

**République algérienne démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**  
**Centre universitaire Nour Bachir, el bayadh**  
**Institut des sciences**  
**Département des sciences de la nature et de la vie**



**Mémoire de fin d'étude**

**En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologies microbiennes**

**INTITULE**

**Etude des propriétés antivirales de quelques  
plantes médicinales dans le monde:  
étude de synthèse**

**Présenté par:**

- **Melle. Rahali Oum Kaltoum**
- **Mme. Benaida Fatna**

**Soutenu le :    /    /2021**

**Devant le jury :**

<b>Pr. Boulenuar Noureddine</b>	<b>PROFESSUER</b>	<b>C. U .N.B d'El-Bayadh</b>	<b>Président</b>
<b>Dr. Mdjahed Houssin</b>	<b>M.C.A</b>	<b>C. U .N.B d'El-Bayadh</b>	<b>Examineur</b>
<b>Dr. Mme Mehdi Yamina</b>	<b>M.C.A</b>	<b>C. U .N.B d'El-Bayadh</b>	<b>Encadrante</b>

**Année universitaire : 2020-2021**

# Remerciements

*Nos remerciement s'adressent tout d'abord à DIEU, le tout puissant qui nous a tracé le chemin de nos vies et accordé la volonté et la patience nécessaire à la réalisation de ce mémoire. Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements et notre vive connaissance à notre promotrice **Dr. Mehdi Yamina** pour nous avoir encadré et dirigé ce travail et pour sa disponibilité, ses conseils et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer.*

*Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements aux membres de jury. Merci au*

*Président **Pr. Boulenouar Noureddine** d'avoir fait l'honneur de présider le jury.*

*Que l'Examineur **Dr. Mdjahed Houssin**, trouvent ici l'expression de nos plus hautes considérations et de notre sincère reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail.*

*Merci pour les remarques, suggestions et critiques que vous allez apporter, qui vont, sans doute, nous permettre d'enrichir le contenu de ce travail. Un grand merci s'adresse à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'achèvement de ce modeste travail.*

*Nous remercions tous nos enseignants qui nous ont suivis le long de nos études.*

*Veillez agréer l'expression de nos sentiments très respectueusement dévoués.*

# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail*

*à mes chers parents ;*

*à tous ceux qui aiment me voir réussir.*

أم كلثوم

# Dédicace

♥ *A mes parents père, que Dieu les protège.*

♥ *A mon époux que Dieu le protège.*

♥ *A mes enfants Mohammed et Insaf*

♥ *A mes frères et sœurs, en leurs souhaitant que*

*du bonheur*

*Je dédie ce modeste travail*

*Fatna*

## Listedesabréviations

**ADV** : Adénovirus

**CCM** : Chromatographie planaire (ou sur couche mince)

**CES** : Chromatographie d'exclusion stérique (chromatographie d'exclusion)

**CI<sub>50</sub>** : Concentration inhibitrice à 50%

**CI<sub>90</sub>** : Concentration inhibitrice à 90%

**CL /LC** : Chromatographie en phase liquide

**CL/MS-MS** : Chromatographie en phase liquide - spectrométrie de masse tandem

**CMV** : Cytomégalovirus

**CO<sub>2</sub>** : Dioxyde de Carbone

**CONV** : Composés organiques non volatiles

**COV** : Composés organiques volatiles

**CPG/GC** : Chromatographie en phase gazeuse

**DIC** : Extraction par Détente Instantanée Contrôlée

**EBV** : Virus Epstein-Barr (virus E-B ou)

**ESSAM** : Extraction sans solvant assistée par micro-ondes

**GC-IR** : Spectroscopie de chromatographie-infrarouge de gaz

**GC-MS** : Chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse

**HCMV** : Cytomégalovirus humain)

**HCV** : Virus de l'hépatite C

**HD** : Hydrodistillation

**HDAM** : Hydrodistillation assistée par micro-ondes

**HDV** : Virus delta ou virus de l'hépatite D

**HeLa** : Cellules Henrietta Lacks

**Hep-2 cellule** : Human epithelial cell line type 2

**HEV** : Virus de l'hépatite E

**HHV-6** : Herpès virus humain type 6

**HHV-8** : Herpès virus humain type 8

**HPLC** : Chromatographie liquide de haute performance

**HPV** : Papillomavirus humains

**HSV-1** : Herpès simplex virus type 1

**HSV-2** : Herpès simplex virus type 2

- HTLV** :Virus T-lymphotrope humain
- HV Simiæ** : Herpes virus simiæ
- LC-MS** :Spectrométrie liquide de la chromatographie-masse
- LOG 10** : logarithme 10
- MEKC/CEMC/MECC** :Chromatographie électrocinétique micellaire
- MTT** :Multi Tables Tournaments (test rapide de numération des cellules vivantes)
- MS** :Spectrométrie de masse
- MOEO** : *Melissa officinalis* essential oil
- RP-HPLC** :HPLC en phase inverse
- RT-PCR** : Retro-Transcriptase -Réaction en Chaîne par Polymérase.
- RVA** : Recombinant Virus Assay
- SDE** :Simultaneous Distillation Extraction
- SFC** :Chromatographie en phase supercritique
- SFE** :Extraction par fluide supercritique
- SRAS-CoV** :Syndrome respiratoire aigu sévère-corona virus
- TCID50** :Dose infectieuse de 50 % de culture tissulaire
- TTV** : Virus de l'hépatite G
- VHA/HAV**: Virus de l'hépatite A
- VHB /HBV**: Virus de l'hépatite B
- VIH**: Virus de l'immunodéficience humaine
- VRS** :Virus respiratoire syncytial
- VRS** : Virus respiratoire syncytial
- VZV** : Virus de la varicelle et du zona.

## Résumé

### Résumé

Les plantes médicinales produisent une variété de constituants bioactifs qui ont la capacité d'inhiber le cycle de réplication de divers types de virus comme le HSV, le virus de la grippe, les virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC). Partout dans le monde, les plantes médicinales agissent comme des composants importants pour soulager diverses maladies telles que les infections bactériennes, virales et autres. Le but de cette étude de synthèse est de faire la lumière sur quelques travaux qui ont été réalisés sur sept plantes médicinales (le cyprès, l'armoise, la mélisse, la lycoris, l'eucalyptus, les échinacées et la réglisse) afin de mettre en évidence leurs compositions phytochimiques et leur potentiel antiviral contre les maladies virales visées.

L'étude de synthèse a montré que des extraits de plantes comme *Echinacea Purpurea* se sont révélés actifs contre le virus de l'herpès simplex de type 1 et le coronavirus entérique. La glycyrrhizine, un composé important, trouvée dans *Glycyrrhiza glabra*, a une activité antivirale contre de nombreux virus tels que les infections par le VHB, le VHC, le VIH et le VHS. La lycorine isolée de *Lycoris radiata* a montré une forte activité anti-SARS-CoV. L'artémisinine dérivée de *Artemisia annua* a une activité anti-VHB et les composés phénoliques de la mélisse ont des activités antivirales puissantes contre les adénovirus, l'herpès simplex et l'influenza. Les huiles essentielles (ex : huile d'eucalyptus) et les monoterpènes comme l'isobornéol ont prouvé leurs activités antivirales contre le HSV-1 en inhibant la glycosylation des protéines virales. La catéchine (présente dans l'extrait de cyprès) inhibe le VHC. Ces résultats ouvrent davantage d'horizons d'investissement, et confortent les orientations des médecines alternatives fondées sur des preuves scientifiques.

**Mots clés :** Plantes médicinales, composition phytochimique, activité antivirale, étude de synthèse.

## ملخص

تنتج العلاجات العشبية مجموعة متنوعة من المكونات النشطة بيولوجيًا التي لديها القدرة على تثبيط أنواع مختلفة من الفيروسات مثل فيروس HSV وفيروس الأنفلونزا ' la grippe ' وفيروس التهاب الكبد B وC (HBV وHCV). تعمل العلاجات العشبية في جميع أنحاء العالم كمكونات مهمة في تخفيف الأمراض المختلفة مثل الالتهابات البكتيرية والفيروسية وغيرها. الهدف من هذه الدراسة لتركيبية هو إلقاء الضوء على بعض الأعمال التي تم إجراؤها على سبعة نباتات طبية ( le cyprès, l'armoise, la méliisse, la lycoris, l'eucalyptus, les échinacées et la réglisse) من أجل عرض تراكيبها الكيميائية النباتية وقدرتها المضادة للفيروسات. أظهرت دراسة المراجعة أن المستخلصات النباتية مثل *Echinacea Purpurea* وجد أنه افعالة ضد فيروس HSV من النوع الأول والفيروس التاجي المعوي. يحتوي Glycyrrhizin، وهو مركب مهم موجود في *Glycyrrhiza glabra*، على نشاط مضاد للفيروسات ضد العديد من الفيروسات مثل HBV وHCV وHIV وHSV. أظهر *La lycorine* المعزول من *Lycoris radiata* نشاطًا قويًا مضادًا لمرض SARS-CoV. مادة *L'artémisinine* المشتقة من *Artemisia annua* لها نشاط مضاد لفيروس التهاب الكبد B، وللمركبات الفينولية المليسة بالليموناً نشطة فعالة مضادة للفيروسات ضد الفيروسات الغدية والهربس البسيط والأنفلونزا. أثبتت الزيوت الأساسية (مثل زيت الأوكالبتوس) و *monoterpènes* مثل *l'isobornéol* أنشطتها المضادة للفيروسات ضد HSV-1 عن طريق تثبيط الارتباط بالجليكوزيل البروتينات الفيروسية. *La catéchine* (الموجود في مستخلص *cyprès*) يثبط التهاب الكبد الوبائي. هذه النتائج تفتح المزيد من آفاق الاستثمار، وتدعم توجهات الأدوية البديلة القائمة على الأدلة العلمية.

الكلمات المفتاحية: النباتات الطبية، التركيب الكيميائي النباتي، الفعالية المضادة للفيروسات، دراسة التركيب.

## Abstract

Herbal remedies produce a variety of bioactive constituents which have the ability to inhibit the replication cycle of various types of viruses such as HSV, influenza virus, hepatitis B and C viruses (HBV and HCV). All over the world, herbal remedies act as important components in relieving various illnesses such as bacterial, viral and other infections. The aim of this synthetic study is to shed light on some work that has been carried out on seven medicinal plants (cypress, mugwort, lemon balm, lycoris, eucalyptus, echinacea and licorice) in order to put demonstrate their phytochemical compositions and their antiviral potential against the targeted viral diseases. The synthetic study showed that plant extracts such as Echinacea Purpurea were found to be active against herpes simplex virus type 1 and enteric coronavirus. Glycyrrhizin, an important compound found in Glycyrrhiza glabra, has antiviral activity against many viruses such as HBV, HCV, HIV, and HSV infections. Lycorin isolated from Lycoris radiate showed strong anti-SARS-CoV activity. Artemisinin derived from Artemisia annua has anti-HBV activity, and lemon balm phenolic compounds have potent antiviral activities against adenoviruses, herpes simplex and influenza. Essential oils (eg eucalyptus oil) and monoterpenes such as isoborneol have proven their antiviral activities against HSV-1 by inhibiting the glycosylation of viral proteins. Catechin (found in cypress extract) inhibits HCV. These results open up more investment horizons, and support the orientations of alternative medicines based on scientific evidence.

Keywords: Medicinal plants, phytochemical composition, antiviral activity, synthesis study.

## ListedesFigures

<u>Figure 01</u> : Métabolites primaires	5
<u>Figure 02</u> : Métabolites secondaires	5
<u>Figure 03</u> : Cyprès ( <i>Cupressus sempervirens</i> )	8
<u>Figure 04</u> : Mélisse ( <i>Melissa Officinalis</i> )	9
<u>Figure 05</u> : Armoise ( <i>Artemisia annua</i> )	10
<u>Figure 06</u> : Réglisse ( <i>Glycyrrhiza glabra L.</i> )	11
<u>Figure 07</u> : Eucalyptus ( <i>Eucalyptus globulus</i> )	11
<u>Figure 08</u> : Echinacées ( <i>Echinacea Purpurea</i> )	12
<u>Figure 09</u> : Lycoris ( <i>Lycoris radiata</i> )	13
<u>Figure 10</u> : Quelques formes de virus	14
<u>Figure 11</u> : Etapes de multiplication d'une cellule par un virus	15
<u>Figure 12</u> : Voies de dissémination d'une infection virale	17
<u>Figure 13</u> : Structure d'un HSV	18
<u>Figure 14</u> : Virus d'hépatites virales	18
<u>Figure 15</u> : Structure de l'influenza	19
<u>Figure 16</u> : Schéma de l'extraction par entraînement à la vapeur	22
<u>Figure 17</u> : Extraction par hydrodiffusion	23
<u>Figure 18</u> : Extraction par hydrodistillation	24
<u>Figure 19</u> : Types d'extraction par solvants volatils	25
<u>Figure 20</u> : Schéma de l'extraction au Dioxyde de Carbone (CO <sub>2</sub> ) supercritique	26
<u>Figure 21</u> : Schéma de l'extraction par hydrodistillation Assistée par Micro-ondes (HDAM)	27
<u>Figure 22</u> : Schéma de l'extraction sans solvant assisté par micro-ondes (ESSAM)	28
<u>Figure 23</u> : Présentation schématique d'un réacteur DIC (Extraction par Détente Instantanée Contrôlée)	29
<u>Figure 24</u> : Extraction par Ultrason	30
<u>Figure 25</u> : Extracteur Soxhlet	31
<u>Figure 26</u> : Schéma d'un CPG	32
<u>Figure 27</u> : Principe de fonctionnement de L'HPLC	33
<u>Figure 28</u> : Schéma simplifié d'un couplage classique chromatographie-spectrométrie de masse GC-MS	34
<u>Figure 29</u> : Spectre De Masse Obtenu par CG-MS De L'acide Artemisinique Tr=12.4	35
<u>Figure 30-A</u> : Test TCID 50 (doses infectieuses de culture tissulaire à 50 %)	38

<u>Figure 30-B</u> : Test TCID <sub>50</sub> (doses infectieuses de culture tissulaire à 50 %)	38
<u>Figure 31</u> : Test d'inhibition de l'hémagglutination (HAI)	40
<u>Figure 32</u> : Technique RT-PCR	41
<u>Figure 33</u> : Détermination des CI50	41
<u>Figure 34</u> : Etapes de la technique ELISA	42
<u>Figure 35</u> : Structure de la Proanthocyanidine B1, la Catéchine et L'épicatéchine	46
<u>Figure 36</u> : Alkylamides des racines d' <i>E.purpurea</i>	47
<u>Figure 37</u> : Quelques structures chimiques des composées de réglisse	48
<u>Figure 38</u> : Caractérisation phytochimique des huiles essentielles	48
<u>Figure 39</u> : Structure chimique d'artémisinine	49
<u>Figure 10</u> : structure chimique de la lycorine	50
<u>Figure 41</u> : Effet inhibiteur de l'extrait d'échinacée sur plusieurs virus influenza	59
<u>Figure 42</u> : Structure et mécanisme de réplication du virus de l'herpès simplex	74
<u>Figure 43</u> : Structure et mécanisme de réplication de l'orthomyxovirus	74
<u>Figure 44</u> : Structure et mécanisme de réplication du virus de l'hépatite C	75

## Liste des Tableaux

<u>Tableau 01</u> :Systématique deCyprès	9
<u>Tableau 02</u> :Systématique deMélisse	10
<u>Tableau 03</u> :Systématique del'armoise	10
<u>Tableau 04</u> :Systématique deréglisse	11
<u>Tableau 05</u> :Systématique de l'Eucalyptus	12
<u>Tableau 06</u> :Systématique de l'Echinacée	13
<u>Tableau 07</u> :Systématique de Lycoris	13
<u>Tableau 08</u> :Portes d'entrées des virus	16
<u>Tableau 09</u> :Composition phytochimique de quelques plantes antivirale	43
<u>Tableau 10</u> : l'activité antivirale de quelques plantes antivirales	51
<u>Tableau 11</u> :Doses induisant une inhibition de la croissance de 50 % (CI50)d'extraits contre le virus de l'herpès (HSV-1)	53
<u>Tableau 12</u> :Cytotoxicité cellulaire, anti-adénovirus et indice de sélectivité de l'extrait de <i>Melissa officinalis</i> à différentes étapes	53
<u>Tableau 13</u> :Activité des molécules contre le coronavirus associé au SRAS sur des cultures cellulaires VERO	57
<u>Tableau 14</u> :Effet antivirale de l'extrait d'echinacée sur les virus	59
<u>Tableau 15</u> :Effets d'extraits de la <i>Lycoris radiata</i> sur le SRAS-CoV	60
<u>Tableau 16</u> :Effets des composants isolés de <i>L. radiata</i> sur le SRAS-CoV (BJ-001)	61
<u>Tableau 17</u> :Composés bioactifs dérivés de plantes ayant des activités antivirales	62
<u>Tableau 18</u> : Examen des plantes qui présentent des activités anti-virus de l'herpès simplex avec leur famille potentielle, partie, type d'extrait et cible d'inhibition	75
<u>Tableau19</u> : Composés bioactifs dérivés de plantes ayant des activités anti-HSV	79
<u>Tableau20</u> : Examen des plantes qui ont montré des activités anti-virus de la grippe avec leur famille potentielle, partie, type d'extrait et cible d'inhibition.	81
<u>Tableau 21</u> : Composés bioactifs dérivés de plantes ayant des activités anti-grippales	83
<u>Tableau 22</u> : Examen des plantes qui ont montré des activités anti-VHC avec leur famillepotentielle, partie, type d'extrait et cible d'inhibition	84
<u>Tableau 23</u> : Composés bioactifs dérivés de plantes ayant des activités anti-VHC	86

## Table des matières

<i>Remerciement</i>	I
<i>Dédicace</i>	II
<i>Liste des abréviations</i>	IV
<i>Résumé (en Français)</i>	VI
<i>Résumé (en Arab)</i>	VII
<i>Résumé (en Anglais)</i>	VIII
<i>Liste des figures</i>	IX
<i>Liste des tableaux</i>	XI
<i>Table des matières</i>	XII
Introduction	1
PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE 1 : LES PLANTES MEDICINALES	
1. Plantes médicinales	3
1.1. Historique	3
1.2. Définition	3
1.3. Utilisation des plantes médicinales	3
1.4. Principaux constituants d'une plante	4
1.4.1. Métabolites primaires des plantes	4
1.4.1.1. Première catégorie	4
1.4.1.2. Seconde catégorie (métabolites primaires des plantes)	4
1.4.2. Métabolites secondaires des plantes	5
1.5. Définition de principe actif	5
1.6. Principaux principes actifs	6
1.6.1. Flavonoïdes	6
1.6.2. Alcaloïdes	6
1.6.3. Substances amères	6
1.6.4. Tanins	6
1.6.5. Glucosides	7
1.6.6. Résines	7
1.6.7. Phénols	7
1.6.8. Glucosinolates	7
1.6.9. Amidon	7

1.6.10. Mucilages	7
1.7. Propriétés thérapeutiques des plantes médicinales	8
1.8. Phytothérapie	8
1.9. Définition des plantes antivirales	8
1.10. Quelques plantes antivirales	8
1.10.1. Cyprès ( <i>Cupressus sempervirens</i> )	8
1.10.1.1. Généralités	8
1.10.1.2. Classification	9
1.10.1.3. Mélisse ( <i>Melissa Officinalis</i> )	9
1.10.1.4. Généralités	9
1.10.1.5. Classification	10
1.10.2. Armoise ( <i>Artemisia annua</i> )	10
1.10.2.1. Généralités	10
1.10.2.2. Classification	10
1.10.3. Réglisse ( <i>Glycyrrhiza glabra L.</i> )	11
1.10.3.1. Généralités	11
1.10.3.2. Classification	11
1.10.4. L'eucalyptus ( <i>Eucalyptus globulus</i> )	11
1.10.4.1. Généralités	11
1.10.4.2. Classification	12
1.10.5. Echinacées ( <i>Echinacea Purpurea</i> )	12
1.10.5.1. Généralités	12
1.10.5.2. Classification	12
1.10.6. Lycoris ( <i>Lycoris radiata</i> )	13
1.10.6.1. Généralités	13
1.10.6.2. Classification	13

## CHAPITRE 2 LES INFECTIONS VIRALES

2. Infections virales	14
2.1. Qu'es qu'un virus ?	14
2.2. Classification	14
2.3. Multiplication	15
2.4. Propagation des virus dans l'organisme	15

