2022). The S1 subunit of the SARS-CoV-2 spike protein activates human monocytes to produce cytokines linked to COVID-19: relevance to galectin-3. *Frontiers in immunology*, 13, 831763.
- Sepay, N., Sepay, N., Al Hoque, A., Mondal, R., Halder, U. C., & Muddassir, M. (2020). In silico fight against novel coronavirus by finding chromone derivatives as inhibitor of coronavirus main proteases enzyme. *Structural Chemistry*, 31, 1831-1840.
- Shanaida, M., Korablova, O., Rakhmetov, D., Sydor, B., Shanaida, V., & Hudz, N. (2024). Chromatographic Profiles of Polyphenols in the Herbs of *Artemisia campestris* L. and *Artemisia ludoviciana* Nutt. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 17(3), 1461-1469.
- Sharifi-Rad, J., Herrera-Bravo, J., Semwal, P., Painuli, S., Badoni, H., Ezzat, S. M., ... & Cho, W. C. (2022). *Artemisia* spp.: an update on its chemical composition, pharmacological and toxicological profiles. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022(1), 5628601.
- Shin, H. J., Ku, K. B., Kim, H. S., Moon, H. W., Jeong, G. U., Hwang, I., ... & Kim, C. (2021). Receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike protein efficiently inhibits SARS-CoV-2 infection and attachment to mouse lung. *International Journal of Biological Sciences*, 17(14), 3786.
- Shin, H. J., Ku, K. B., Kim, H. S., Moon, H. W., Jeong, G. U., Hwang, I., ... & Kim, C. (2021). Receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike protein efficiently inhibits SARS-CoV-2 infection and attachment to mouse lung. *International Journal of Biological Sciences*, 17(14), 3786.
- Singh, T. U., Parida, S., Lingaraju, M. C., Kesavan, M., Kumar, D., & Singh, R. K. (2020). Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacological reports*, 72, 1479-1508.

- Sloots, T. P., McErlean, P., Speicher, D. J., Arden, K. E., Nissen, M. D., & Mackay, I. M. (2006). Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *Journal of clinical virology*, 35(1), 99-102.
- Soudani, W., Zaki, H., Alaqarbeh, M., ELMchichi, L., Bouachrine, M., & Hadjadj-Aoul, F. Z. (2023). Discover the medication potential of algerian medicinal plants against sars-Cov-2 main protease (mp_{ro}): molecular docking, molecular dynamic simulation, and ADMET Analysis. *Chemistry Africa*, 6(6), 2879-2895.
- Spreco, A., Andersson, C., Sjö Dahl, R., & Timpka, T. (2023). Concordance between COVID-19 mortality statistics derived from clinical audit and death certificates in Östergötland County, Sweden. *Public Health*, 221, 46-49.
- Srivastava, R., Singh, N., Kanda, T., Yadav, S., Yadav, S., Choudhary, P., & Atri, N. (2023). Promising role of Vitamin D and plant metabolites against COVID-19: *Clinical trials review*. Heliyon.
- Tai, W., He, L., Zhang, X., Pu, J., Voronin, D., Jiang, S., ... & Du, L. (2020). Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular & molecular immunology*, 17(6), 613-620.
- Taylor, M., & Ho, J. (2023). MM/GBSA prediction of relative binding affinities of carbonic anhydrase inhibitors: effect of atomic charges and comparison with Autodock4Zn. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 37(4), 167-182.
- Ticona, L. A., Bermejo, P., Guerra, J. A., Abad, M. J., Beltran, M., Lázaro, R. M., ... & Bedoya, L. M. (2020). Ethanolic extract of *Artemisia campestris* subsp. *glutinosa* (Besser) Batt. inhibits HIV-1 replication in vitro through the activity of terpenes and flavonoids on viral entry and NF-κB pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 263, 113163.
- Torres, P. H., Sodero, A. C., Jofily, P., & Silva-Jr, F. P. (2019). Key topics in molecular docking for drug design. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4574.
- Trifan, A., Czerwińska, M. E., Mardari, C., Zengin, G., Sinan, K. I., Korona-Glowniak, I., ... & Luca, S. V. (2022). Exploring the *Artemisia* genus: An insight into the phytochemical and multi-biological potential of *A. campestris* subsp. *lednicensis* (Spreng.) Greuter & Raab-Straube. *Plants*, 11(21), 2874.
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 155-170.
- Vallès, J., Garcia, S., Hidalgo, O., Martín, J., Pellicer, J., Sanz, M., & Garnatje, T. (2011). Biology, genome evolution, biotechnological issues and research including applied perspectives in *Artemisia* (Asteraceae). *Advances in botanical research*, 60, 349-419.
- Vanommeslaeghe, K., & Guvench, O. (2014). Molecular mechanics. *Current pharmaceutical design*, 20(20), 3281-3292.
- Vanommeslaeghe, K., & Guvench, O. (2014). Molecular mechanics. *Current pharmaceutical design*, 20(20), 3281-3292.

- Vasighi, M., Romanova, J., & Nedyalkova, M. (2022). A multilevel approach for screening natural compounds as an antiviral agent for COVID-19. *Computational biology and chemistry*, 98, 107694.
- Vilar, S., Chakrabarti, M., & Costanzi, S. (2010). Prediction of passive blood–brain partitioning: straightforward and effective classification models based on in silico derived physicochemical descriptors. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 28(8), 899-903.
- Vlachas, P. R., Arampatzis, G., Uhler, C., & Koumoutsakos, P. (2022). Multiscale simulations of complex systems by learning their effective dynamics. *Nature Machine Intelligence*, 4(4), 359-366.
- Wang, M. Y., Zhao, R., Gao, L. J., Gao, X. F., Wang, D. P., & Cao, J. M. (2020). SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 587269.
- Weiss, S. R. (2020). Forty years with coronaviruses. *Journal of Experimental Medicine*, 217(5).
- Wu, L., Zhou, L., Mo, M., Liu, T., Wu, C., Gong, C., ... & Xu, Z. (2022). SARS-CoV-2 Omicron RBD shows weaker binding affinity than the currently dominant Delta variant to human ACE2. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 8.
- Yasir, M., Lankala, C. R., Kalyankar, P., Ishak, A., Mekhail, M., Sestacovschi, C., & Kima, E. (2023). An Updated Systematic Review on Remdesivir's Safety and Efficacy in Patients Afflicted With COVID-19. *Cureus*, 15(8).
- Yuan, M., Wu, N. C., Zhu, X., Lee, C. C. D., So, R. T., Lv, H., ... & Wilson, I. A. (2020). A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science*, 368(6491), 630-633.
- Zahnit, W., Smara, O., Bechki, L., Bensouici, C., Messaoudi, M., Benchikha, N., ... & Simal-Gandara, J. (2022). Phytochemical profiling, mineral elements, and biological activities of *Artemisia campestris* L. grown in Algeria. *Horticulturae*, 8(10), 914.
- Zahnit, W., Smara, O., Bechki, L., Bensouici, C., Messaoudi, M., Benchikha, N., ... & Simal-Gandara, J. (2022). Phytochemical profiling, mineral elements, and biological activities of *Artemisia campestris* L. grown in Algeria. *Horticulturae*, 8(10), 914.
- Zhang, Q., Xiang, R., Huo, S., Zhou, Y., Jiang, S., Wang, Q., & Yu, F. (2021). Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 233.
- Zhu, W., Xu, M., Chen, C. Z., Guo, H., Shen, M., Hu, X., ... & Zheng, W. (2020). Identification of SARS-CoV-2 3CL protease inhibitors by a quantitative high-throughput screening. *ACS pharmacology & translational science*, 3(5), 1008-1016.
- Zhu, Y., Feng, F., Hu, G., Wang, Y., Yu, Y., Zhu, Y., ... & Zhang, R. (2020). The S1/S2 boundary of SARS-CoV-2 spike protein modulates cell entry pathways and transmission. *BioRxiv*, 2020-08.

Tableau : Valeurs d'énergie de liaison et valeurs de Ki après l'amarrage des composés d'*Artemisia campestris* avec 3CLpro et RBD.