2.5. Voies de dissémination	17
2.6. Maladies virales	17
2.7. Présentation de quelques virus	18
2.7.1. Herpès	18
2.7.2. Hépatite virale	18
2.7.3. Influenza	19
2.8. Prévention et Traitement des infections antivirales	19
2.8.1. Vaccination	19
2.8.2. Antiviraux	20
2.8.3. Phytothérapie	20

### CHAPITRE 3 : METHODES D'EXTRACTION ET D'ANALYSE DE L'ACTIVITE ANTIVIRALE DES PLANTES MEDICINALES

3. Méthodes d'extraction et d'analyse de l'activité antivirale des plantes médicinales	21
3.1. Définitions	21
3.2. Extraction phytochimique	21
3.2.1. Méthodes d'extraction des principes actifs	21
3.2.1.1. Extraction des composés volatiles	21
3.2.1.1.1. Distillation ou entraînement à la vapeur	22
3.2.1.1.2. Hydrodiffusion	22
3.2.1.1.3. Hydrodistillation et ses variantes	23
3.2.1.1.4. Extraction par solvants volatils des extraits aromatiques	24
3.2.1.1.5. Hydrodistillation extraction simultanée (SDE)- Extraction par Soxhlet	24
3.2.1.1.6. Extraction par fluide supercritique (SFE)	25
3.2.1.1.7. Extractions par micro-ondes	26
3.2.1.1.7.1. Hydrodistillation Assistée par Micro-ondes (HDAM)	26
3.2.1.1.7.2. Extraction sans solvant assistée par micro-ondes (ESSAM)	27
3.2.1.1.8. Extraction par Détente Instantanée Contrôlée (DIC)	28
3.2.1.1.9. Extraction par ultrasons	29
3.2.1.2. Extraction des composés non volatile	30
3.2.1.2.1. Extraction traditionnelle	30

3.2.1.2.1.1.	Infusion	30
3.2.1.2.1.2.	Décoction	31
3.2.1.2.1.3.	Macération	31
3.2.1.2.2.	Extraction par extracteur Soxhlet	31
3.3.	Méthodes d'analyses phytochimiques	32
3.3.1.	Méthodes de séparation	32
3.3.1.1.	Chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou (GC)	32
3.3.1.2.	Chromatographie en phase liquide (Cl) ou (LC)	32
3.3.2.	Méthodes d'analyses	33
3.3.2.1.	Spectrométrie de masse	33
3.3.3.	Analyse par les couplages conventionnels (techniques hybrides)	34
3.3.3.1.	Couplage chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse (GC-MS)	34
3.3.3.1.1.	Applications	34
3.3.3.2.	Couplage chromatographie en phase liquide - spectrométrie de masse (CL-MS)	35
3.3.3.2.1.	Applications	35
3.3.3.3.	Couplage chromatographie en phase liquide - spectrométrie de masse (CL/MS-MS)	35
3.3.3.3.1.	Applications	35
3.4.	Méthodes d'étude de l'activité antivirale	37
3.4.1.	Dosage DICT <sub>50</sub>	37
3.4.2.	CC <sub>50</sub> / IC <sub>50</sub> Assay	39
3.4.3.	Test d'inhibition de l'hémagglutination (HAI)	40
3.4.4.	Tests recombinants	41
3.4.5.	Test d'ELISA	41

## PARTIE II ETUDE DE SYNTHÈSE

### ETUDE DES PROPRIÉTÉS ANTIVIRALES DE QUELQUES PLANTES MÉDICINALES

4.	Etude des propriétés antivirales de quelques plantes médicinales	43
4.1.	Composition phytochimique de quelques plantes antivirales	43
4.1.1.	Composés identifiés dans <i>Cupressus sempervirens</i> L.	46
4.1.2.	Composés identifiés dans l'extrait de <i>Melissa Officinalis</i>	46

4.1.3. Composés identifiés dans l'extrait d' <i>Echinacea Purpurea</i>	47
4.1.4. Composés identifiés dans l'extrait de <i>Glycyrrhiza glabra L.</i>	47
4.1.5. Composés identifiés dans l'eucalyptus <i>Eucalyptus globulus</i>	48
4.1.6. Composés identifiés dans l'extrait d' <i>Artemisia annua</i>	49
4.1.7. Composés identifiés dans l'extrait de <i>lycoris radiata</i>	50
4.2. Activité antivirale des plantes médicinales	50
4.2.1. Cyprès	53
4.2.1.1. Extrait de cyprès	
4.2.1.2. Huile essentielle	54
4.2.2. Mélisse	54
4.2.3. Armoise	56
4.2.4. Réglisse	57
4.2.5. Eucalyptus	58
4.2.6. Echinacées	58
4.2.7. Lycoris	60
4.3. Composés bioactifs dérivés de plantes ayant des activités antivirales	61
5. Conclusion	66
Références	67
Annexes	75

# Introduction

---

---

## Introduction

Les infections virales restent une cause mondiale majeure de morbidité et de mortalité. Parmi les infections virales les plus agressives figurent Ebola, le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise), la grippe et le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère). Par exemple, la grippe est responsable de plus de 3 millions de nouveaux cas de maladie grave et de 300 000 à 500 000 décès par an [1-2]. De façon alarmante, le nombre de patients diagnostiqués avec des infections virales augmente chaque année avec plus de transfusions sanguines, de transplantations d'organes et l'utilisation de seringues hypodermiques.

Les médicaments antiviraux classiques tels que l'interféron et la Ribavirine sont efficaces *in vitro* contre la plupart des virus, mais sont souvent inefficaces chez les patients. Quarante-vingt-dix agents antiviraux différents disponibles aujourd'hui [3-4] ne traitent qu'une sélection de virus; ces virus comprennent le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), les virus de l'herpès, y compris le HSV (virus de l'herpès simplex), le HCMV (cytomégalovirus humain), le VZV (virus varicelle-zona), les virus de la grippe et les virus de l'hépatite [3].

Actuellement, il n'existe aucun remède approuvé pour de nombreux types ou virus, et la vaccination est limitée au virus de l'hépatite A, aux oreillons et à la varicelle [2]. De plus, ces agents sont souvent coûteux et inefficaces en raison de la résistance virale et provoquent des effets secondaires. Dans cet esprit, la pharmacothérapie à base naturelle peut être une alternative appropriée pour traiter les maladies virales. Ainsi, il est nécessaire d'examiner plus avant le sujet des composés phytochimiques antiviraux, en mettant en évidence les applications de délivrance de médicaments pour surmonter les multiples barrières biologiques existantes pour les agents antiviraux pour atteindre avec succès leur (s) site (s) d'action prévu[3].

La présente revue se concentre sur les propriétés antivirales des extraits d'herbes et des isolats de constituants bioactifs de plantes médicinales, et sur les efforts pour obtenir leur délivrance efficace[5]. Il est pour but de synthétiser les données de la recherche sur l'activité antivirale de plantes. Nous avons choisi de ne collecter que les informations concernant les virus humains.

Le présent travail est scindé en deux grandes parties. La première, sous forme d'une synthèse bibliographique, est composée de trois chapitres : Le chapitre I et II sont réservés

aux généralités sur les plantes médicinales et les virus, ils rapportent pour les plantes étudiées, la description botanique, la composition chimique et quelques virus. Le chapitre III constitue une description des méthodes d'extraction et d'analyse d'activité antivirale des plantes médicinales. La seconde partie, qui est la partie expérimentale (étude de synthèse), compte deux chapitres, l'étude phytochimique et l'étude de l'activité antivirale des plantes étudiées font l'objet du premier chapitre. Les principaux résultats obtenus suivis des discussions sont présentés dans le deuxième chapitre, il représente le cœur de notre travail. Enfin, nous terminons notre manuscrit par une conclusion.

« Contre chaque maladie il y a une plante qui pousse »

Abbé Kneipp

# ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

---

# CHAPITRE 1

---

## LES PLANTES

---

### MEDICINALES

---

## 1. Plantes médicinales

### 1.1. Historique

Les plantes médicinales constituent un patrimoine précieux pour l'humanité[6]. Les premières traces de l'utilisation des plantes médicinales, le premier texte connu sur la médecine par les plantes est grave sur une tablette d'argile, rédigé par les sumériens en caractères cunéiformes 3000 ans av. J.-C. dans ce dernier sont mentionnées des drogues comme le saule, la rue, l'opium ou encore la jusquiame [1].

Un autre témoignage de l'utilisation antique des plantes médicinales nous vient d'Égypte[7]. Le papyrus égyptien abers, remontant à 1500 avant J.-C., est un des plus anciens textes médicaux conservés. On y trouve une douzaine de plantes médicinales, dont la gentiane jaune (*Gentiana Lutea*), l'aloès (*Aloe Vera*) ou encore le pavot (*Papaver Somniferum*), avec leurs modes d'utilisation, incantations et sorts. Au II<sup>ème</sup> siècle avant J.-C., le commerce était déjà bien établi notamment entre l'Europe, le Moyen-Orient, l'Inde et l'Asie. Ainsi, de nombreuses plantes médicinales ou culinaires transitaient par les routes commerciales. Par exemple, les clous de girofle (*Eugenia Caryophyllata*), originaires des Philippines et des îles Moluques, ont été importés en Chine au III<sup>ème</sup> siècle avant J.-C. et vont arriver en Égypte vers 176 après J.-C. La saveur aromatique ainsi que les vertus antiseptiques et analgésiques des clous de girofle seront reconnues dans presque toute l'Europe vers le VIII<sup>ème</sup> siècle de notre ère[8].

### 1.2. Définition

On appelle plantes médicinales ou pharmaceutiques, toute plante qui a été séchée ou traitée selon des méthodes, et employée dans la préparation des médicaments [6]. Ce sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Leurs actions proviennent de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés présents[9]. Elles sont des usines chimiques naturelles, produisant des substances actives biochimiques : alcaloïdes, huiles essentielles, flavonoïdes, tanins, ... et les mettent à la disposition de l'homme qui peut en faire usage pour sa santé et satisfaire ses besoins vitaux[10].

### 1.3. Utilisation des plantes médicinales

Les plantes médicinales sont très importantes comme plantes économiques, elles contiennent des principes actifs utilisés dans le traitement de diverses maladies, après

leur isolement, et on peut aussi les employer dans les industries pharmaceutiques, alimentaires, descosmétiques et des parfums.

Parmi les derniers médicaments obtenus à partir des plantes, on trouve le TAXOL, isolé de l'If (*Taxus Baccata*, Taxaceae) qui a sa place dans le traitement des cancers gynécologiques. L'ARTEMISININE, substance isolée d'une armoise chinoise (*Artemisia Annua*, Asteraceae) est utilisée dans le traitement des formes résistantes de la MALARIA. On peut encore citer la GALANTHAMINE, obtenue de la PERCE-NEIGE (*Galanthus Nivalis*, Amaryllidaceae) utilisée depuis peu dans le traitement de la maladie d'AZHEIMER[6]. La Tubocurarine, le relaxant musculaire le plus puissant, est dérivé du CURARE (*Chondrodendron Tomentosum*); et l'analgésique le plus puissant, est tirée du PAVOT à OPIUM (*Papaver Somniferum*) et la COCAÏNE utilisée comme anesthésiant est tirée du COCA (*Erythroxylum Coca*)[11].

Les plantes médicinales sont importantes pour la recherche pharmacologique et l'élaboration des médicaments, non seulement lorsque les constituants des plantes sont utilisés directement comme des agents thérapeutiques, mais aussi comme matière première pour la synthèse des médicaments ou comme modèles pour les composés pharmacologiquement actifs[12].

#### **1.4. Principaux constituants d'une plante**

Chaque plante est composée de milliers de substances actives dites **principes actifs**, présentes en quantité variable. Certains principes actifs sont des métabolites primaires, d'autres sont des métabolites secondaires [13].

##### **1.4.1. Métabolites primaires des plantes**

Les substances chimiques qui constituent les divers tissus végétaux (tissus de soutien, tissus de revêtement, tissus conducteurs, tissus excréteurs)(fig.02) et qui interviennent dans son métabolisme (certains communs à tout le règne végétal et d'autres particuliers à chacun d'eux) appartiennent à 2 catégories:

###### **1.4.1.1. Première catégorie**

Comprend des molécules relativement simples, qui sont des substances minérales (eau, metalloïdes, métaux).

###### **1.4.1.2. Seconde catégorie (métabolites primaires des plantes)**

Tous les êtres vivants ont un métabolisme primaire qui fournit les molécules de base (acides nucléiques, lipides, protéines, acides aminés et glucides), et comporte des substances organiques constituées de molécules complexes, plus ou moins volumineuses [14].

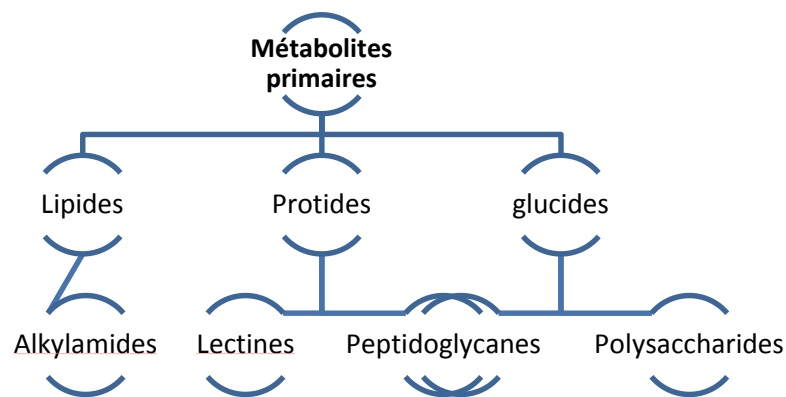


Figure 03: Métabolitesprimaires [22].

#### 1.4.2. Métabolites secondaires des plantes

Les plantes produisent, en plus, un grand nombre de composés qui ne sont pas issus directement de la photosynthèse, mais résultent des réactions chimiques ultérieures. Ces composés sont appelés métabolites secondaires (*fig.02*). De nos jours, un grand nombre de ces composés sont utilisés en médecine moderne et une majorité de ceux-ci le sont selon leur usage traditionnel [15].

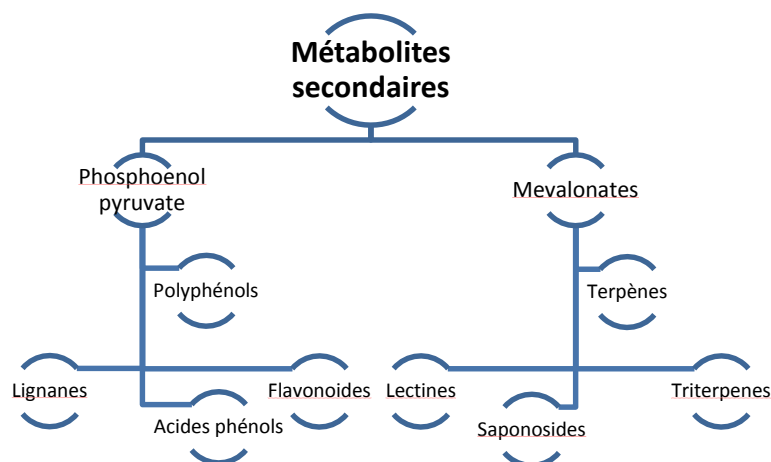


Figure02: Métabolites secondaires[22].

#### 1.5. Définition de principe actif

Le ou les principes actifs d'une plante médicinale sont les composants naturellement présents dans cette plante ; ils lui confèrent son activité thérapeutique. Ces composants sont souvent en quantité extrêmement faible dans la plante : ils représentent quelques pour-cent

à peine du poids total de celle-ci, mais ce sont eux qui en sont l'élément essentiel. Des principes actifs se trouvent dans toutes les parties de la plante, mais de manière inégale. Et tous les principes actifs d'une même plante n'ont pas les mêmes propriétés. Exemple type, l'oranger ; ses fleurs sont sédatives; et son écorce est apéritive. Chez certaines plantes, seule une partie de la plante peut être utilisée.Exemple: le ginseng (une plante originaire d'Asie du Nord-est) dont seule la racine contient des substances tonifiantes[16].

## **1.6. Principaux principes actifs**

### **1.6.1. Flavonoïdes**

Ils sont à l'origine de la coloration des feuilles, fleur, fruit ainsi que d'autres parties végétales. Les flavonoles, flavonones et flavones sont les trois groupes principaux existants[17]. Les flavonoïdes sont des antibactériennes. Ils peuvent être exploités de plusieurs manières dans l'industrie cosmétique et alimentaire, et de l'industrie pharmaceutique, comme certains flavonoïdes qui ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et antivirales [18].

### **1.6.2. Alcaloïdes**

Sont des substances naturelles azotées à réaction basique fréquente issus d'acides aminés. En général, ils portent le nom du végétal qui les contient [17]. Tous les alcaloïdes ont une action physiologique intense, médicamenteuse ou toxique. Très actifs, les alcaloïdes ont donné naissance à de nombreux médicaments [19].

### **1.6.3. Substances amères**

Qui forment un groupe très diversifié de composants dont le point commun est l'amertume de leur goût. Cette amertume stimule les sécrétions des glandes salivaires et des organes digestifs, ces sécrétions augmentent l'appétit et améliorent la digestion. Avec une meilleure digestion, et l'absorption des éléments nutritifs adaptés, le corps est mieux nourri [18].

### **1.6.4. Tanins**

C'est un terme provient d'une pratique ancienne qui utilisait des extraits de plantes pour tanner les peaux d'animaux [20].C'est une substance amorphe contenue dans de nombreux végétaux. Elle est employée dans la fabrication des cuirs car elle rend les peaux imputrescibles. Elle possède en outre des propriétés antiseptiques mais également antibiotiques, astringentes, anti-inflammatoires, anti-diarrhéiques, hémostatiques et vasoconstrictrices (diminution du calibre des vaisseaux sanguins)[19].

**1.6.5. Glucosides**

Les glucosides sont des composés organiques très répandus, contenus dans un grand nombre de préparations pharmaceutiques. Outre les sucres (simples et composés) [17].

**1.6.6. Résines**

Matières nées d'un fluide dont la fonction est de limiter les pertes en eau du végétal dont elles sont issues. La résine la plus connue est l'ambre, résine fossile provenant de conifères [19].

**1.6.7. Phénols**

Sont des petites molécules constituées d'un noyau benzénique et au moins d'un groupe hydroxyle, ces phénols sont solubles dans les solvants polaires, leur biosynthèse dérive de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique. Les phénols possèdent des activités anti-inflammatoires, antiseptiques et analgésiques [18].

**1.6.8. Glucosinolates**

Provoquent un effet irritant sur la peau, causant inflammation et ampoules. Appliqués comme cataplasme sur les articulations douloureuses, ils augmentent le flux sanguin dans la zone irritée, favorisant ainsi l'évacuation des toxines [18].

**1.6.9. Amidon**

Est l'élément actif le plus courant du règne végétal et couvre une large proportion des besoins du corps en hydrates de carbone. L'industrie pharmaceutique utilise largement l'amidon dans la fabrication des comprimés, ou comme base pour les poudres et les pommades [17].

**1.6.10. Mucilages**

Forment des solutions à l'aspect visqueux et colloïdal qui calment les irritations de la toux et les bronchites. Ils ont une légère action laxative, atténuent les aigreurs d'estomac et ont un effet lubrifiant. Les végétaux qui en contiennent, sont utilisés dans le traitement des maladies infectieuses du tube digestif, comme les ulcères par exemple [17].

**1.7. Propriétés thérapeutiques des plantes médicinales**

Depuis plusieurs années, les médecines dites "douces" dont la phytothérapie connaissent un véritable engouement. Ce phénomène stimule les recherches sur les plantes

et les scientifiques n'hésitent plus à sonder le monde végétal à la recherche de nouveaux principes actifs[97].

### 1.8. Phytothérapie

La phytothérapie est le traitement par les plantes , c'est une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de végétaux, de parties de végétaux ou de préparations à base de végétaux, qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe [21].

### 1.9. Définition des plantes antivirales

Les plantes antivirales sont des plantes qui inhibent le développement de virus. Elles peuvent être utilisées pour traiter les infections sans précaution car elles sont inoffensives et ne provoquent que peu ou pas d'effets secondaires[22]. Sont une excellente alternative des médicaments, car l'utilisation des antibiotiques a créé de nouvelles souches résistantes de bactéries et de virus.

Les antibiotiques créent d'autres problèmes dans le corps, tels que la prolifération de *Candida* et le syndrome de l'intestin perméable. Alors que la communauté médicale essaie de créer de nouveaux médicaments qui ciblent certains de ces nouveaux virus, ces médicaments ont souvent des effets secondaires qui sont désagréables.

Il y a un certain nombre de plantes qui peuvent aider le corps à lutter contre les virus, elles ont été utilisées dans le passé avant que les compagnies pharmaceutiques commencent à nous faire noyer avec leurs médicaments. Certaines plantes antivirales peuvent être utilisées facilement dans votre régime alimentaire[23].

### 1.10. Quelques plantes antivirales

#### 1.10.1. Cyprès(*Cupressus sempervirens*)

##### 1.10.1.1. Généralités

Les Cyprès sont des arbres ou des arbustes buissonnants, sempervirents, pouvant atteindre une hauteur de 5 à 40 mètres. Ses racines sont lignifiées, ce qui lui permet de rester stable malgré sa grande taille. Les feuilles sont en forme d'écailles triangulaires de 2 à 6 mm de long, disposées par paires opposées-décussées recouvrant totalement les rameaux(fig.03). Elles persistent de 2 à 4 ans. Il existe une forme juvénile, en forme d'aiguilles de 5 à 15 mm de long, rencontrées sur les jeunes sujets de 1 à 3 ans (parfois



Figure 03: Cyprès(*Cupressus sempervirens*)[24].

plus).Elles peuvent être confondues avec les feuilles des genévriers de la section Sabina, mais elles ne sont jamais piquantes.

Les Cyprès sont originaires de localités éparses dans les grandes régions tempérées chaudes ou subtropicales de l'hémisphère nord. Leur aire d'origine comprend l'ouest de l'Amérique du Nord et l'Amérique centrale, le nord de l'Afrique, le Moyen-Orient, l'Himalaya, la Chine méridionale et le nord du Viet Nam[24].

#### 1.10.1.2. Classification

Le nombre d'espèces incluses dans ce genre varie selon les auteurs de 16 à 31, voire plus(*tab.01*)[98].

**Tableau 01** : Systématique deCyprès (*Cupressus sempervirens*)[98].

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Coniferophyta
Classe	Pinopsida
Ordre	Pinales
Famille	Cupressaceae
Genre	Cupressus
Espèce	<i>Cupressus sempervirens</i>

#### 1.10.1.3. Mélisse (*Melissa Officinalis*)

##### 1.10.1.4. Généralités

Plante vivace haute de 30 à 80 cm, à tiges dressées à section carrée. La mélisse a des petites feuilles ovales gaufrées et dentelées qui exhalent un parfum doux et citronné quand on les froisse(*fig.04*). C'est une plante originaire de l'est du bassin méditerranéen, la mélisse officinale s'est répandue dans toute l'Europe dès l'Antiquité. Les Romains l'introduisirent en Grande-Bretagne [24].



Figure 04:Mélisse (*Melissa Officinalis*)[24].

##### 1.10.1.5. Classification

Le genre Melissa comprend aussid'autres espèces comme (*Melissa officinalis*)dites 'Aurea' aux feuilles avec des taches dorées[99] (*tab.02*).

**Tableau 02:** Systématique de la Mélisse (*Melissa Officinalis*) [99].

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-Classe	Asteridae
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Genre	Melissa
Espèce	<i>Melissa officinalis</i>

### 1.10.2. Armoise (*Artemisia annua*)

#### 1.10.2.1. Généralités

Le terme botanique « armoise » tire son nom du latin (*Artemisia*) faisant référence à Artémis, déesse protectrice des femmes et de l'accouchement. Et pour cause : l'armoise est la « plante féminine » par excellence [25] (fig.05).



#### 1.10.2.2. Classification

Comme l'indique le (tab.03), (l'armoise annua) appartient à la famille Asteraceae.

Figure 05: Armoise (*Artemisia annua*) [25].

**Tableau 03 :** Systématique de l'Armoise (*Artemisia annua*) [25].

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-Classe	Asteridae
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Genre	Artemisia
Espèce	<i>Artemisia annua</i>

### 1.10.3. Réglisse(*Glycyrrhiza glabra L.*)

#### 1.10.3.1. Généralités

La réglisse ou réglisse glabre, du grec (*Glycyrrhiza glabra L.*) est une plante vivace de la famille des Fabacées, mesurant entre 1 mètre et 1,5 mètre de haut, aux racines aromatiques(*fig.06*). Elle est originaire du sud de l'Europe et de l'Asie.

La réglisse pousse préférentiellement dans un sol riche et humide et elle a besoin d'un climat chaud, comme sur le pourtour de la Méditerranée, dans le Sud des États-Unis, au Moyen-Orient, en Afrique du Nord et à l'Île Maurice[26].



Figure 06: Réglisse(*Glycyrrhiza glabra L.*) [25]

#### 1.10.3.2. Classification

Comme l'indique le (*tab.04*), (*l'armoise annua*) appartient à la famille Fabaceae.

**Tableau 04 :** Systématique de Réglisse(*Glycyrrhiza glabra L.*) [26].

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-Classe	Rosidae
Ordre	Fabales
Famille	Fabaceae
Genre	<i>Glycyrrhiza</i>
Espèce	<i>Glycyrrhiza gla</i>



Figure 07: L'eucalyptus(*Eucalyptus globulus*) [27].

### 1.10.4. L'eucalyptus (*Eucalyptus globulus*)

#### 1.10.4.1. Généralités

L'Eucalyptus commun ou Gommier bleu (*Eucalyptus globulus*) est un arbre sempervirent de la famille des Myrtaceae originaire d'Australie. Il est largement cultivé et peut croître jusqu'à 92 m de haut. Elles mesurent de 6 à 15 cm de long et sont couvertes d'une pruine cireuse bleu-gris, qui est à l'origine du nom de « gommier bleu »(*fig.05*).

L'aire de répartition naturelle de cette espèce inclut la Tasmanie et le sud de l'État de Victoria. On en retrouve aussi des groupes isolés sur l'île de King dans le détroit de Bass et au sommet des You Yangs. Elle s'est bien acclimatée dans d'autres parties du monde[27].

#### 1.10.4.2. Classification

Comme l'indique le (Tab.05), l'*Eucalyptus globulus* appartient à la famille Myrtaceae.

**Tableau 05 :** Systématique de l'*Eucalyptus (Eucalyptus globulus)*[27].

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-Classe	Rosidae
Ordre	Myrtales
Famille	Myrtaceae
Genre	<i>Eucalyptus</i>
Espèce	<i>Eucalyptus globulus</i>

#### 1.10.5. Echinacées (*Echinacea Purpurea*)

##### 1.10.5.1. Généralités

*Echinacea* (les échinacées, terme dérivé du grec echino, « épine », à cause du disque central « épineux » de la fleur) est un genre de plantes de la famille des Astéracées qui comprend 11 taxons (9 espèces et 2 sous-espèces) tous originaires d'Amérique du Nord.

Le genre *Echinacea* regroupe des plantes d'environ 1 m de hauteur avec une fleur jaune, rose et quelquefois blanche. Le centre de la fleur est recouvert de pointes piquantes (fig.08)[28].



Figure 08: Echinacées (*Echinacea Purpurea*)[28].

##### 1.10.5.2. Classification

Comme l'indique le (tab.06), l'*Echinacea Purpurea* appartient à la famille des Asteraceae.

**Tableau 06 : Systématique de l'Echinacée(*Echinacea Purpurea*)[28].**

Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-Classe	Asteridae
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Genre	Echinacea
Espèce	<i>Echinacea Purpurea</i>

**1.10.6. Lycoris(*Lycoris radiata*)****1.10.6.1. Généralités**

*Lycoris radiata* est une plante vivace au feuillage caduque. Elle mesure 40 à 50 cm de hauteur.

Elle est constituée d'un bulbe ellipsoïde toxique, d'un pistil, de longues étamines rouges, de 3 à 10 fleurs en ombrelles composées de 6 pétales longs et ondulés qui se recourbent vers l'arrière(fig.09).

*Lycoris radiata* est originaire de Chine, de Corée et du Népal où elle pousse sous sa forme originale. Elle est peu répandue dans le reste du monde [30].

Figure09:*Lycoris(lycoris radiata)*[30].**1.10.6.2. Classification**

Comme l'indique le (tab.07); la *Lycoris radiata* appartient à la famille des Amaryllidaceae.

**Tableau 07: Systématique de Lycoris (*Lycoris radiata*)[30].**

Règne	Plantae
Embranchement	Tracheophyta
Classe	Liliopsida
Ordre	Asparagales
Famille	Amaryllidaceae
Genre	Lycoris
Espèce	<i>Lycoris radiata</i>

# CHAPITRE 2

---

## LES INFECTIONS

---

### VIRALES

---

## 2. Infections virales

### 2.1. Qu'est-ce qu'un virus ?

Le virus est un agent infectieux caractérisé par un parasitisme intracellulaire strict. Peut infecter de nombreux hôtes : plantes, animaux, bactéries. Les virus sont des micro-organismes qui peuvent déclencher des maladies virales plus ou moins graves et toujours contagieuses. Ils peuvent se transmettre très rapidement, donner lieu à une épidémie, voire une pandémie comme avec le coronavirus (fig. 10) [31].

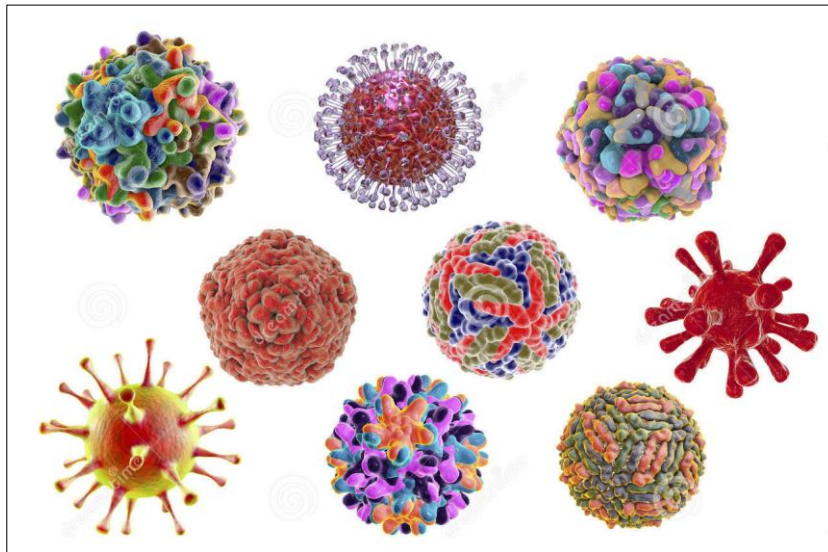


Figure 10 : Quelques formes de virus [70].

### 2.2. Classification

Selon l'ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) la classification des virus doit être basée sur [71]:

- a) Le type d'acide nucléique, ARN ou ADN, sa structure (simple ou double brin, sens positif ou négatif).
- b) La présence ou non de l'enveloppe.
- c) Les propriétés biologiques (voies de transmission, vecteurs, pathogénie).

### 2.3. Multiplication

La multiplication virale comporte de manière générale 6 étapes (*fig.11*) et chacune de ces étapes est une cible thérapeutique potentielle :

- a) Attachement du virus sur des récepteurs de la membrane cytoplasmique.
- b) Pénétration dans la cellule par endocytose ou par fusion.
- c) Décapsidation qui libère le génome viral.
- d) Réplication: transcription et traduction des protéines précoces de régulation; synthèse des acides nucléiques viraux; production des protéines virales tardives structurales
- e) Formation de nouveaux virions.
- f) Libération de nouveaux virions[72].

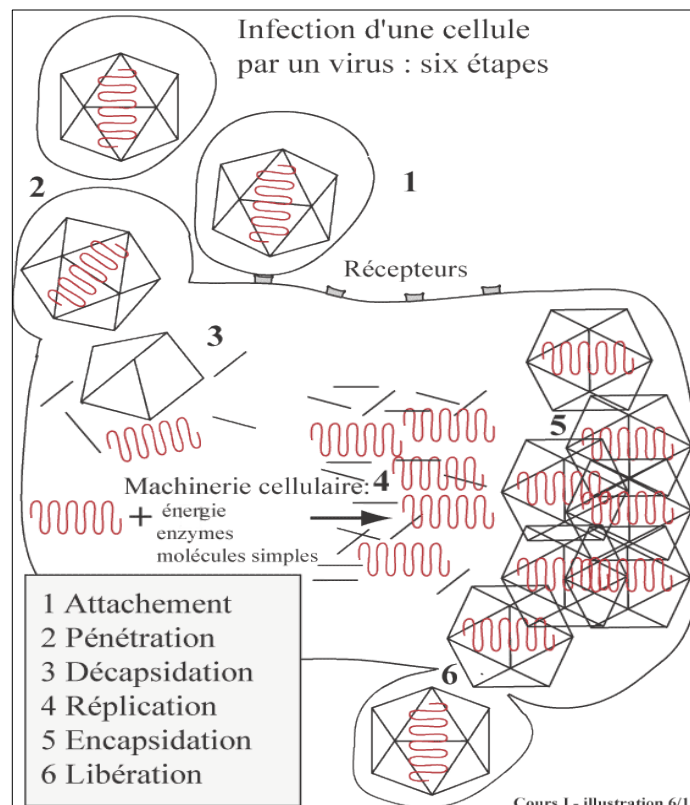


Figure 11: Etapes de multiplication d'une cellule par un virus [72].

### 2.4. Propagation des virus dans l'organisme

Le (*tab.08*) résume les différents types des virus et leurs modes de transmission.

Tableau 08 : Portes d'entrées des virus[72].

OCULAIRE	RESPIRATOIRE	ORALE	SEXUELLE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSV</li> <li>• adénovirus</li> <li>• vaccine</li> <li>• HBV</li> <li>• entérovirus des conjonctivites</li> <li>• v. rougeole</li> <li>• HVSimiæ par projection</li> <li>• [v. de la rage et agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par greffe de cornée]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VZV</li> <li>• adénovirus</li> <li>• v. variole</li> <li>• Parvovirus B19</li> <li>• v. de la grippe</li> <li>• v. para-influenza</li> <li>• v. ourlien</li> <li>• v. de la rougeole</li> <li>• v. RS</li> <li>• v. de la rubéole</li> <li>• coronavirus,</li> <li>• arénavirus</li> <li>• rhinovirus</li> <li>• entérovirus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSV</li> <li>• CMV</li> <li>• EBV</li> <li>• adénovirus</li> <li>• HBV</li> <li>• v. ourlien</li> <li>• entérovirus</li> <li>• rotavirus</li> <li>• calicivirus</li> <li>• astrovirus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSV</li> <li>• CMV</li> <li>• HBV</li> <li>• papillomavirus</li> <li>• HIV</li> <li>• HTLV</li> </ul>
SANGUINE	CUTANEE	MERE-ENFANT	GREFFE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HBV</li> <li>• CMV</li> <li>• EBV</li> <li>• parvovirus B19</li> <li>• HIV</li> <li>• HTLV</li> <li>• HCV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSV</li> <li>• HVSimiæ</li> <li>• poxvirus cutané</li> <li>• HBV</li> <li>• papillomavirus</li> <li>• arbovirus (arthropode)</li> <li>• v. de la rage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• v. de la rubéole</li> <li>• HSV</li> <li>• CMV</li> <li>• VZV</li> <li>• HBV</li> <li>• parvovirus B19</li> <li>• HIV</li> <li>• HTLV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CMV</li> <li>• EBV</li> <li>• HBV</li> <li>• HIV</li> <li>• HTLV</li> <li>• HCV</li> <li>• agent de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [v. de la rage et par greffe de cornée]</li> </ul>

• **HSV-1** : Herpès simplex virus type 1

• **HSV-2** : Herpès simplex virus type 2

• **HHV-6** : Herpès virus humain type 6

• **HHV-8** : Herpès virus humain type 8

• **HVSimiæ** : Herpes virus simiæ

• **VZV** : Virus de la varicelle et du zona

• **EBV** : Virus Epstein-Barr (virus E-B ou)

• **VIH**: Virus de l'immunodéficience humaine

• **VHA (HAV)**: Virus de l'hépatite A

• **VRS** :Virus respiratoire syncytial

• **VHB(HBV)**: Virus de l'hépatite B

• **HCV** :Virus de l'hépatite C

• **HDV**: Virus delta ou virus de l'hépatite D

• **HEV**: Virus de l'hépatite E

• **TTV** : Le virus dit de l'hépatite G et le

• **ADV** : Adénovirus

• **HPV** : Papillomavirus humains

• **VRS** : Virus respiratoire syncytial

• **CMV** : cytomégalovirus

• **HTLV** :Virus T-lymphotrope humain

### II.5. Voies de dissémination

La diffusion des virus dans l'organisme se fait par voie lymphatique : ce sont les macrophages qui véhiculent les virus jusqu'aux tissus, organes lymphoïdes périphériques proches de la porte d'entrée (ganglions, amygdales, plaques de Peyer...). La diffusion aux ganglions est essentielle puisqu'ils vont être le site d'une réplication virale (fig. 12) permettant une amplification du nombre de virus qui vont pouvoir diffuser par voie sanguine [73].

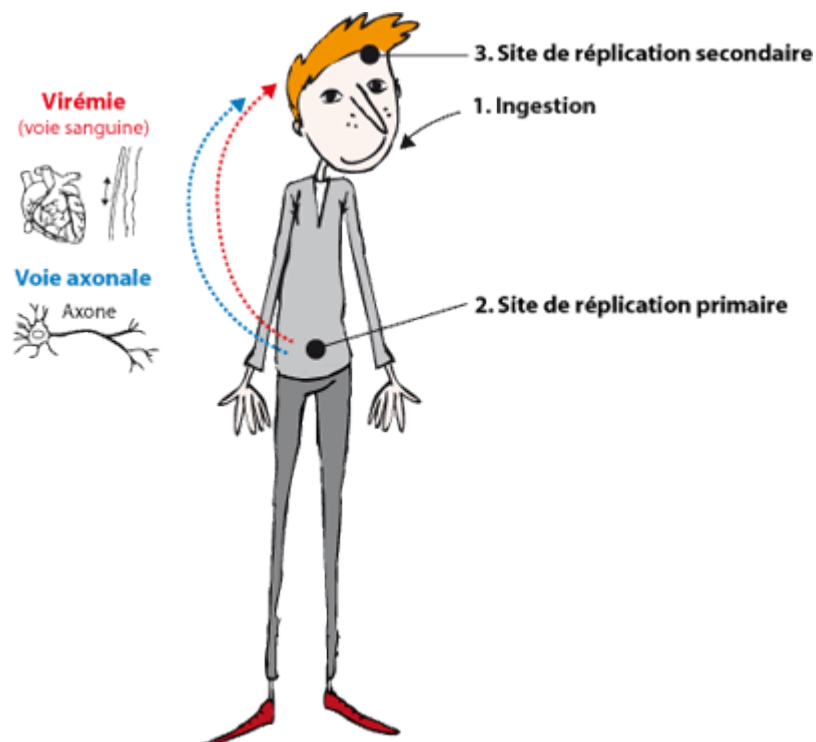


Figure 12: Voies de dissémination d'une infection virale [38].

### II.6. Maladies virales

Les maladies virales sont toute maladie, bénigne ou grave, causées par un virus. Elles peuvent se transmettre et prendre la forme d'une épidémie. Il existe de très nombreuses maladies virales. Parmi elles, le rhume, l'angine, la grippe, la varicelle, la rougeole, la variole, l'hépatite B, le sida... [33].

## II.7. Présentation de quelques virus

### II.7.1. Herpès

• Les virus de l'herpès (*fig. 13*) se classent en deux catégories, le virus Herpès simplex de type 1 (HSV1) et le virus Herpès simplex de type 2 (HSV2).

• Le HSV1 se transmet principalement par contact des muqueuses buccales et provoque l'herpès orofacial/labial (dont l'un des symptômes peut être le « bouton de fièvre », mais aussi l'herpès génital

- Le HSV-2, sexuellement transmissible, est à l'origine de l'herpès génital.
- Les infections à HSV1 et à HSV2 perdurent toute la vie [34].