PubChem CID	Ligands	Binding Energy (kcal/mol)		K _i (nM)	
		3CLpro	RBD	3CLpro	RBD
5280805	Rutin	-16.06	-12.46	0.005	1.642
5280704	Apigenin 7-O-glucoside	-12.49	-10.24	1.564	60.332
5280804	isoquercetin	-12.24	-10.94	2.347	19.366
22125740	5,8,4'-Trihydroxy-7-methoxyflavone	-12.01	-10.09	3.409	76.967
5274585	Quercetin-3-O-glucuronide	-11.97	-10.67	3.638	30.018
3084407	Vicenin	-11.96	-10.08	3.697	78.226
10908130	Phloretin-C-hexoside	-11.87	-10.28	4.279	56.539
5318645	Isorhamnetin-3-O-glucoside	-11.81	-9.95	4.717	96.606
6474310	3,5-Dicaffeoylquinic acid	-11.40	-9.56	9.177	181.955
131750832	Apigenin 6-C-glucoside 8-C-arabinoside	-11.37	-10.10	9.635	75.727
5281780	4,5-Dicaffeoylquinic acid	-11.18	-10.65	13.117	31.009
131753173	1-Feruloyl-5-caffeoylquinic acid	-11.17	-10.45	13.331	42.904
5459168	Rubescensin A	-11.13	-9.65	14.226	157.222
6440783	3,4,5-Tricaffeoylquinic acid	-10.87	-10.19	21.696	65.433
5460350	3,4-Dihydroxyphenyl	-10.68	-9.94	29.535	98.187
5281691	Rhamnetin	-10.46	-8.45	42.213	1102.915
5280681	3-O-Methylquercetin	-10.33	-8.18	52.131	1709.617
10554540	Ethyl 3,4-dicaffeoylquininate	-10.64	-9.83	31.517	117.384
440735	Eriodictyol	-10.19	-8.98	65.433	466.529
26757	Selgin	-10.06	-7.55	80.808	4754.055
5280445	Luteolin	-9.89	-8.37	106.489	1255.868
5281699	Tamarixetin	-9.88	-8.46	108.232	1085.155
5280633	5-O-Caffeoylquinic acid	-9.68	-8.53	149.748	968.590
5281680	Quercetagetin	-9.66	-9.64	154.690	159.795
122372695	Kumatakenin	-9.47	-7.57	210.580	4602.182

5319442	3,5,7,4'-Tetrahydroxy-3'-methoxyflavone	-9.42	-7.95	228.385	2483.444
5281678	Patuletin	-9.4	-8.38	235.922	1235.645
6474309	3,4-Dicaffeoylquinic acid	-9.31	-8.79	273.037	635.088
5281603	Axillarin	-9.28	-8.5	286.663	1016.930
9064	D(+)-Catechin	-9.28	-8.13	286.663	1854.172
5321010	Rubescensin B	-9.25	-9.02	300.969	437.198
10155076	3-O-Caffeoylquinic acid	-9.17	-8.47	342.708	1067.681
5317284	Eupafolin	-9.16	-8.44	348.317	1120.966
22125740	5,8,4-Trihydroxy-7-methoxyflavone	-9.04	-7.75	423.231	3436.049
5351234	5,7-Dihydroxy-3-4'-dimethoxyflavone	-8.99	-7.84	459.017	2968.979
5280443	Apigenin	-8.91	-7.49	522.674	5240.415
160237	Cirsiliol	-8.82	-7.56	604.899	4677.502
13604688	3,5-Dicaffeoylquinic acid	-8.78	-9.6	645.482	170.515
14136859	Ligstrosid	-8.78	-7.92	645.482	2607.385
5315263	Casticin	-8.77	-7.75	656.046	3436.049
86289426	Isoliquiritigenin	-8.76	-7.31	666.783	7018.918
5281628	Hispidulin	-8.65	-7.5	797.145	5156.030
439533	Taxifolin	-8.64	-7.97	810.191	2404.108
5379265	5,7-Dihydroxy-3-4'-5'-trimethoxyflavone	-8.64	-6.68	810.191	19518.015
5281678	CAtorin-5-methylether	-8.64	-6.45	810.191	28352.497
5379096	Jaceosidin	-8.59	-7.39	878.696	6164.079
5273755	Eupatilin	-8.59	-7.07	878.696	10362.775
44258045	5,7,3'-Trihydroxy-3-6-4'-5'-tetramethoxyflavone	-8.53	-6.68	968.590	19518.015
177696	Acerosin	-8.46	-7.43	1085.155	5776.532
188323	Cirsimaritin	-8.32	-7.45	1362.057	5591.994
5355888	2',5'-dihydroxy-4-methoxychalcone	-8.10	-7.27	1946.708	7489.816
5272653	5-Hydroxy. 3.7.3040-tetramethoxyflavone	-8.07	-7.08	2043.861	10195.906