La structure et mécanisme de réplication du virus de l'herpès simplex (*annexe I, fig 42*)

### II.7.2. Hépatite virale

L'hépatite est une atteinte inflammatoire du foie le plus souvent consécutive à l'infection par l'un des cinq virus de l'hépatite A, B, C, D et E (*fig. 14*). Tous ces virus peuvent provoquer une pathologie aiguë dont les symptômes durent plusieurs semaines:

Jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), urines foncées, fatigue extrême, nausées, vomissements et douleurs abdominales. Il faut parfois plusieurs mois, voire un an pour se remettre.

Certains virus peuvent conduire à un état de porteur chronique : le sujet ne se débarrasse jamais du virus et peut faire de nombreuses années plus tard une cirrhose ou

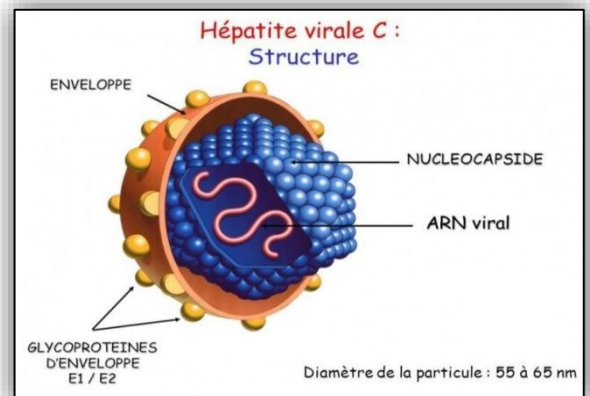


Figure 13: Structure d'un HSV [34].

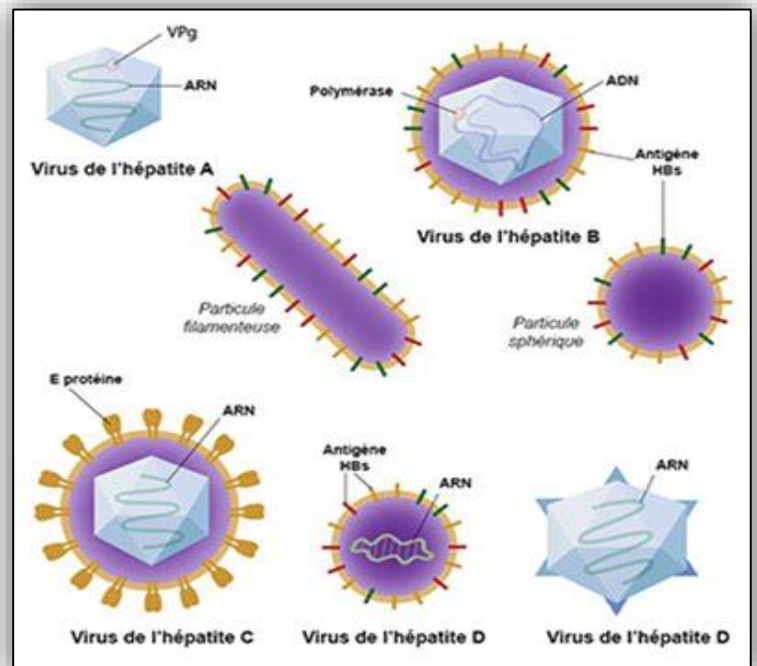


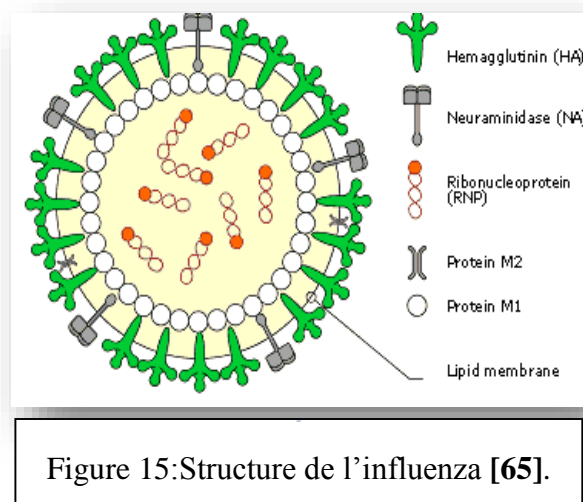
Figure 14: Hépatites virales [74].

un cancer du foie. Le virus de l'hépatite B provoque l'hépatite virale la plus grave, mais c'est aussi le seul type de virus provoquant une hépatite chronique contre lequel on dispose d'un vaccin[75].

La structure et mécanisme de réplication du virus de l'hépatite (*annexe I, fig 44*)

### II.7.3. Influenza

La grippe (ou influenza) est une maladie infectieuse fréquente et contagieuse causée par certains virus à ARN de la famille des orthomyxovirides (*fig.15*) : le virus de la grippe A, le virus de la grippe B, le virus de la grippe C et le virus de la grippe D2. Elle touche les oiseaux et certains mammifères dont le porc, le phoque et l'être humain[35].



Structure et mécanisme de réplication de l'orthomyxovirus. (*annexe I, fig 43*)

## II.8. Prévention et Traitement des infections antivirales

### II.8.1. Vaccination

C'est avec les vaccins et la prévention, la seule méthode connue permettant de lutter contre les infections d'origines virales[36].

Un vaccin est une préparation antigénique, dérivée d'un agent pathogène spécifique (ou apparentée à celui-ci), capable d'induire, chez un sujet réceptif, une réponse immunitaire protectrice vis-à-vis de cet agent.

On différencie :

- les vaccins vivants atténués, qui induisent après une dose unique, une immunité proche de celle qui succède à une infection naturelle au prix d'une infection asymptomatique ou à peine apparente.

- les vaccins inertes, dépourvus de tout pouvoir infectant, mais capables de provoquer, en général après plusieurs doses successives, une réponse immunitaire protectrice. Ce sont soit, des vaccins inactivés complets contenant la totalité des corps

bactériens, soit des particules virales ou des fractions antigéniques (toxines détoxifiées, antigènes capsulaires ou membranaires)[76].

### II.8.2. Antiviraux

Un antiviral désigne une molécule perturbant le cycle de réplication d'un ou de plusieurs virus, permettant ainsi de ralentir mais rarement d'arrêter une infection virale. **Exemples :**

- Ribavirine
- Aciclovir
- Interferon (Pegylated Interferon alfa-2a :Pegasys)
- Lamivudine (Zeffix)
- Entecavir (Baraclude)
- Telbivudine (Sebivo)
- Adefovir dipivoxil (Hepsera)
- Tenofovir disoproxil fumarate (Viread) Cytokines.

Les antiviraux sont des méthodes efficaces de lutte contre les virus en attendant la mise au point d'un vaccin qui est la seule manière connue d'éradiquer un virus sur le long terme, comme l'ont montré les différentes campagnes d'éradications de la poliomyélite et surtout de la variole[37].

### II.8.3. Phytothérapie

La phytothérapie est le traitement par les plantes [13], c'est une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de végétaux, de parties de végétaux ou de préparations à base de végétaux, qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe [68].

Parmi les, il y a un certain nombre de plantes qui peuvent aider le corps à lutter contre les virus, elles ont été utilisées dans le passé avant que les compagnies pharmaceutiques commencent à nous faire noyer avec leurs médicaments. Certaines plantes antivirales peuvent être utilisées facilement dans votre régime alimentaire. Des plantes comme le gingembre, le curcuma et la cannelle sont faciles à utiliser dans votre cuisine et peuvent aider à prévenir les virus [79].

# CHAPITRE 3

---

## METHODES

---

### D'EXTRACTION ET D'ANALYSE

---

#### DE L'ACTIVITE ANTIVIRALE

---

#### DES PLANTES MEDICINALES

---

### 3. Méthodes d'extraction et d'analyse de l'activité antivirale des plantes médicinales

#### 3.1. Définitions

Un procédé de séparation est une technique ou une technologie permettant de transformer un mélange de substances en deux ou plusieurs composants distincts.

Les buts de ce type de procédé peuvent être divers:

- Purification: des impuretés doivent être extraits du composé d'intérêt
- Concentration: élimination d'une partie du solvant
- Fractionnement: séparation d'un mélange complexe en plusieurs mélanges différents[38].

Le principe d'un procédé de séparation est d'utiliser une différence de propriétés entre le composé d'intérêt et le reste du mélange. Plus la différence de propriété sera grande, plus la séparation sera aisée. Ainsi le choix du procédé de séparation commence par une bonne connaissance de la composition du mélange et des propriétés des différents composants[36].

#### 3.2. Extraction phytochimique

L'extraction phytochimique est une technique de séparation en génie chimique. Cette technique utilise un moyen d'extraction pour séparer sélectivement un ou plusieurs composés d'une plante sur la base de propriétés chimiques ou physiques. On distingue l'extraction liquide-liquide et l'extraction solide-liquide[36].

##### 3.2.1. Méthodes d'extraction des principes actifs

En vue de l'étude des propriétés biologiques et pharmacologiques des plantes médicinales, il est possible d'extraire par diverses techniques les composés chimiques présents dans la plante. On peut trouver dans une plante deux grandes catégories de composés :

- Les composés organiques volatiles (COV) tels que les huiles essentielles
- Les composés organiques non volatiles (CONV). Il s'agit principalement des métabolites secondaires, par exemple les polyphénols, les terpènes, les stéroïdes, les alcaloïdes et d'autres composés dérivés de sucres, de lipides ou d'aides aminés[36].

##### 3.2.1.1. Extraction des composés volatiles

Les huiles essentielles sont composées par des molécules aromatiques présentant une très grande diversité de structure. Cependant ces huiles essentielles sont obtenues avec des rendements très faibles (de l'ordre de 1%) ce qui en fait des substances fragiles, rares, mais toujours précieuses. Ainsi les différentes techniques d'extraction des huiles essentielles ou extraits aromatiques doivent d'une part, tenir compte de ces caractéristiques et d'autre part, apporter des performances quantitatives satisfaisant une forte demande toujours plus exigeante[36].

Basée sur différents phénomènes physiques : la distillation, l'extraction ou la séparation, ces techniques d'extraction seront présentées selon le principe sur lequel elles sont basées, et classées en deux catégories distinctes selon le produit final obtenu : une huile essentielle ou un extrait aromatique[36].

### 3.2.1.1.1. Distillation ou entraînement à la vapeur

L'entraînement à la vapeur d'eau est l'une des méthodes officielles pour l'obtention des huiles essentielles, à la différence de l'hydrodistillation, cette technique ne met pas en contact direct l'eau et la matière végétale à traiter. De la vapeur d'eau fournie par une chaudière traverse la matière végétale située au-dessus d'une grille. Durant le passage de la vapeur à travers le matériel, les cellules éclatent et libèrent l'huile essentielle qui est vaporisée sous l'action de la chaleur pour former un mélange « eau + huile essentielle » (fig.16). Le mélange est ensuite véhiculé vers le condenseur et l'essencier avant d'être séparé en une phase aqueuse et une phase organique : l'huile essentielle. L'absence de contact direct entre l'eau et la matière végétale, puis entre l'eau et les molécules aromatiques évite certains phénomènes d'hydrolyse ou de dégradation pouvant nuire à la qualité de l'huile[36].

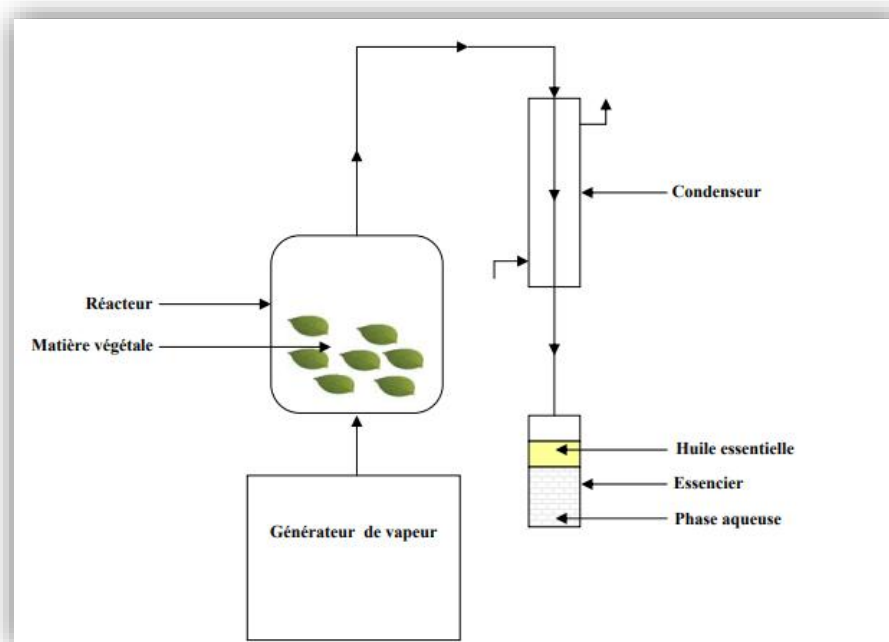


Figure 16 : Schéma de l'extraction par entraînement à la vapeur[49].

### 3.2.1.1.2. Hydrodiffusion

L'hydrodiffusion est une variante de l'entraînement à la vapeur (fig.17). Dans le cas de l'hydrodiffusion, le flux de vapeur n'est pas ascendant mais descendant. Cette technique exploite ainsi l'action osmotique de la vapeur d'eau. Le principe de cette méthode réside dans l'utilisation de la pesanteur pour dégager et condenser le mélange « vapeur d'eau – huile essentielle » dispersé dans la matière végétale [33]. Comme pour l'entraînement à la vapeur d'eau, l'hydrodiffusion présente

l'avantage de ne pas mettre en contact le matériel végétal et l'eau. De plus, l'hydrodiffusion permet une économie d'énergie due à la réduction de la durée de la distillation et donc à la réduction de la consommation de vapeur [36].

### 3.2.1.1.3. Hydrodistillation et ses variantes

L'hydrodistillation proprement dite, est la méthode normée pour l'extraction d'une huile essentielle [34], ainsi que pour le contrôle de qualité [35]. Le principe de l'hydrodistillation correspond à une distillation hétérogène. Le procédé consiste à immerger la matière première végétale dans un bain d'eau. L'ensemble est ensuite porté à ébullition généralement à pression atmosphérique (fig.18). La chaleur permet l'éclatement et la libération des molécules odorantes contenues dans les cellules végétales. Ces molécules aromatiques forment avec la vapeur d'eau, un mélange azéotrope. Sachant que la température d'ébullition d'un mélange est atteinte lorsque la somme des tensions de vapeur de chacun des constituants est égale à la pression d'évaporation, elle est donc inférieure à chacun des points d'ébullition des substances pures. Ainsi le mélange azéotrope « eau + huile essentielle » distille à une température égale 100°C à pression atmosphérique alors que les températures d'ébullition des composés aromatiques sont pour la plupart très élevées. Il est ensuite refroidi et condensé dans un essencier ou vase florentin. Une fois condensées, eau et molécules aromatiques du fait de leurs différences de densité, se séparent en une phase aqueuse et une phase organique : l'huile essentielle. La distillation peut s'effectuer avec ou sans recyclage de la phase aqueuse obtenue lors de la décantation. Le principe de recyclage est communément appelé cohobage. En laboratoire le système équipé d'une cohobe qui est généralement utilisé pour l'extraction des huiles essentielles en accord avec la Pharmacopée Européenne est le Clevenger [36].

La durée d'une hydrodistillation peut considérablement varier, pouvant atteindre plusieurs heures selon le matériel utilisé et la matière végétale à traiter. La durée de la distillation influe non seulement sur le rendement mais également sur la composition de l'extrait. Afin de traiter des matières premières pour lesquelles il est difficile d'extraire l'huile essentielle ou pour les essences difficilement entraînaibles, l'hydrodistillation à pression élevée représente une bonne alternative. Cette technique est en outre utilisée pour le santal, le girofle ou les rhizomes de vétyver, de gingembre et d'iris [37]. Cependant, bien que le travail sous pression conduise à une amélioration du rapport d'entraînement donc à des économies d'énergie, une température élevée peut emmener une modification voire une

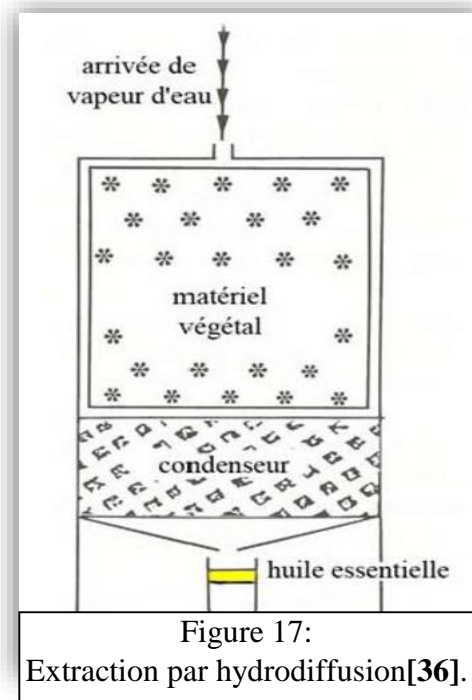


Figure 17:  
Extraction par hydrodiffusion [36].

altération de l'huile essentielle obtenue. D'autre part, le prix et les contraintes des équipements à mettre en œuvre contribuent à freiner cette technique [38].

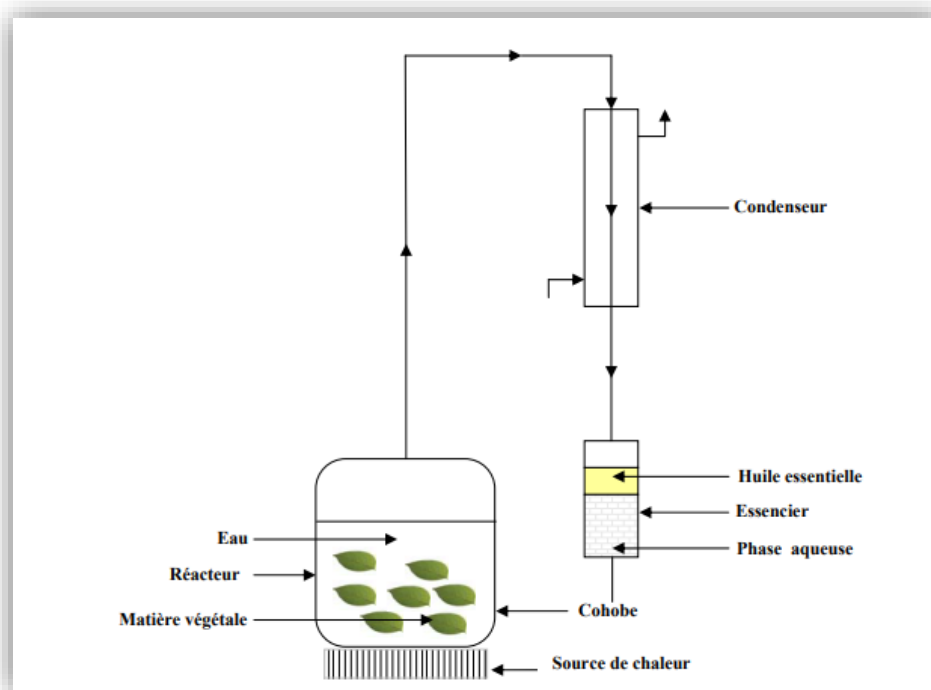


Figure 18:Extraction par hydrodistillation [36].

#### 3.2.1.1.4. Extraction par solvants volatils des extraits aromatiques

La technique d'extraction « classique » par solvant, consiste à placer dans un extracteur un solvant volatil et la matière végétale à traiter. Grâce à des lavages successifs, le solvant va se charger en molécules aromatiques, avant d'être envoyé au concentrateur pour y être distillé à pression atmosphérique. Le produit ainsi obtenu est appelé « concrète ». Cette concrète pourra être par la suite brassée avec de l'alcool absolu, filtrée et glacée pour en extraire les cires végétales. Après une dernière concentration, on obtient une « absolue ». Les rendements sont généralement plus importants par rapport à la distillation et cette technique évite l'action hydrolysante de l'eau ou de la vapeur d'eau [38].

#### 3.2.1.1.5. Hydrodistillation extraction simultanée (SDE)- Extraction par Soxhlet

Cependant, depuis quelques décennies, l'extraction par solvant a connu d'intéressantes améliorations. L'hydrodistillation-extraction simultanée et l'extraction par Soxhlet en sont les principales (fig.19). L'hydrodistillation-extraction simultanée (Simultaneous Distillation Extraction : SDE) a été décrite en 1964 pour la première fois par Lickens et Nickerson [39]. Le nom des concepteurs de la technique sera par la suite donné à l'appareillage utilisé pour ce type d'extraction. L'originalité et le principe de cette technique résident dans la rencontre de la vapeur d'eau chargée de molécules

aromatiques provenant de l'hydrodistillation et des vapeurs de solvant, entraînant l'extraction des composés aromatiques de la phase aqueuse vers la phase organique. Le passage des deux phases dans la partie réfrigérante va permettre la condensation et la séparation des deux phases dans la partie en U de l'appareil. La conception du procédé assure le recyclage des deux phases. La SDE est une technique actuellement très utilisée dans l'extraction de molécules aromatiques d'origines végétales [40], mais aussi dans l'agro-alimentaire pour la détermination qualitative et quantitative de molécules aromatiques présentes dans certains produits alimentaires [41]. Plus récemment, la SDE a été réalisée sous pression réduite, ce qui permet de réduire les phénomènes d'artéfact comme cela a été mis en évidence en étudiant l'acétate de linalyle [42].

L'extraction par l'appareil de Soxhlet consiste à faire passer à travers la matière à traiter contenue dans une cartouche de cellulose, un flux descendant de solvant toujours neuf puisque distillé à chaque cycle. Cette technique est loin d'être exclusive aux molécules aromatiques d'origine végétale [43]. Elle est fréquemment utilisée pour l'extraction de lipides [44], ou de diverses autres catégories de molécules. De plus, cette technique d'extraction a été récemment combinée aux micro-ondes [45] et aux ultra-sons [46].

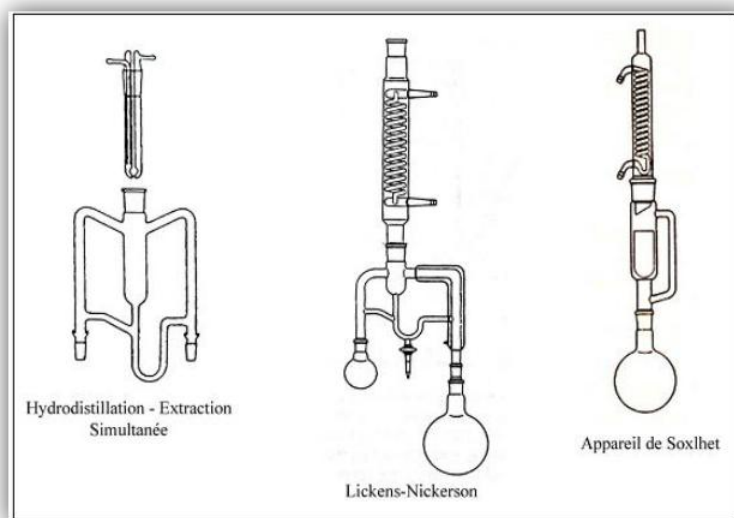


Figure 19 : Types d'extraction par solvants volatils [43]

### 3.2.1.1.6. Extraction par fluide supercritique (SFE)

Les extractions par fluide supercritique peuvent se faire avec différents fluides supercritiques. Un fluide est dit à l'état supercritique lorsqu'il atteint les conditions de température et de pression au-delà de son point critique. Le point critique est un point à partir duquel un « corps » possède des caractéristiques intermédiaires entre l'état gazeux et l'état liquide [47].

Le plus connu c'est l'extraction par CO<sub>2</sub> supercritique ou son principe consiste à faire circuler du CO<sub>2</sub> supercritique, sous pression et température, à travers une matière, puis d'opérer une décompression

pour récupérer l'extrait ou le contaminant. A la dépressurisation, le CO<sub>2</sub> est libéré sous forme gazeuse (ré-exploitable) et le composé recherché sous forme liquide ou solide (fig.20) [47].

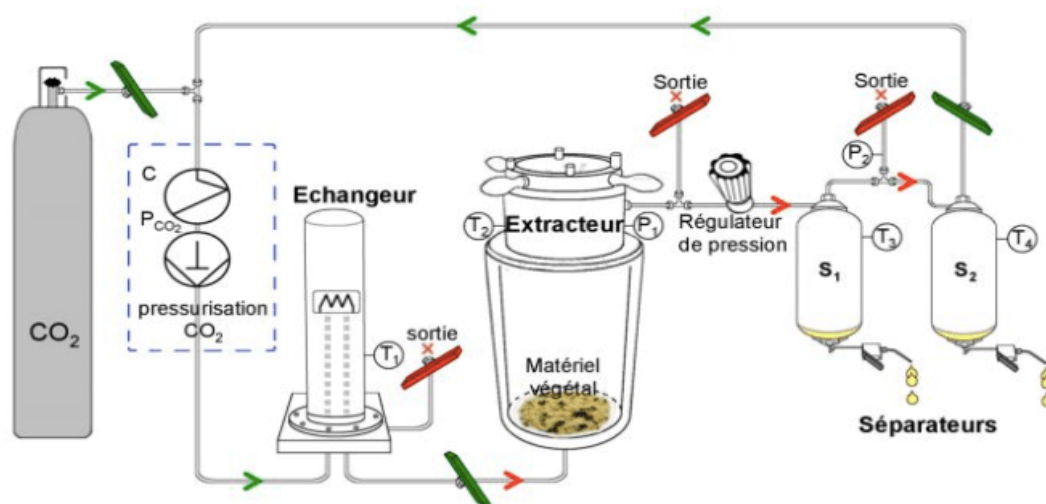


Figure 20: Schéma de l'extraction au Dioxyde de Carbone (CO<sub>2</sub>) supercritique [47].

### 3.2.1.1.7. Extractions par micro-ondes

On distingue deux types l'HDAM et L'ESSAM :

#### 3.2.1.1.7.1. Hydrodistillation Assistée par Micro-ondes (HDAM)

L'hydrodistillation assistée par micro-ondes (HDAM) est un procédé innovant, développé par Stashenko et coll. (2004a et 2004b). Le principe de ce procédé diffère de celui de l'hydrodistillation par le mode de chauffage. L'HDAM utilise un chauffage assisté par micro-ondes, basé sur le principe de gradient thermique inversé, alors que l'HD emploie un chauffage classique. En HDAM (fig.21), le matériel végétal est immergé dans l'eau dans un réacteur placé dans l'enceinte d'un four à micro-

ondes. Le réacteur est relié à un montage de type Clevenger placé en amont du four [49].

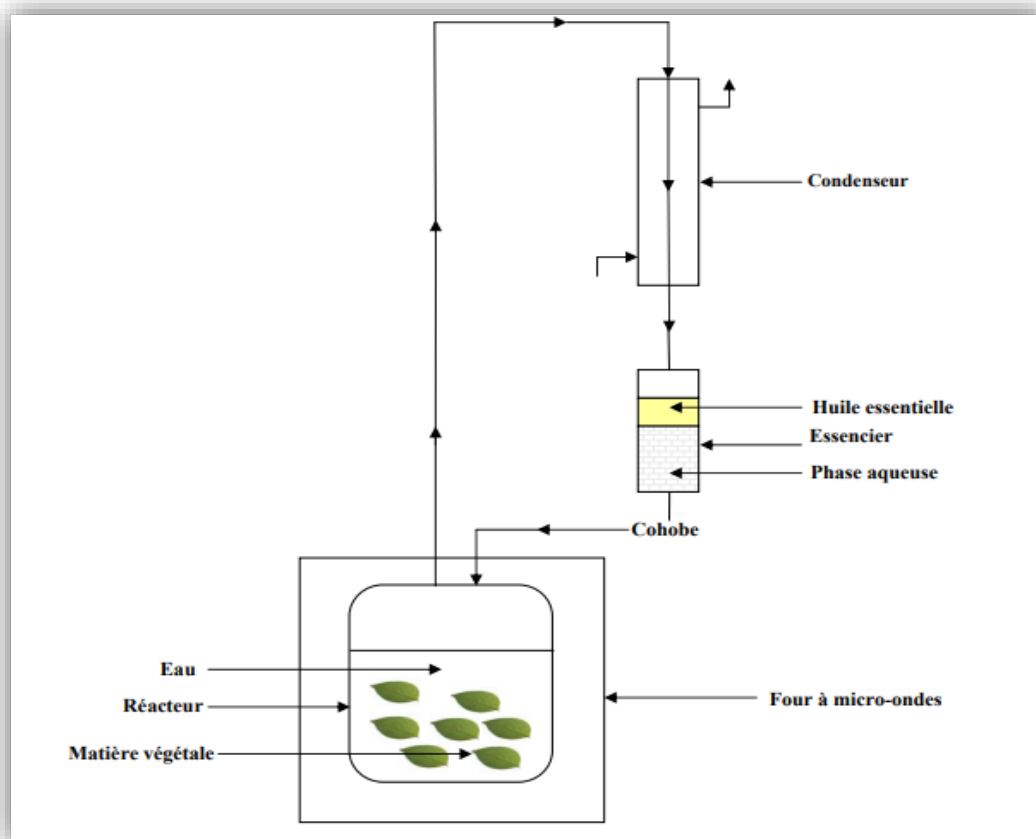


Figure 21 : Schéma de l'extraction par Hydrodistillation Assistée par Micro-ondes (HDAM) [49].

### 3.2.1.1.7.2. Extraction sans solvant assistée par micro-ondes (ESSAM)

L'extraction sans solvant assistée par micro-ondes (ESSAM) est une technique innovante, pour l'extraction des huiles essentielles sans solvant à pression atmosphérique, développée et brevetée, par Chemat et coll (2004a, 2004b). Le système ESSAM (*fig.22*) est constitué principalement de quatre parties : un réacteur dans lequel est placée la matière végétale, un four à micro-ondes, un système de réfrigération et un essencier où est recueillie l'huile essentielle.

Cette technique, repose sur le principe d'une distillation sèche assistée par micro-ondes. Le matériel végétal frais est placé dans un réacteur micro-ondes sans ajout de solvant. Le chauffage de l'eau contenue dans le végétal provoque la rupture des glandes riches en huile essentielle. Cette dernière, libérée, est entraînée par la vapeur d'eau générée par l'eau de la matière végétale. Le réacteur est relié à un système de refroidissement à l'extérieur du four à micro-ondes, qui permet la condensation du distillat, composé d'eau et d'huile essentielle, de façon continue et le retour de l'excès d'eau à l'intérieur du ballon permet de maintenir le taux d'humidité

propre à la matrice végétale. Ce procédé, a été appliqué à plusieurs types de plantes fraîches et de Citrus[49].

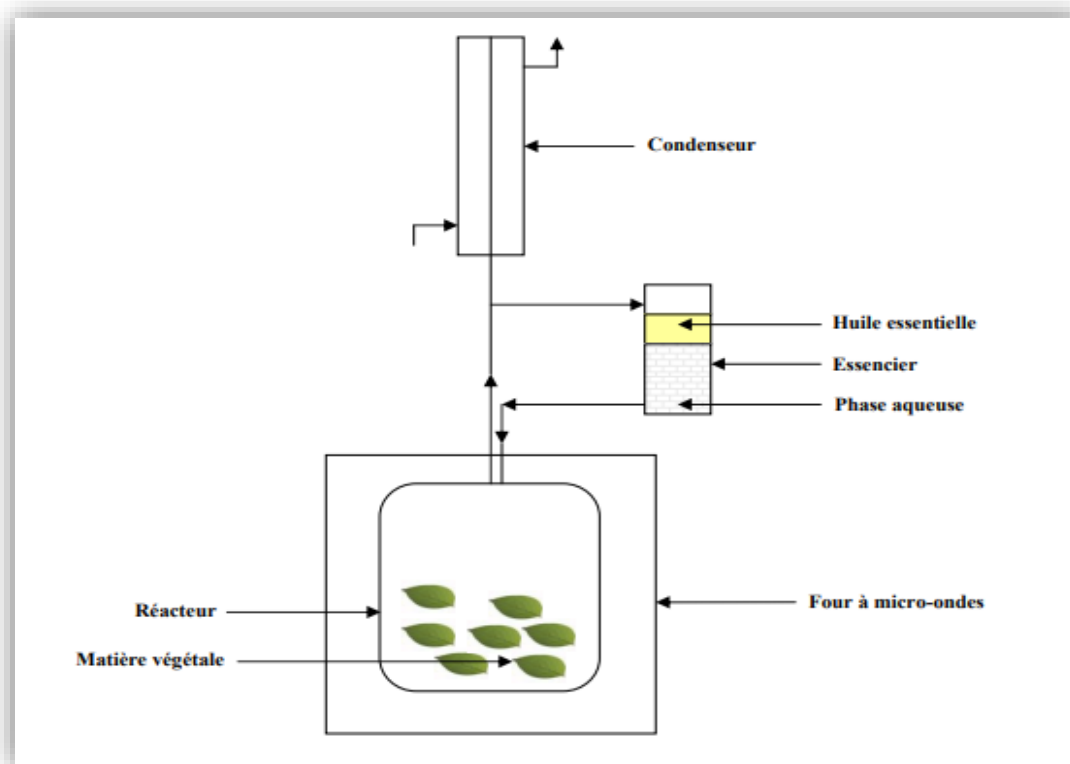


Figure 22 : Schéma de l'extraction sans solvant assisté par micro-ondes (ESSAM)[49].

### 3.2.1.1.8. Extraction par Détente Instantanée Contrôlée (DIC)

La Détente Instantanée Contrôlée a été mise au point par Allaf et coll. en 1992. Le principe de cette technique consiste à soumettre le matériel végétal à un traitement à haute température ( $>200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), sous haute pression ( $>20\text{ bars}$ ) durant une très courte durée (quelques secondes) (fig.23). Des phénomènes d'auto vaporisation dans le produit à traiter sont provoqués, suite à une détente ultrarapide ( $<200\text{ ms}$ ) vers une pression relativement faible.

L'extraction par DIC a l'avantage d'être rapide et sélective et ne nécessite pas l'utilisation de solvants, seule la vapeur d'eau est employée[49].

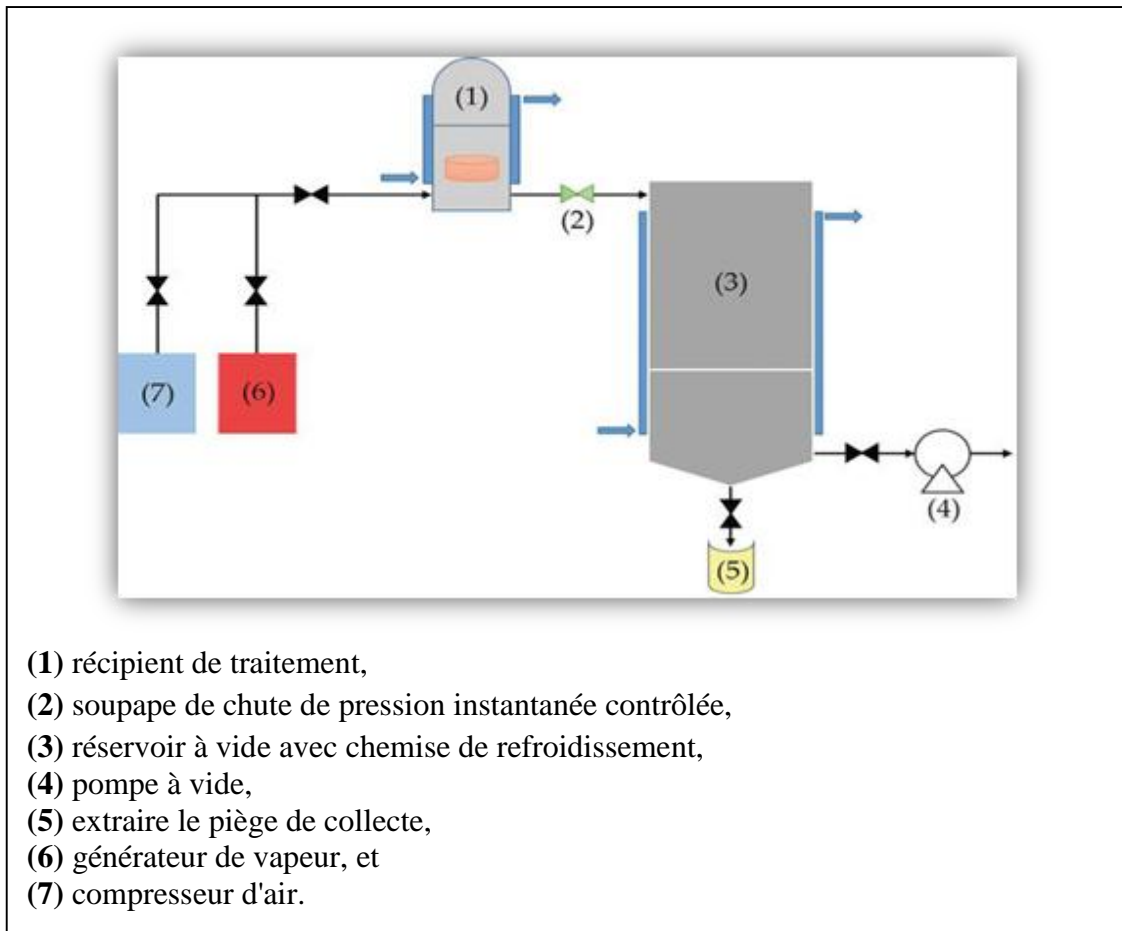


Figure 23 : Présentation schématique d'un réacteur DIC (Extraction par Détente Instantanée Contrôlée) [50].

### 3.2.1.1.9. Extraction par ultrasons

Le matériel végétal est immergé dans un solvant et soumis à l'action des ultrasons. Les ondes sonores provoquent des vibrations mécaniques dans le milieu à travers une succession de phases d'expansion et de compression (*fig.24*). Des bulles se forment ainsi (phénomène de cavitation). Au voisinage des parois cellulaires, ces bulles se dégonflent. Ceci produit des micro-jets ultra-rapides de liquide qui provoquent la destruction de ces parois et entraînent la libération des molécules recherchées dans le milieu. Une étape d'élimination du solvant est nécessaire pour récupérer l'huile essentielle. Plusieurs recherches ont été menées sur l'extraction des huiles essentielles par ultrasons en employant des équipements de laboratoire[49].

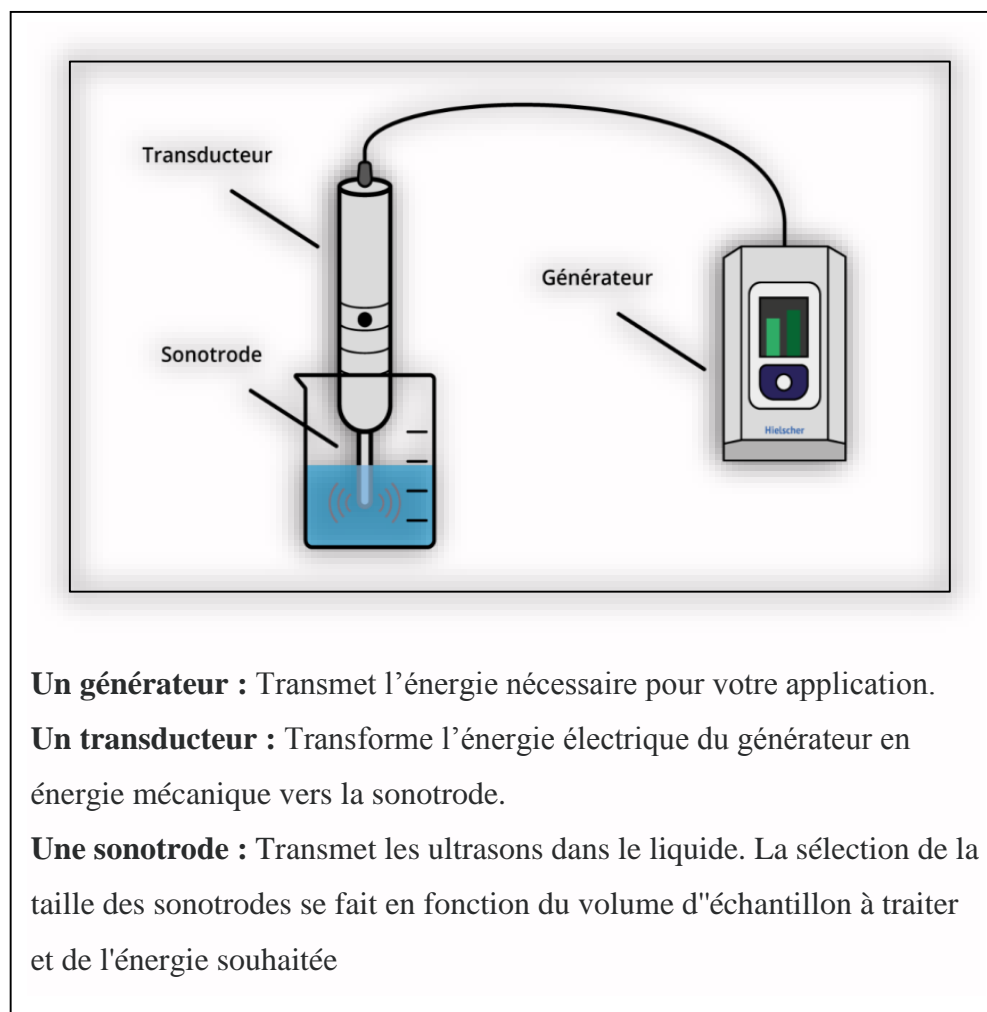


Figure 24 : Extraction par Ultrason [51].