97214	Eupatorin	-8.01	-7.25	2252.957	7736.983
5711223	4,2'-Dihydroxy-4'-methoxychalcone	-7.75	-6.73	3436.04	17996.349
131752147	3-Feruoyl-4-caffeoyl-quinic acid	-7.74	-7.45	3492.28	5591.994
3080750	Gardenin B	-7.65	-6.45	4041.67	28352.497
641785	Cardamonin	-7.62	-6.66	4243.38	20162.117
181132	Aromadendrin-7- methyl ether	-7.59	-6.86	4455.16	14572.405
73571	Sakuranetin	-7.18	-6.5	8668.08	26142.076
68071	Pinocembrin	-9.14	-7.28	359.81	7369.209
5280666	Chrysoeriol	-9.13	-7.72	365.70	3607.531
5280443	Diosmetin	-9.09	-7.95	390.23	2483.444
5281855	Ellagic acid	-9.31	-9.2	273.03	326.418
65575	Cedrol	-7.07	-8.15	10362.77	1794.938
1794427	Chlorogenic acid	-9.63	-8.31	162.41	1384.349
521927	Artemisenol	-7.50	-6.49	5156.03	26569.925
154102	Cardamomin	-7.39	-6.68	6164.07	19518.015
689043	Caffeic acid	-6.15	-6.13	46142.24	47664.954
445154	Trans-Resveratrol	-7.99	-6.36	2327.30	32812.81

Tableau : Propriétés de type médicamenteux et paramètres de toxicité ADMET des composés d'*Artemisia campestris*.

Compounds	Metabolism							Excretion	Toxicity
	Substrate			Inhibitor				Total Clearance	AMES toxicity
	CYP								
	2D6	3A4	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4		
	Categorical (Yes/No)							Numeric (Log ml/min/kg)	Categorical (Yes/No)
(+)_Cedrol	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	0.837	No
(+ou_)_Sakuranetin	No	No	Yes	Yes	No	No	No	0.174	No
1_Feruloyl_5_caffeoylquinic acid	No	No	No	No	No	No	No	0.066	No
2'_5'_dihydroxy_4_methoxychalcone	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	0.09	Yes
3,4-dihydroxyphenyl	No	No	No	No	No	No	No	0.355	No
3,5-dicaffeoylquinic acid	No	Yes	No	No	No	No	No	-0.044	No
3_4_5_Tricaffeoylquinic acid	No	Yes	No	No	No	No	No	-0.203	No
3_4_dicaffeoylquinic acid	No	Yes	No	No	No	No	No	-0.042	No
3_5_7_4'_tetrahydroxy_3'_methoxyflavone	No	No	Yes	No	No	No	No	0.467	No
3_5_Dicaffeoylquinic acid	No	Yes	No	No	No	No	No	-0.044	No
3_Feruloyl_4_caffeoyl_quinic acid	No	No	No	No	No	No	No	0.044	No
3_O_Caffeoylquinic acid	No	No	No	No	No	No	No	1.379	No
3_O_Methylquercetin	No	No	Yes	No	No	No	No	0.457	No
4,5-Dicaffeoylquinic acid	No	Yes	No	No	No	No	No	-0.042	No
4_2'_dihydroxy_4'_methoxychalcone	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	0.162	Yes