### 3.2.1.2. Extraction des composés non volatiles

Il existe différentes techniques qui permettent d'extraire les métabolites secondaires. On peut citer les techniques d'extractions traditionnelles et les techniques d'extractions innovantes [52].

#### 3.2.1.2.1. Extraction traditionnelle

Les extractions « traditionnelles » comprennent les méthodes utilisées de façon traditionnelle par la population depuis des millénaires mais également des méthodes classiquement utilisées en laboratoire pour extraire des métabolites secondaires. Parmi les techniques couramment utilisées on retrouve [52].

##### 3.2.1.2.1.1. Infusion

Où la matière végétale est mise en présence d'un liquide initialement bouillant, que l'on laisse ensuite refroidir. Le liquide peut être de l'eau, de l'alcool ou de l'huile [52].

### 3.2.1.2.1.2. Décoction

Où la plante est immergée dans de l'eau froide puis le tout est porté à ébullition et maintenu à 100°C entre 2 et 20 minutes. Cette méthode permet une extraction plus complète des principes actifs mais certains peuvent plus facilement être dégradés à cause du chauffage élevé [52].

### 3.2.1.2.1.3. Macération

Où la plante est immergée dans un solvant froid (eau, solution alcoolique, huile) au moins pendant une nuit et jusqu'à 24h pour en extraire les composés solubles [52].

### 3.2.1.2.2. Extraction par extracteur Soxhlet

Cette technique permet d'effectuer une extraction par solvant, en continue, de composés chimiques présents dans un extrait solide. Le solvant, présent dans un ballon, est porté à ébullition. Les vapeurs de ce dernier passent dans le tube adducteur, se condensent dans le réfrigérant et retombent dans l'extracteur où l'extrait est présent. Le solide va ainsi macérer dans le solvant. Il y a ensuite retour du solvant enrichi en substances extraites, dans le ballon lorsque que le solvant s'accumule dans l'extracteur et atteint le Soxhlet du tube siphon. Ce retour de liquide va permettre au solvant contenu dans le ballon de se charger progressivement en substances extraites, de composés solubles de l'extrait. Par la suite le solvant va continuer à s'évaporer mais les substances extraites vont quant à elles rester dans le ballon (fig.25)[52].

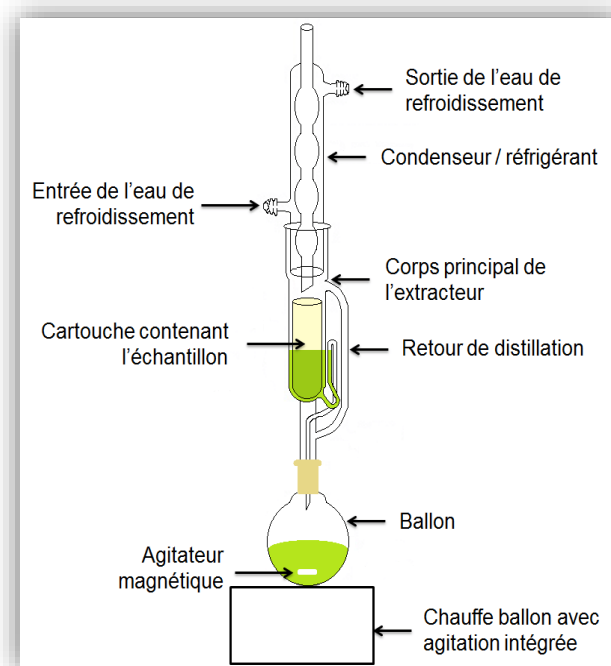


Figure25 : Extracteur Soxhlet [52].

### 3.3. Méthodes d'analyses phytochimiques

Pour analyser la composition phytochimique d'une plante, on fait appel à deux (ou plus) principales méthodes; la première pour le but de séparation et la deuxième pour l'analyse).

#### 3.3.1. Méthodes de séparation

##### 3.3.1.1. Chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou (GC)

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est une méthode d'analyse par séparation qui s'applique aux composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition [64]. La CPG est la technique usuelle dans l'analyse des huiles essentielles. Elle permet d'opérer la séparation de composés volatils de mélanges très complexes (fig.26) et une analyse quantitative des résultats à partir d'un volume d'injection réduit [65].

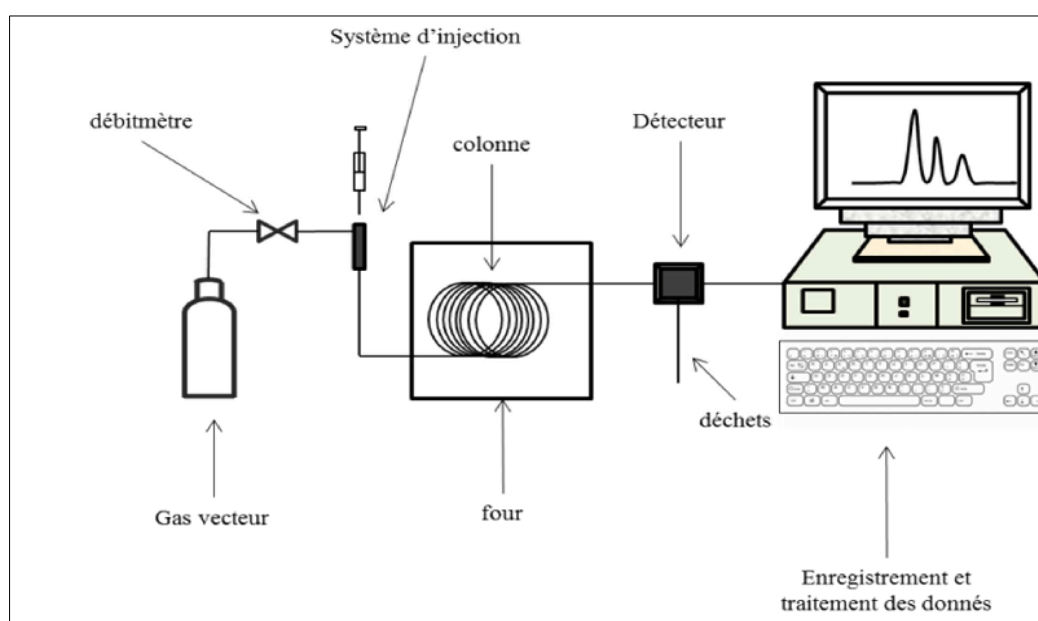


Figure 26 : schéma d'un CPG [82].

##### 3.3.1.2. Chromatographie en phase liquide (Cl) ou (LC)

L'HPLC (Chromatographie liquide de haute performance) (fig.02) est un moyen très flexible et simple d'isoler et d'identifier les différents composés d'un mélange. La HPLC et la CPG peuvent être traverser une colonne qui contient une phase solide (silices, silices fondues, silice greffées)[85], assez largement décrites par des théories communes. Dans les deux cas, un fluide appelé phase mobile .

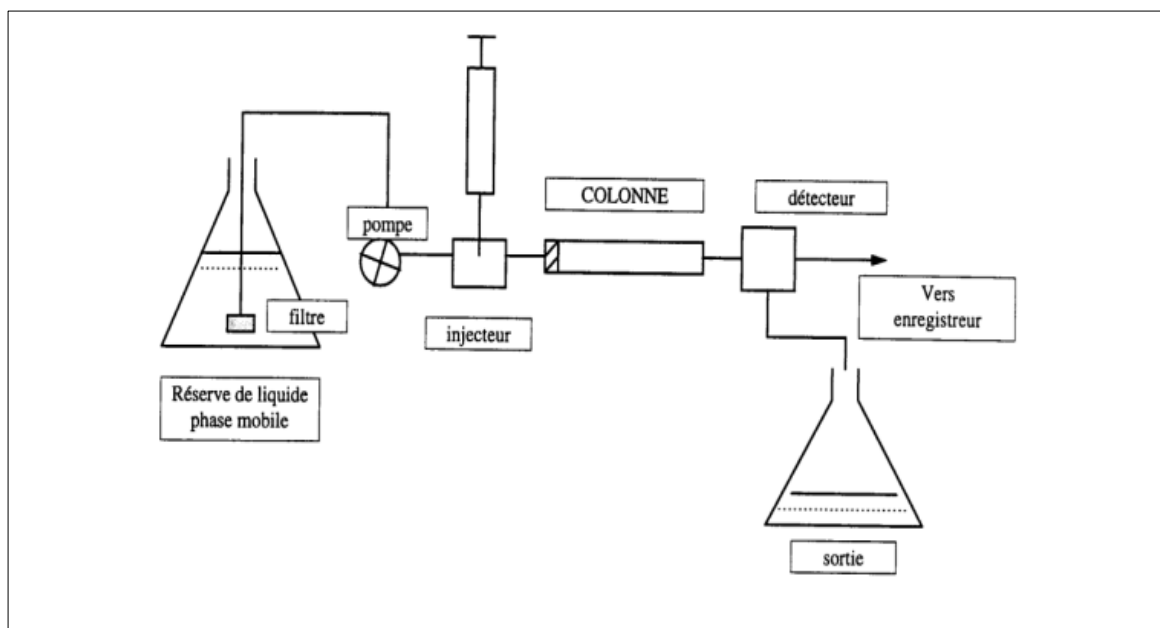


Figure 27 : Principe de fonctionnement de L'HPLC [85].

On peut trouver d'autres techniques chromatographiques dans d'autres coulages conventionnels tel que :

- Chromatographie en phase supercritique (SFC)
- Chromatographie planaire (ou sur couche mince)
- Chromatographie d'exclusion stérique (chromatographie d'exclusion)
- Chromatographie électrocinétique micellaire (MEKC) (CEMC) (MECC)

### 3.3.2. Méthodes d'analyses

#### 3.3.2.1. Spectrométrie de masse

Parmi les méthodes analytiques, la spectrométrie de masse (MS) occupe une place privilégiée grâce à ses caractéristiques: méthode hautement sensible (détection de composés à l'état de traces en quantité inférieure au milligramme), spécifique, applicable à des mélanges complexes, combinable à de nombreuses techniques chromatographiques et possédant une grande variété d'applications (analyses chimiques qualitatives et quantitatives, interaction entre molécules, biomédecine, entre autres).

Généralement, le spectre fournit des indications précises quant à la structure et l'identité du composé analysé. Ces informations pourront être utilisées à des fins d'analyse quantitative.

Le principe de la spectrométrie de masse consiste au bombardement à l'aide d'un faisceau d'électrons, d'une molécule à l'état gazeux pour produire une série de fragments enregistrables et caractéristiques de la molécule initiale.

### 3.3.3. Analyse par les couplages conventionnels (techniques hybrides)

Les techniques hybrides sont une combinaison de deux techniques ou plus analytiques qui aident à trouver et mesurer des composantes dans un mélange. Chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse (GC-MS), la spectrométrie liquide de la chromatographie-masse (LC-MS), la spectroscopie de chromatographie-infrarouge de gaz (GC-IR), sont quelques-unes des techniques analytiques hybrides les plus populaires. Ces sont très utilisés en chimie et biochimies [96].

#### 3.3.3.1. Couplage chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse (GC-MS)

La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) (*fig.28*) en mode impact électronique (SM-IE) est la technique la plus utilisée pour l'analyse des huiles essentielles à cause de leur faible volatilité [19]. Il permet de connaître, dans la grande majorité des cas, la masse moléculaire d'un composé et d'obtenir des informations structurales relatives à une molécule à partir de sa fragmentation [9].

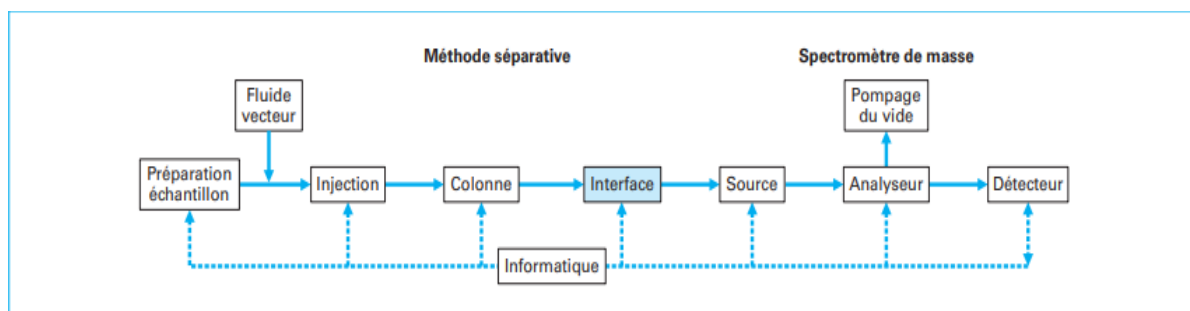


Figure 28 : Schéma simplifié d'un couplage classique chromatographie-spectrométrie de masse GC-MS[80].

##### 3.3.3.1.1.1. Applications

- Identification des huiles essentielles (faible volatilité)
- l'analyse des aliments (composés aromatiques des esters, acides gras, alcools, aldéhydes, terpènes, etc.).
- Affaires médico-légales et pénales
- Détections biologiques et pesticides
- Détection d'agents de sécurité et de guerre chimique
- Astrochimie et recherche géochimique
- Applications médicales et pharmaceutiques
- Analyse pétrochimique et des hydrocarbures
- Applications industrielles[95].

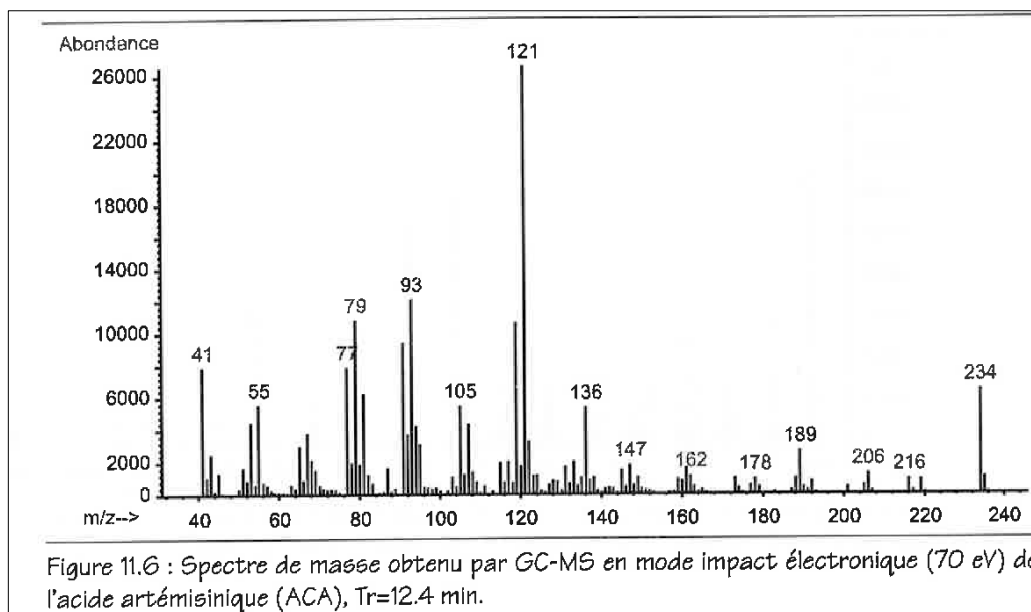


Figure 29 : Spectre de masse obtenu par CG-MS de L'acide Artemisinique Tr=12.4min [84].

### 3.3.3.2. Couplage chromatographie en phase liquide - spectrométrie de masse (CL-MS)

La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (Liquid chromatography-mass spectrometry ou LC-MS) est une méthode d'analyse qui combine les performances de la chromatographie en phase liquide et de la spectrométrie de masse afin d'identifier et/ou de quantifier précisément de nombreuses substances [91].

#### 3.3.3.2.1. Applications

- Analyses des polyphénols, flavonoïdes et glucosides dans les plantes, les fruits et les algues, peinture, médicaments;
- Analyse qualitative et quantitative des hormones et des médicaments;
- Dépistage biochimique des troubles génétiques;
- Surveillance thérapeutique des médicaments et toxicologie
- Identification de protéines en mélanges [91].

### 3.3.3.3. Couplage chromatographie en phase liquide - spectrométrie de masse (CL/MS-MS)

À cause de sa sensibilité et de sa sélectivité, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem (MS/MS) à triple quadripôle est souvent considérée comme «le gold standard » pour la quantification de composés dans un milieu complexe [91].

#### 3.3.3.3.1. Applications

Analyse de traces en:

- Échantillons environnementaux (sol, eau, sédiments)
- Analyses pharmaceutiques (c.-à-d. Analyses d'ingrédients actifs ou d'impuretés)
- Échantillons biologiques (c.-à-d. Cultures, tissus de bétail, lait, œufs, sang, urine)
- Evaluation du potentiel bioactif (Alcaloïdes, polyphénols, terpènes, etc...) par conséquence caractérisation des propriétés bioactifs (ex. propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires)  
Ex : l'analyse des fruits tropicaux par LC-MS/MS a démontré la présence de 20000 molécules bioactives.
- Analyses de confirmation de structure
- Analyse de composés dépourvus de chromophores UV
- Mise à jour de la méthodologie existante pour une plus grande spécificité ou sensibilité[94].

### 3.4. Méthodes d'étude de l'activité antivirale

Repose sur l'étude de l'efficacité et de la toxicité de l'antiviral, on trouve les méthodes suivantes :

#### 3.4.1. Dosage TCID<sub>50</sub>

TCID<sub>50</sub> (doses infectieuses de culture tissulaire à 50 %) signifie la concentration à laquelle 50 % des cellules sont infectées lorsqu'un tube à essai ou une plaque à puits sur laquelle les cellules cultivées ont été inoculées avec une solution diluée de liquide viral (*fig.30 A et B*). Le dosage TCID<sub>50</sub> est l'une des méthodes permettant de déterminer le titrage d'un virus. Le TCID<sub>50</sub>. Le dosage est utilisé pour quantifier les titres viraux en déterminant la concentration à laquelle 50 % des cellules infectées présentent un effet cytopathique. Cette méthode repose sur le changement morphologique de la cellule lorsqu'elle a été infectée par le virus. La procédure est effectuée pour déterminer le titre infectieux de tout virus pouvant provoquer des effets cytopathiques en culture tissulaire et est réalisée pendant 5 à 20 jours en culture pour rester viable. L'EPC (effets cytopathiques) se produit lorsque le virus infectieux provoque la lyse (dissolution) de la cellule hôte ou lorsque la cellule meurt sans lyse en raison de son incapacité à se reproduire. Le degré de CPE peut refléter indirectement la virulence du virus, donc cette caractéristique peut être utilisée pour déterminer la virulence du virus. Il convient de noter que tous les virus ne peuvent pas provoquer d'ECP en culture tissulaire. Les lignées cellulaires et les virus doivent être alignés pour voir un effet cytopathique [100].

Les tests TCID<sub>50</sub> sont utilisés pour tester la sensibilité aux médicaments, quantifier les unités infectieuses, déterminer la dose de virus requise et étudier la libération du virus [100].



Il est essentiel d'établir qu'un produit expérimental possède une activité antivirale à des concentrations pouvant être atteintes *in vivo* sans induire d'effets toxiques sur les cellules. De plus, dans un modèle de culture cellulaire, l'activité antivirale apparente d'un produit expérimental peut être le résultat de la mort de la cellule hôte après exposition au produit. Ainsi, il est crucial de déterminer le potentiel cytotoxique de la formulation sur la lignée cellulaire utilisée dans les tests antiviraux.

50% des concentrations de cytotoxicité (CC<sub>50</sub>) est la concentration des composés d'essai nécessaires pour réduire la viabilité cellulaire de 50%. Cytotoxicité des composés d'essai est déterminée au mieux en même temps que les cellules non infectées pour obtenir la concentration cytotoxique à 50% (CC<sub>50</sub> valeurs). Les tests de cytotoxicité utilisent une série de concentrations croissantes du produit antiviral pour déterminer quelle concentration entraîne la mort de 50 pour cent des cellules hôtes. Cette valeur est la concentration médiane de cytotoxicité cellulaire et est identifiée par la concentration cytotoxique à 50 % (CC<sub>50</sub>). Il est recommandable de déterminer la concentration cytotoxique à 50 % (CC<sub>50</sub>) dans les cellules stationnaires et en division de plusieurs types de cellules et tissus humains pertinents pour déterminer le potentiel de toxicités spécifiques au cycle cellulaire, à l'espèce ou aux tissus. La sensibilité *in vitro* des virus aux agents antiviraux est généralement mesurée par la concentration inhibitrice 50 % (IC<sub>50</sub>), qui est la concentration d'antiviral qui réduit de 50 % l'effet cytopathique induit par le virus (CPE) et le nombre de plaques formées. L'efficacité relative du produit expérimental dans l'inhibition de la réplication virale par rapport à l'induction de la mort cellulaire est définie comme l'indice thérapeutique ou de sélectivité (IS). Ceci permet le calcul de l'indice de sélectivité (IS), qui est défini comme le rapport de la concentration cytotoxique à 50 % (CC<sub>50</sub>) à la concentration inhibitrice de 50 % (CI<sub>50</sub>) [101].

Indice de sélectivité :  $IS = CC_{50} / CI_{50}$

Il est souhaitable d'avoir un index thérapeutique élevé donnant une activité antivirale maximale avec une toxicité cellulaire minimale. Les composés avec des valeurs d'indice de sélectivité (IS) 10 sont généralement considérés comme actifs *in vitro*. Parfois, il existe des composés identifiés qui ont des valeurs SI inférieures à 10 qui sont efficaces dans les modèles d'infection animale. Ainsi, les valeurs d'indice de sélectivité (IS) obtenues *in vitro* servent de guide dans la recherche de composés actifs pour le développement ultérieur de médicaments. Plus le rapport SI est élevé, plus un médicament serait théoriquement efficace et sûr pendant *in vivo* traitement d'une infection virale donnée. Le médicament idéal ne serait cytotoxique qu'à des concentrations très élevées et aurait une activité antivirale à de faibles concentrations, donnant un indice de sélectivité (IS) élevé et éliminant le virus cible à des concentrations bien inférieures à sa concentration cytotoxique. L'indice de sélectivité d'un composé est un paramètre

largement accepté utilisé pour exprimer l'efficacité *in vitro* d'un composé à inhiber la réplication virale[101].

### 3.4.3. Test d'inhibition de l'hémagglutination (HAI)

L'inhibition de l'hémagglutination (HI ou HAI) est utilisée pour déterminer les concentrations relatives de virus, de bactéries ou d'anticorps inventés par le virologue américain George Hearst en 1941. Cette méthode expérimentale utilise des protéines de surface de divers virus (tels que l'hémagglutinine (HA) du virus de la grippe) pour agglutiner plusieurs types de globules rouges (RBC). La réaction de l'hémagglutinine virale avec les globules rouges produit un réseau de cellules agrégées. Cependant, si le sérum d'une personne infectée par le virus est mélangé avec des globules rouges et le virus, les globules rouges ne s'agglutineront pas (fig.31). Ce phénomène est appelé inhibition de l'hémagglutination. Les anticorps présents dans le sérum de la personne infectée neutralisent le virus, ce qui conduit à un résultat positif. Si le sérum du patient ne contient pas d'anticorps contre la protéine de surface du virus à tester, il y aura une réaction d'hémagglutination car la molécule de surface est libre pour les globules rouges d'hémagglutinine (résultat négatif)[102].

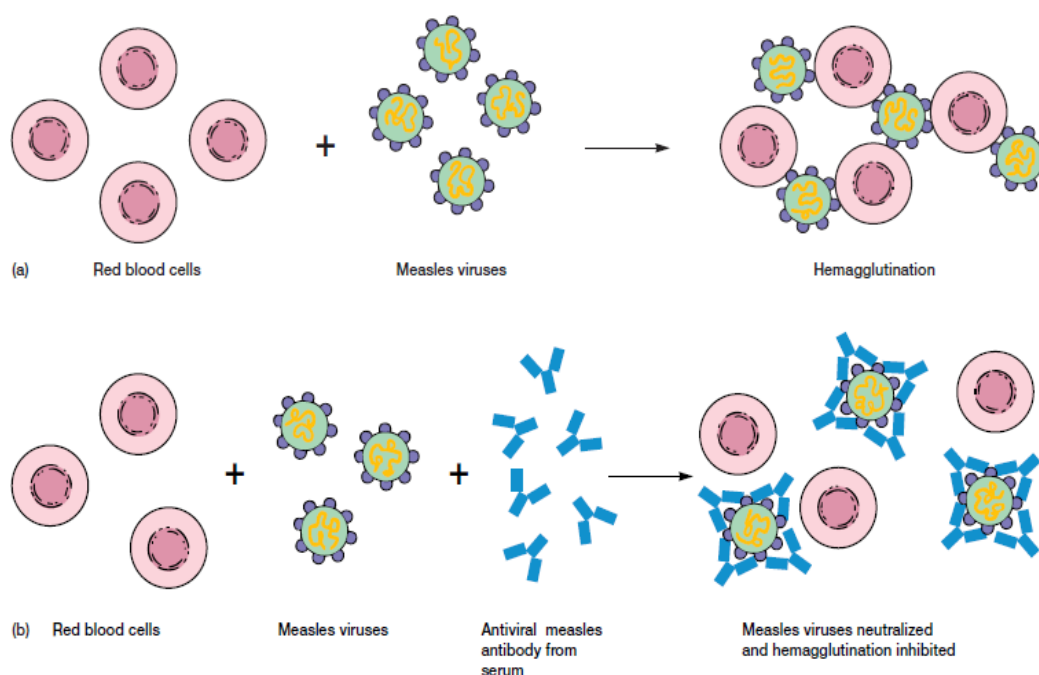


Figure 41: la technique de test d'inhibition de l'hémagglutination (HAI)[105].

### 3.4.4. Tests recombinants

Recombinant Virus Assay « RVA » C'est la technique la plus utilisée pour le VIH (virus d'immunodéficience humaine), elle repose sur la production de virus recombinant à partir de l'ARN plasmatique. Elle consiste, après extraction de l'ARN viral du plasma, à amplifier par RT-PCR (Retro-

Transcriptase -Réaction en Chaîne par Polymérase)(fig.32)le gène de la RT (Retro-Transcriptase) et /ou de la protéase puis à co-transfecter ou cloner ce fragment amplifié dans des cellules eucaryotes réceptrices avec un plasmide pHXB2[103] (Un plasmide, « pHXB2\_D » (noms alternatifs pHXB2, pHXB-2D, censé contenir la souche de référence du VIH-1 HXB2)[104]contenant le génome du VIH délété(effacé) des gènes testés. On obtient un virus recombinant qui sera cultivé en présence d'ARV (antiviral) et dont on déterminera les  $CI_{50}$  et  $CI_{90}$ (fig.33). Cette technique a beaucoup d'avantages, elle permet d'éviter l'isolement du virus en culture de cellules qui demande beaucoup de temps et permet aussi d'effectuer des tests phénotypiques sur des virus difficiles à isoler du plasma[103].

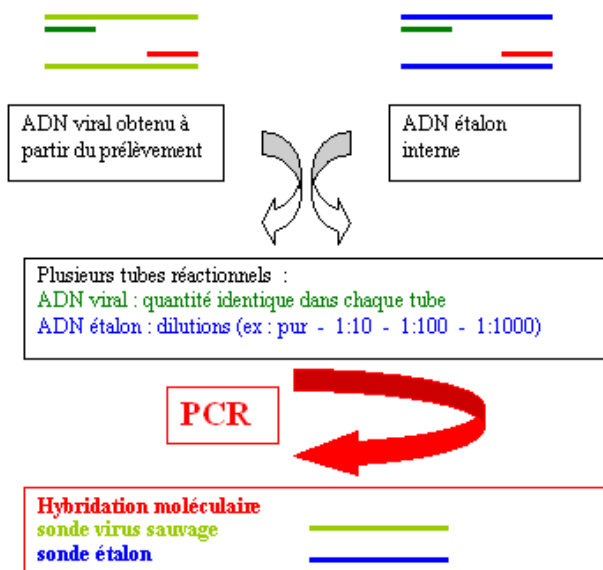
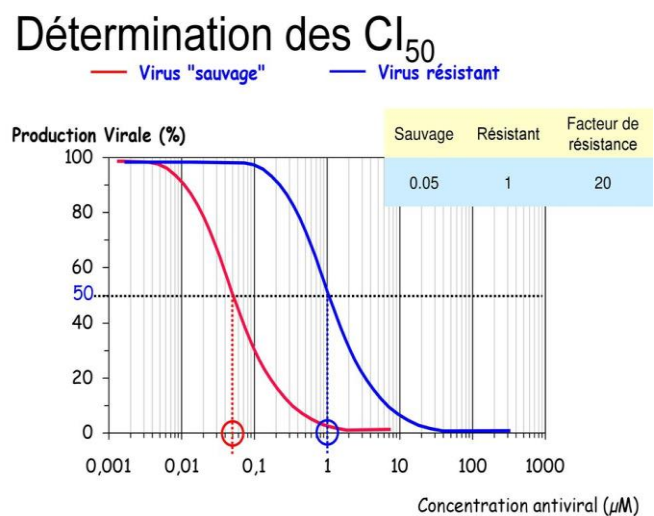


Figure 32 : la technique RT-PCR[105].

Figure 33 :Détermination des  $CI_{50}$  [106].

### 3.4.5. Test d'ELISA (dosage d'immunoabsorption par enzyme liée)

Le dosage immuno-enzymatique (ELISA) est un test extrêmement sensible qui est utilisé pour détecter des anticorps ou des antigènes spécifiques. L'ELISA direct est un test **de détection d'antigène utilisant des anticorps spécifiques immobilisés**. Dans cette procédure, un anticorps connu est adsorbé à l'intérieur du puits dans une plaque de microtitration. Après rinçage pour éliminer l'excès d'anticorps, l'échantillon suspecté de contenir l'antigène est ajouté[105].

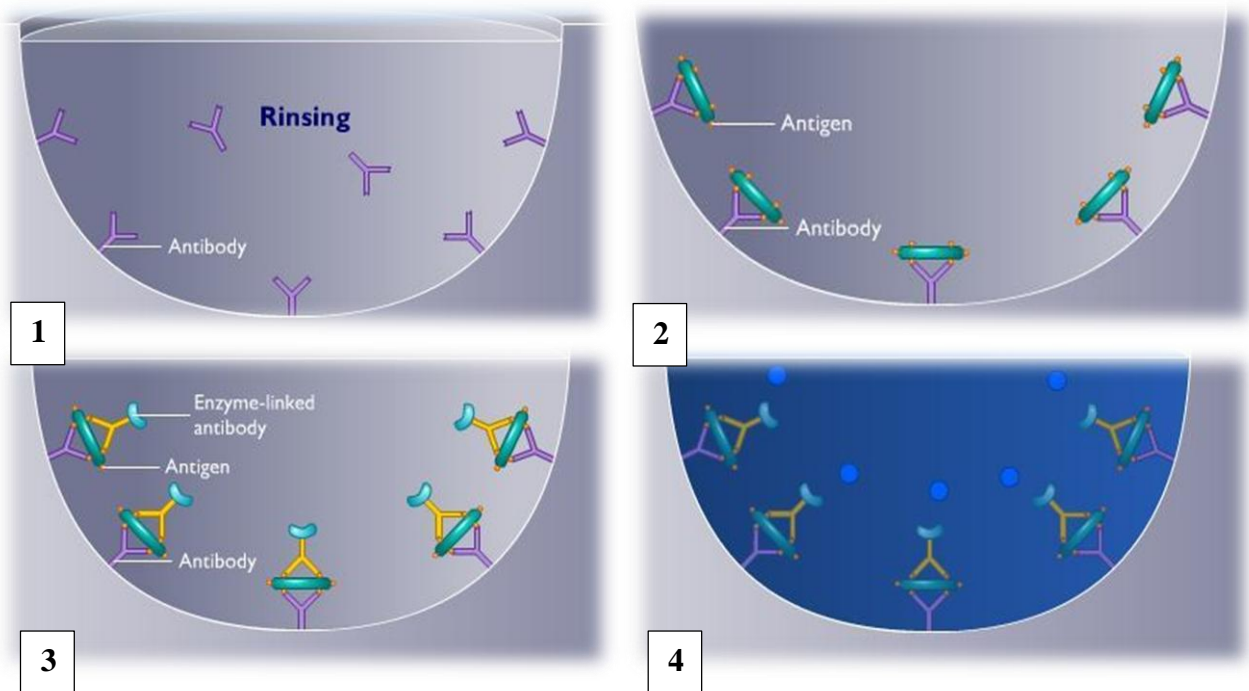


Figure 34 :Etapes de la technique ELISA [105].

Ensuite, un anticorps lié à une enzyme qui peut réagir avec l'antigène est ajouté. Si l'antigène est présent dans le puits, l'anticorps lié à l'enzyme s'y lie et est retenu.

Le substrat incolore de l'enzyme est ensuite ajouté (fig.34). Le développement de la couleur (après réaction enzyme-substrat) indique la présence de l'antigène [105].

---

Etude

---

DE

---

SYNTHESE

---

## **1. Etude des propriétés antivirales de quelques plantes médicinales**

### **a. Méthodologie de travail**

Dans cette deuxième partie, on a réalisé une étude de synthèse de quelques travaux sur sept plantes médicinales à travers le monde: le cyprès, l'armoise, la mélisse, la lycoris, l'eucalyptus, les échinacées et la réglisse dont les principaux critères de choix de ces dernières sont :

- Le potentiel antiviral des plantes médicinales choisis contre les maladies virales visées ;
- L'existence de pré études;

### **b. L'objectif général**

L'objectif du présent travail est d'étudier la composition chimique et les propriétés antivirales de ces plantes médicinales.

### **c. Résultats et discussion**

#### **1.1. Composition phytochimique de quelques plantes antivirales**

Des recherches récentes en étiologie ont permis de mieux comprendre les maladies virales. Il y a une recherche continue de médicaments naturels pour cibler les protéines virales. Seuls des produits chimiques limités sont disponibles pour traiter les maladies virales émergentes, ce qui constitue un inconvénient majeur. Par conséquent, il est urgent de démêler les métabolites antiviraux potentiels provenant de diverses sources naturelles [40].

Le tableau suivant illustre l'espèce, nom vernaculaire, type d'extrait et la composition phytochimique de quelques plantes antivirales.

**Tableau N° 09 : Composition phytochimique de quelques plantes antivirales**

Usine (plante)	Espèce	Nom vernaculaire Arabe	Type d'extrait	Composition phytochimique	Référence
Cyprès	<i>Cupressus sempervirens.L</i>	السرو	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un extrait de cônes frais de cyprès</li> <li>Extrait hydroéthanolique non glycérimé</li> </ul>	Catéchine Epicatéchine Tanins : (proanthocyanidines) Acidesaminés, glucideset flavonoïdes	[41]
Echinacées	<i>Echinacea Purpurea</i>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Extrait aqueux des racines</li> </ul>	Alkamides,des dérivés de l'acide caféique (échinacosides) polysaccharides.	[41]
Mélisse	<i>Melissa officinalis</i>	الحبق	<ul style="list-style-type: none"> <li>Extrait aqueux</li> <li>Extrait de feuilles fraîches de mélisse</li> <li>Extrait hydroéthanolique non glycérimé)</li> </ul>	Acide rosmarinique Dérivés d'acide rosmarinique et caféique (Danshensu, acide rosmarinique 3'-O-[8''-Z-Caffeoyl], caféated'éthyle), flavonoïdes (lutéoline 3'-O-β-D-glucuronide).	[43] [42]
Réglisse	<i>Glycyrrhiza glabra L.</i>	عرق السوس	<ul style="list-style-type: none"> <li>Extrait méthanolique</li> </ul>	L'acide glycyrrhizique, Coumarine, Maltol, les flavonoïdes, le liquiritoside (liquiritine), l'isoliquritoside (isoliquritrine), les phytostérines,les alcaloïdes (atropine7),les saponines (glycyrrhizine),les phytoestrogènes,la mannite,l'asparagine des stéroïdes.	[43] [26]
	<i>Eucalyptus globulus</i>	الكاليتوس	<ul style="list-style-type: none"> <li>Huile essentiel</li> </ul>	α-pinène, β-pinène, sabinène, α-phellandène, limonène, 1,8-cinéole, camphre.	[44]

<p><b>Eucalyptus</b></p>	<p><i>Eucalyptuscésie</i></p>	<p>الكالبتوس</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrait aqueux des feuilles</li> </ul>	<p>Thujan, <math>\alpha</math>-Pinène, Campène, Sabinene, <math>\beta</math>-Pinène, Myrcène, <math>\alpha</math>-terpinène, p-Cymène, 1,8-Cinéol, <math>\gamma</math>-terpinène, <math>\alpha</math>-terpinéol, Linalol, Alcool fenchylique, trans-Pinocarvéol, Méthofurane, Bornéol, Terpinène-4-ol, p-Cymen-8-ol, Menthol, <math>\alpha</math>-terpinéol, trans –Carvéol, cis- Carvéol, Carvone Géraniol, thymol, Éther éthylique de carvacrol, Carvacrol, Polyphénols, flavonoïdes, tannins, acide gallique, catéchine polyphénols, flavonoïdes, tannins.</p>	<p>[45]</p>
<p><b>Armoise</b></p>	<p><i>Artemisia capillaris</i></p>	<p>الشيح</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huile essentiel</li> </ul>	<p>Polyines, centaure X3, pontica époxyde, cétones (artémisia cétone), 1-8 cinéole, Camphre, Bornéol, Linalol thuyone, flavonoïdes : hétérosides en 3 de flavonols. Hydroxycoumarines, escutéol, Scopolétole, Umbelliférone, Triterpènes, stérols, <math>\beta</math>-sitostérols, fernénol, Acides et lactones sesquiterpéniques, vulgare, Psilostachyine Minéraux</p>	<p>[46]</p>
<p><b>Lycoris</b></p>	<p><i>Lycoris radiata</i></p>	<p>زنبق العنكبوت الأحمر</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrait éthanolique</li> </ul>	<p><b>Alcaloïdes</b>  hippeastrine N-oxide, galanthamine N-oxide, lycoramine N-oxide, galanthamine, lycoramine, hipeastrine, O-methyllycorenine N-oxide, O-methyllycorenine, homolycorine N-oxide, homolycorine, O-demethyllycoramine, vittatine, tazettine, lycorine, haemanthidine, O-demethylhomolycorine  <b>Phosphatidylcholine</b> : dipalmitoylphosphatidylcholine, 1 palmitoyl-2-linoleoylphosphatidyl-choline</p>	<p>[30]</p>

#### 4.1.1. Composés identifiés dans *Cupressus sempervirens* L.

Comme indiqué dans plusieurs études (*tab. 09*), les huiles essentielles de cônes et de fruits contiennent principalement des mono-terpènes et des sesquiterpènes volatils.

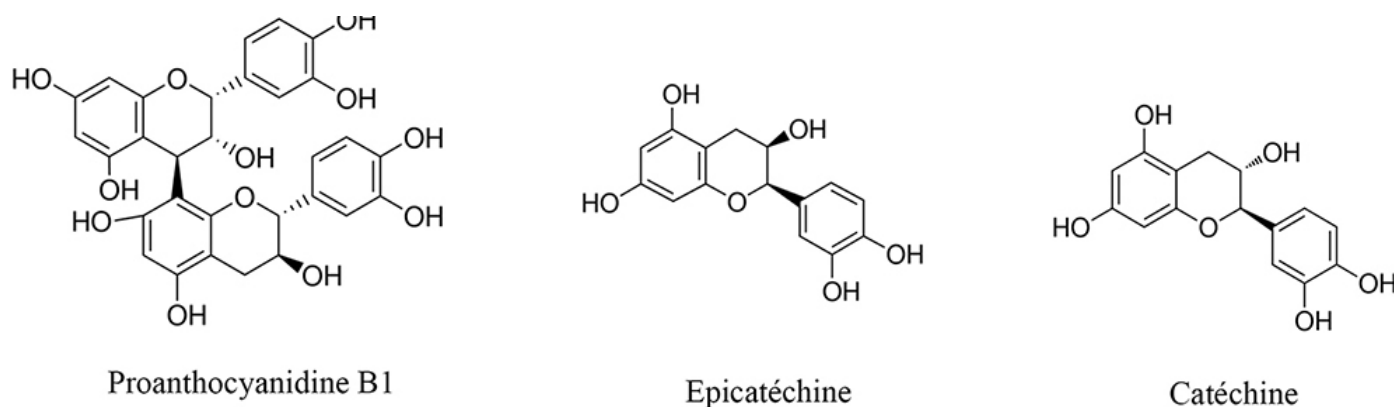


Figure35: Structure de la Proanthocyanidine B1, la Catéchine et L'Epicatechine[45].