5, 8, 4 Trihydroxy-7-methoxyflavone	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No	0.557	No
5_7_3'_Trihydroxy_3_6_4'_5'_ tetramethoxyflavone_Conformer3D_CID_442 58045	No	No	No	No	No	No	No	1.495	No
5_7_dihydroxy_3_4'_5'_trimethoxyflavone =Conformer3D_CID_5379265	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	0.683	No
5_7_dihydroxy_3_4'_dimethoxyflavone	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	0.675	No
5_8_4'_Trihydroxy_7_methoxyflavone Conformer3D_CID_133612167	No	No	No	No	No	No	No	1.379	No
5_O_Caffeoylquinic acid	No	No	No	No	No	No	No	0.307	No
5-Hydroxy, 3,7,3040- tetramethoxyflavone	No	Yes	No	No	No	No	No	1.471	Yes
Acerosin	No	No	Yes	Yes	No	No	No	0.544	No
apigenin	No	No	Yes	Yes	No	No	No	0.566	No
Apigenin 6_C_glucoside 8_C_arabinoside= Conformer3D_CID_131750832	No	No	No	No	No	No	No	1.356	No
Apigenin 7_O_glucoside =Conformer3D_CID_44257792	No	No	No	No	No	No	No	1.302	No
Aromadendrin-7- methyl ether	No	No	No	No	No	No	No	1.308	No
artemisenol	No	No	No	No	No	No	No	1.27	No
Axillarin	No	No	No	No	No	No	No	1.398	No
caffeic acid	No	No	No	No	No	No	No	0.508	No
Cardamomin	No	No	No	No	No	No	No	1.446	Yes
Casticin	No	No	No	No	No	No	No	1.484	No
chlorogenic acid	No	No	No	No	No	No	No	0.307	No

Chrysoeriol	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	0.597	No	
Cirsiliol	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	0.518	No	
Cirsimaritin	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	0.587	No	
D(+)-Catechin	No	No	No	No	No	No	No	1.219	No	
Diosmetin	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	0.598	No	
Ellagic acid	No	No	Yes	No	No	No	No	0.537	No	
Eriodictyol	No	No	No	No	No	No	No	-0.013	No	
Ethyl 3,4-dicaffeoylquinat	No	No	No	No	No	No	No	1.282	No	
Eupafolin	No	No	Yes	No	No	No	No	0.463	No	
Eupatilin	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	0.649	No	
Eupatorin	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	0.639	No	
eupatorin_5_methylether	No	Yes	No	No	No	No	No	1.47	Yes	
Gardenin B	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	0.69	No	
Hispidulin	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	0.531	No	
Isoliquiritigenin	No	No	Yes	Yes	No	No	No	0.087	No	
Isoquercetin	No	No	No	No	No	No	No	0.394	No	
Isorhamnetin_3_O_glucoside	No	No	No	No	No	No	No	0.492	No	
Jaceosidin	No	No	Yes	No	Yes	No	No	0.571	No	
Kumatakenin	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	0.599	No	
Ligstrosid	No	No	No	No	No	No	No	1.428	No	No

Luteolin	No	No	Yes	No	Yes	No	No	0.495	No	No
Patuletin	No	No	Yes	No	No	No	No	0.39	No	
Phloretin-C-hexoside	No	No	No	No	No	No	No	1.631	No	
Pinocembrin	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	0.122	No	
Quercetagenin	No	No	Yes	No	No	No	No	0.307	No	
quercetin_3_O_glucuronide	No	No	No	No	No	No	No	0.434	No	
Rhamnetin	No	No	Yes	No	No	No	No	0.473	No	
Rubescensin A	No	No	No	No	No	No	No	0.58	No	
Rubescensin B	No	No	No	No	No	No	No	0.443	No	
Rutin	No	No	No	No	No	No	No	-0.369	No	
Selgin	No	No	No	No	No	No	No	1.316	No	
Tamarixetin	No	No	Yes	No	No	No	No	0.508	No	
Taxifolin	No	No	No	No	No	No	No	-0.078	No	
trans_resveratrol	No	No	No	No	No	No	No	1.438	No	
Vicenin	No	No	No	No	No	No	No	1.395	No	

Résumé :

Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (*SARS-CoV-2*) est considéré comme une menace pour la sécurité sanitaire mondiale. Depuis son apparition à Wuhan, en Chine, en décembre 2019, ce virus a rapidement gagné en propagation, infectant plus de 776 millions d'individus et engendrant plus de 7 millions de mortalités à travers le globe. En raison de sa propagation rapide, de son taux de mortalité élevé et de l'absence de traitement, il est important de trouver un médicament puissant contre le SRAS-CoV-2. Plusieurs recherches soulignent les caractéristiques antivirales de plusieurs plantes, indiquant qu'elles peuvent constituer des alternatives ou des suppléments efficaces aux traitements antiviraux traditionnels. *Artemisia campestris*, une plante aromatique largement utilisée dans la médecine traditionnelle, en particulier dans le sud de l'Algérie, est reconnue pour ses huiles essentielles et ses composés phénoliques et également une large gamme d'activités biologiques. À notre connaissance, aucune étude *in silico* sur l'inhibition des protéines RBD et 3CLpro par les substances phytochimiques de l'*Artemisia campestris* n'a été rapportée. Cette étude a sélectionné soixante-neuf composés de cette plante pour déterminer leurs interactions de liaison avec la protéase principale du *SARS-CoV-2* (Mpro) et le domaine de liaison au récepteur de la protéine spike (S-RBD), en utilisant des méthodes informatiques. La rutine, l'isoquercétine et la quercétine-3-O-glucuronide se sont révélées être les inhibiteurs les plus puissants de la Mpro et de la S-RBD, avec des scores de docking et des valeurs Ki allant de -16,06 à -10,67 Kcal/mol et de 0,005 à 30,01 nM, respectivement. L'évaluation des propriétés pharmacocinétiques ADMET et de la similarité des médicaments *in silico* a révélé que seuls l'acide 3,5-dicaffeoylquinique, l'acide 3-4-5-tricaffeoylquinique, l'isorhamnétine-3-O-glucoside et la rubescensine A pourraient être des médicaments plus efficaces contre le COVID-19. Les simulations de dynamique moléculaire (MD) (100 ns) et les calculs MM-GBSA ont confirmé la stabilité des complexes ligand-protéine par le biais d'interactions de liaison hydrogène avec des résidus cruciaux. L'analyse des paramètres structurels (RMSD, RMSF, liaisons H, Rg et SASA) indique que les composés de l'acide 3,4,5-tricaffeoylquinique et de la rubescensine A ont une bonne stabilité et une affinité de liaison significative avec les protéines Mpro et S-RBD. Dans l'ensemble, nos résultats confirment que l'*Artemisia campestris* est une source plausible de substances phytochimiques anti-SARS-COV-2 et suggèrent qu'elle peut jouer un rôle important dans cette activité.

Mots clés : COVID-19, *Artemisia campestris*, Produits phytochimiques, Inhibiteurs, Études *in silico*, Mpro, S-RBD.

الملخص

فيروس كورونا 2 المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة يُعتبر تهديدًا للأمن الصحي العالمي. منذ ظهوره في ووهان، الصين، في ديسمبر 2019، انتشر هذا الفيروس بسرعة، مما أدى إلى إصابة أكثر من 776 مليون شخص ووفاة أكثر من 7 ملايين حول العالم. نظرًا لسرعة انتشاره، وارتفاع معدل الوفيات، وغياب العلاج الفعّال، أصبح من الضروري إيجاد دواء قوي ضد هذا الفيروس تشير العديد من الأبحاث إلى الخصائص المضادة للفيروسات التي تتمتع بها عدة نباتات، مما يشير إلى إمكانية استخدامها كبديل أو مكملات فعالة للعلاجات المضادة للفيروسات التقليدية. يُعتبر نبات الشاي الحقل، وهو نبات عطري يُستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي، خاصة في الجنوب الجزائري، غنيًا بالزيوت الأساسية والمركبات الفينولية، كما يتميز بمجموعة واسعة من الأنشطة البيولوجية. وفقًا لبحوثنا، لم يتم التطرق عن أي دراسة عن طريق المحاكاة حول تثبيط البروتينات الأساسية (RBD و 3CLpro) الخاصة بفيروس كورونا 2 بواسطة المركبات الفعالة لنبات الشاي الحقل. تهدف هذه الدراسة إلى اختيار تسعة وستين مركبًا من هذا النبات لتحديد تفاعلات ارتباطها مع الإنزيم الرئيسي (3CLpro) أيضًا ومع الرابط للمستقبل (RBD) لـ فيروس كورونا 2، باستخدام الأساليب الحاسوبية. وقد أظهرت أن المركبات الفعالة **rutine, isoquercétine quercétine-3-O-glucuronide** أنها أقوى المثبطات للبروتينين **Mpro** و **RBD**، حيث تراوحت درجات الالتحام بين **-16.06** و **-10.67** كيلو كالوري/مول، وقيم ثابت التثبيط بين **0.005** و **30.01** نانو مول، على التوالي. كشفت التقييمات الحاسوبية لخصائص **ADMET** والتشابه الدوائي أن **3,5-dicaffeoylquinic acid, 3-4-5 tricaffeoylquinic acid, isorhamnetin-3-O-glucoside, rubescensin A** قد تكون أدوية أكثر فعالية ضد هذا المرض بـ فيروس كورونا كما أكدت عمليات محاكاة الديناميكيات الجزيئية (MD) لمدة 100 نانو ثانية وحسابات طاقة الارتباط **MM-GBSA** استقرار معقدات الربيط-البروتين من خلال تفاعلات الروابط الهيدروجينية مع الأحماض الأمينية الحيوية. أشارت تحليلات المعايير التركيبية (**RMSD, RMSF, RG, SASA** والروابط الهيدروجينية) إلى أن المركبات تتمتع باستقرار جيد وقدرة ارتباط كبيرة مع البروتينات الخاصة بفيروس كورونا 2. بشكل عام، تؤكد نتائجنا أن نبات الشاي الحقل مصدر واعد للمركبات المضادة لـ فيروس كورونا 2، مما يشير إلى أنه يمكن أن يلعب دورًا مهمًا في مكافحة هذا الفيروس.

الكلمات المفتاحية: فيروس كورونا 2، الشاي الحقل، تثبيط البروتينات، المركبات الفعالة، المحاكاة.

Abstract :

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (*SARS-CoV-2*) is considered a threat to global health security. Since first appearing in Wuhan, China, in December 2019, this virus has spread rapidly, infecting more than 776 million people and causing more than 7 million deaths across the globe. Due to its rapid spread, high mortality rate and lack of treatment, it is important to find a potent drug against *SARS-CoV-2*. A number of research studies have highlighted the antiviral characteristics of several plants, indicating that they may be effective alternatives or supplements to traditional antiviral treatments. *Artemisia campestris*, an aromatic plant widely used in traditional medicine, particularly in southern Algeria, is recognized for its essential oils and phenolic compounds, as well as a wide range of biological activities. To our knowledge, no *in silico* studies on the inhibition of RBD and 3CLpro proteins by *Artemisia campestris* have been reported. This study selected sixty-nine compounds from this plant to determine their binding interactions with the *SARS-CoV-2* main protease (Mpro) and spike protein receptor binding domain (S-RBD), using computational methods. Rutin, isoquercetin, and quercetin-3-O-glucuronide were found to be the most potent inhibitors of Mpro and S-RBD, with docking scores and K_i values ranging from -16.06 to -10.67 Kcal/mol and from 0.005 to 30.01 nM, respectively. ADMET pharmacokinetic properties and *in silico* drug similarity assessment revealed that only 3,5-dicaffeoylquinic acid, 3-4-5-tricaffeoylquinic acid, isorhamnetin-3-O-glucoside, and rubescensin A could be more effective drugs against COVID-19. Molecular dynamics (MD) simulations (100 ns) and MM-GBSA calculations confirmed the stability of ligand-protein complexes through hydrogen bonding interactions with crucial residues. Structural parameter analysis (RMSD, RMSF, H-bonds, Rg, and SASA) indicated that 3,4,5-tricaffeoylquinic acid and rubescensin A compounds have good stability and significant binding affinity with Mpro and S-RBD proteins. Overall, our results confirm that *Artemisia campestris* is a plausible source of anti-*SARS-COV-2* and suggest that it may play an important role in this activity.

Keywords : COVID-19, *Artemisia campestris*, Phytochemicals, Inhibitors, *In silico* studies, Mpro, S-RBD.