Il est apparu que les huiles essentielles et volatiles de la plante différaient selon l'emplacement et la variété de la plante. 20 composés isolés de l'huile de cyprès de Méditerranée (*Cupressus sempervirens* L.), inclus tricyclène,  $\alpha$ -thujène,  $\alpha$ -pinène, camphène, sabinène,  $\beta$ -pinène, myrcène,  $\delta$ -3-carène p-cymène, limonène,  $\gamma$ -terpinène,  $\alpha$ -terpinolène, camphor, bronyl acétate, carvacrol,  $\beta$ -caryophyllène,  $\alpha$ -humulène, germacrène-D,  $\delta$ -cadinène et  $\alpha$ -cédrol. 20 constituants représentant 98,1% d'huile ont été identifiés ; l' $\alpha$ -pinène (48,6%), Le  $\delta$ -3-carène (22,1%), le limonène (4,6%) et l' $\alpha$ -terpinolène (4,5%) constituaient les principaux composants, représentant 79,8% de l'huile. Une partie (1,9%) de la composition totale n'a pas été identifiée [45].

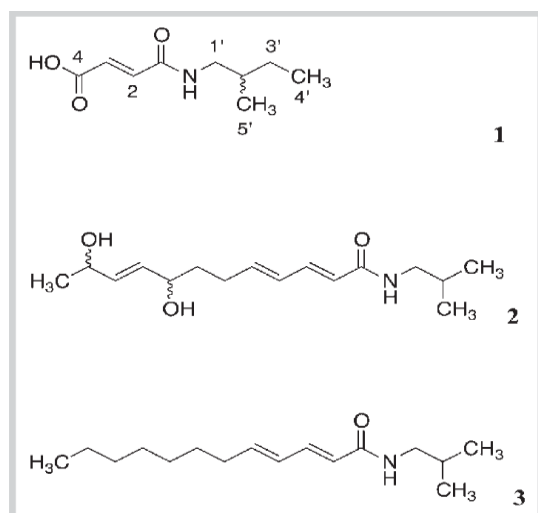
On note donc une différence de composition relativement importante notamment des huiles essentielles extraites de cônes et de fruits (l'analyse de l'huile essentielle de cyprès montre une dominance de  $\alpha$ -pinène avec présence de  $\beta$ -pinène, car-3-ène, limonène, terpinène-4ol, acétate de terpényle et cédrol [45] par rapport à l'extraithydroéthanolique de cônes frais montre la présence d'acides aminés, de glucides, de flavonoïdes et de dérivés catéchiques. (*fig.35*) [54].

#### 4.1.2. Composés identifiés dans l'extrait de *Melissa Officinalis*

*Melissa officinalis* (mélisse) fait partie de la famille des Lamiacées (menthe). Les principaux composants sont : le citral (néral et géraniol), le citronellal, le linalol, le géraniol et l'oxyde de  $\beta$ -caryophyllène. Les autres ingrédients sont des tanins uniques aux Lamiacées, tels que l'acide triterpényle, les principes amers, les flavonoïdes, y compris les acides phénoliques, les terpènes, l'acide rosmarinique et les acides caféique. [45] Ces composants sont les mêmes identifiés par Gholamhosein, 2016 dans l'huile essentielle extraite de *M. Officinalis* qui a été caractérisée par analyse GC-MS (le Géraniol (citral A ; 26 %) et le Néral (citral B ; 19 %) ont été identifiés comme les principaux composants d'huile essentielle de *M. officinalis*[65].

#### 4.1.3. Composés identifiés dans l'extrait d'*Echinacea Purpurea*

Les échinacées contiennent de nombreux principes actifs (substances actives), dont les plus caractéristiques sont des alkamides (fig.36), des dérivés de l'acide caféique (dont les échinacosides) et des polysaccharides. Les alkamides sont présents dans plusieurs familles de plantes, mais particulièrement dans les racines et parties aériennes d'*E.purpurea* ; ils nécessitent une extraction hydro-alcoolique pour être présents dans les extraits[28].



1 : l'acide 4[(2-méthylbutyl)amino]-4-oxo-2-buténoïque.

2 : l'isobutylamide de l'acide 8,11-dihydroxydodéca-2E, 4E, 9E-triénoïque.

3 : La structure d'un autre alkylamide connu d'*E.purpurea*, l'isobutylamide d'acide dodéca2E,4E-diénoïque.

Figure 36 :Alkylamides des racines d'*E.purpurea*[56].

#### 4.1.4. Composés identifiés dans l'extrait de *Glycyrrhiza glabra L.*

D'après Wang Liqiang et al,2015, les racines et les rhizomes sont les principales parties médicinales de la réglisse. La réglisse contient plus de 20 triterpénoïdes et près de 300 flavonoïdes. Parmi eux, la glycyrrhizine, l'acide 18  $\beta$ - glycyrrhétinique, la liquirigénine, la

licochalcone A, la licochalcone E et la glabridine sont les principaux composants actifs qui possèdent des activités antivirales. Leurs structures chimiques sont répertoriées dans la figure suivante. (fig.37)[43]

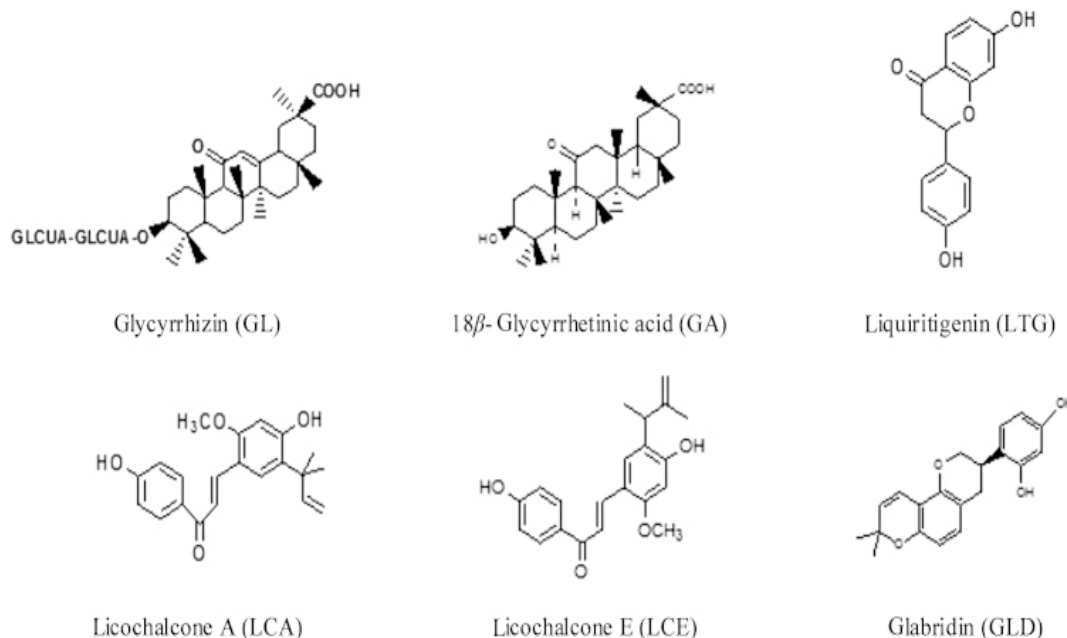


Figure 37: Quelques structures chimiques des composés de réglisse [26].

#### 4.1.5. Composés identifiés dans l'eucalyptus (*Eucalyptus globulus*)

D'après LAHBIB.K. 2016, l'analyse de l'huile essentielle d'eucalyptus a permis d'identifier 33 composés. Les composés majoritaires sont le p-cymène, le p-thulénol et la cryptone. Malgré la présence d'un nombre important de monoterpènes oxygénés, le terpine-4-ol, le cuminaldéhyde et l' $\alpha$ -terpinéol, de très faibles concentrations en trans-carvéol, pipéritone ont été identifiés. On trouve aussi des monoterpènes hydrocarbonés ; sabinène et l' $\alpha$ -phéllandène. Les seuls sesquitérpènes présents en dehors du spathulénol sont : le  $\gamma$ -élémane et le viridiflorol. car-3-ène, limonène, terpinène-4 ol, acétate de terpényle et cédrol [45].

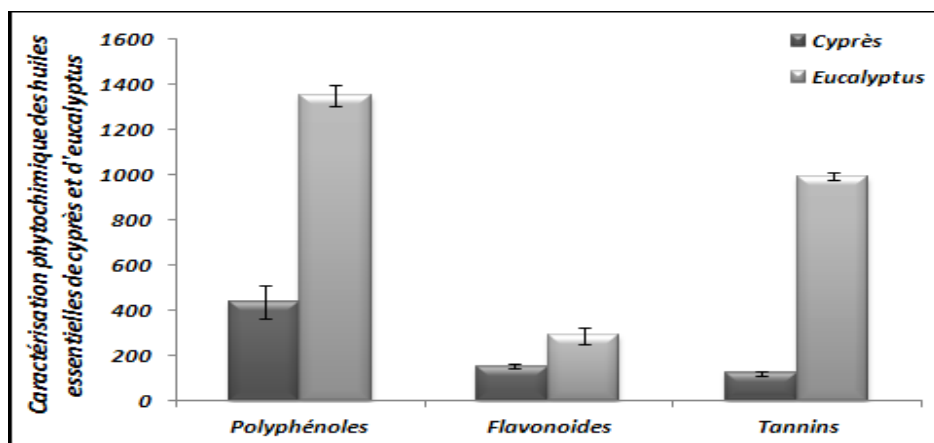


Figure 38: Caractérisation phytochimique des huiles essentielles de cyprès et d'eucalyptus[45].

D'après **KOZIOL, 2015**, L'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus* est également inscrite à la Pharmacopée Européenne. D'après celle-ci, elle contient:  $\alpha$ -pinène: 0,05 à 10%,  $\beta$ -pinène: 0,05 à 1,5%, sabinène: au maximum 0,3%,  $\alpha$ -phellandène: 0,05 à 1,5%, limonène: 0,05 à 15%, 1,8-cinéole: au minimum 70%, camphre: au maximum 0,1%.

Une autre étude comparative de **Lahbib K. et al, 2016**, entre l'huile essentielle d'eucalyptus et celle du cyprès (*fig.38*) montre que l'huile d'eucalyptus est plus riche en polyphénols, flavonoïdes et tannins condensés que celle du cyprès avec des valeurs : 437.91 vs 1352.09 mg acide gallique/L d'huile, 152.46 vs. 288.64 mg de catéchine /L d'huile et 121.51 vs. 992.30 mg de catéchine/L d'huile respectivement pour les polyphénols, flavonoïdes et tannins condensés[45].

En fait, l'analyse de l'huile essentielle d'eucalyptus conduit à l'identification de 33 composés. Les composés majoritaires sont le p-cymène, le spathuléol et la cryptone. Malgré la présence d'un nombre important de monoterpènes oxygénés, le terpine-4-ol, le cuminaldéhyde et l' $\alpha$ -terpinéol, de très faibles concentrations en trans-carvéol, pipéritone ont été identifiés. On trouve aussi des monoterpènes hydrocarbonés ; sabinène et l' $\alpha$ -phellandène. Les seuls sesquiterpènes présents en dehors du spathuléol sont : le  $\gamma$ -élémane et le viridiflorol. L'analyse de l'huile essentielle de cyprès montre une dominance de  $\alpha$ -pinène avec présence de  $\beta$ -pinène, car-3-ène, limonène, terpinène-4 ol, acétate de terpényle et cédrol.[45].

#### 4.1.6. Composés identifiés dans l'extrait d'*Artemisia annua*

La récolte des feuilles principalement mais également des tiges et des fleurs permet donc le recueil du principe actif grâce à des techniques d'extraction par des solvants apolaires (tels que éther diéthylique, éther de pétrole, hexane, . . .), assistée ou non par micro-ondes, ou une extraction par le CO<sub>2</sub> supercritique sans dénaturation des extraits mais coûteuse. Le rendement obtenu pour l'opération d'extraction-purification de l'artémisinine(*fig.39*) se situe entre 50 et 80 % [64].

La quantification de l'artémisinine (et de ses dérivés après une hémi-synthèse complémentaire) contenue dans la plante fait appel à des techniques chromatographiques diverses dont la chromatographie sur couche mince (CCM), la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplée à d'autres techniques de détection, la chromatographie à gaz (GC)[63].

Du fait de ses propriétés antipaludiques, l'armoise annuelle a été l'objet d'études biochimiques très nombreuses à travers le monde. Les métabolites secondaires majeurs et mineurs de la plante ont été isolés. Outre les lactones sesquiterpéniques responsables de l'activité antiplasmodiale[63].

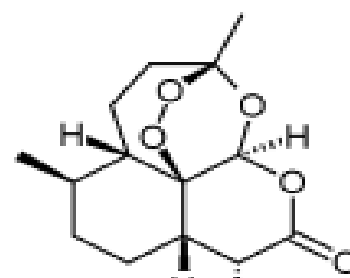
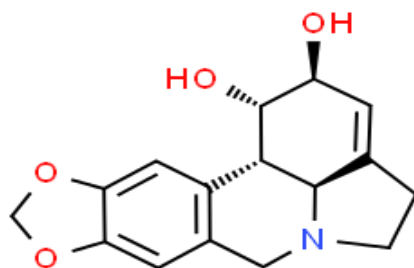


Figure 39 : Structure chimique d'artémisinine [63].

#### 4.1.7. Composés identifiés dans l'extrait de la *Lycoris radiata*

La purification d'extraits par RP-HPLC de *L.radiata*, et l'analyse d'échantillons par LC-MS en combinaison avec des dosages CPE / MTS, a conduit à l'identification de la lycorine(*fig.40*) comme un composé antiviral puissant[64].



Selon Figure 50 : structure chimique de la lycorine [64]. Goudjil, 2015; le changement de la composition chimique des huiles essentielles pourrait être attribué à l'origine géographique de la plante, la

technique d'extraction, le moment de la récolte et les facteurs climatiques. En outre, les étapes successives conduisant à l'isolement d'une essence et les diverses transformations susceptibles de l'accompagner se traduisent par la modification de la teneur en certains constituants ou par la formation de nouveaux composés, d'où une grande variabilité de sa composition. De profondes modifications de l'huile essentielle peuvent intervenir lors de l'exploitation des végétaux depuis leur collecte jusqu'à leur transformation industrielle.

D'autres facteurs tels que les traitements survenus avant ou pendant l'hydrodistillation (broyage, dilacération, dégradation chimique, pression, agitation) contribuent à la variation du rendement et de la qualité de l'huile essentielle [81].

## **1.2. Activité antivirale des plantes médicinales**

Des extraits de plantes comme *Echinacea Purpurease* sont révélés actifs contre le virus de l'herpès simplex de type 1 et le coronavirus entérique. La glycyrrhizine, un composé important, trouvée dans *Glycyrrhiza glabra*, a une activité antivirale contre de nombreux virus tels que les infections par le VHB, le VHC, le VIH et le VHS. La lycorine isolée de *Lycoris radiate* a montré une forte activité anti-SARS-CoV [40].

Les huiles essentielles (ex : huile d'eucalyptus) et les monoterpènes comme l'isobornéol ont prouvé leurs activités antivirales contre le HSV-1 en inhibant la glycosylation des protéines virales. La catéchine (présente dans l'extrait de cyprès) inhibent le VHC et présentent également des actions anti- inflammatoires et immunomodulatrices[40].

Le tableau suivant(*tab.10*) illustre l'espèce, virus cibles, activité antivirale de quelques plantes antivirales.

Tableau 10 : l'activité antivirale de quelques plantes antivirales.

Usine(plante)	Espèce	Virus cibles	Activité antivirale	Références
Cyprès	<i>Cupressus sempervirens L</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Coronavirus,</li> <li>▪ Para-influenza virus de type 3</li> <li>▪ Herpès de type 1.</li> </ul>	<p>L'huile essentielle de feuilles de <i>C. sempervirens L.</i> montrant</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ une activité virucide contre le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1),</li> <li>▪ activité inhibitrice contre la réplication in vitro du SARS-CoV et du HSV-1</li> </ul> <p>Des extraits à l'éthanol de <i>C. sempervirens</i> possèdent une activité anti-HSV</p>	<p>[54]</p> <p>[58]</p> <p>[59]</p>
Mélisse	<i>Melissa officinalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HSV-1</li> <li>▪ HSV-2</li> <li>▪ HIV [43]</li> <li>▪ Influenza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibe la synthèse des protéines</li> </ul> <p>et présente une action antivirale contre le virus Herpès simplex</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibe l'infection du virus de l'influenza</li> </ul>	<p>[45]</p> <p>[60]</p>
Armoise	<i>Artemisia annua</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hépatite</li> <li>▪ SARS-CoV</li> </ul>	<p>Une activité anti-VHB Son dérivé semi-synthétique.</p>	<p>[61]</p>

Réglisse	<i>(Glycyrrhiza glabra L.)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SARS</li> </ul>	Inhibition de la réplication virale en bloquant la fixation du virus à la membrane cellulaire et en limitant sa pénétration dans la cellule.	[62]
Eucalyptus	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Eucalyptus globulus</i></li> <li>▪ <i>Eucalyptus césie</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Influenza</li> <li>▪ Herpes</li> </ul>	Inhibition de la formation de plaques virales.	[45] [67]
Echinacées	<i>Echinacea purpura</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Herpes</li> </ul>	Inhibition complète de la multiplication virale.	[68]
Lycoris	<i>Lycoris radiata</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SRAS-CoV</li> </ul>	Bloquer des virus	[64]

### 4.2.1. Cyprès

Les données du tableau (tab.10) indiquent que l'extrait à l'éthanol de *C. sempervirens* possède un effet virucide sur le coronavirus et le virus parainfluenza de type 3 et l'herpès de type 1 ainsi que l'huile essentielle possède un effet inhibiteur potentiel contre le virus de l'herpès.

#### 1.2.1.1. Extrait de cyprès

Dans l'étude de **Guinobert et al, 2018**, les résultats montrent que l'extrait de cyprès à 40 % v/v a eu un effet virucide sur le coronavirus et le virus para-influenza de type 3 et l'herpès de type 1. L'analyse phytochimique a montré que l'extrait de cyprès contient de la catéchine, de l'épicatéchine et des tanins de type proanthocyanidine (fig 35), composés d'unités de catéchine ou d'épicatéchine. La présence d'acides aminés, de glucides et de flavonoïdes a également été détectée [54].

Les composés actifs des plantes peuvent avoir une activité virucide en impactant différentes étapes de l'infection des cellules. Il est intéressant de noter que l'effet antiviral des proanthocyanidines d'un extrait de cônes de *Cupressus sempervirens* L. a été rapporté pour d'autres virus enveloppés (le virus de l'immunodéficience humaine et le virus T-lymphotropique humain III B) et que cet effet antiviral était lié en l'occurrence à l'inhibition de l'attachement par inactivation de glycoprotéines d'enveloppe. Par ailleurs, pour les virus nus dont la capsid comporte des protéines de liaison et des protéines structurales, la perte de leur pouvoir infectieux en présence de tanins peut être liée à la fois à l'inhibition de l'attachement et à la déstabilisation de la structure de la capsid [54].

Tableau 11: Doses induisant une inhibition de la croissance de 50 % (CI<sub>50</sub>) d'extraits contre le virus de l'herpès (HSV-1) [59].

Fraction	Partie de la plante	Valeur CI <sub>50</sub> (µg/ml)
<i>C. Semipervirens</i>	Feuille	6.76
	Fruit	4.12

CI<sub>50</sub> : concentration qui inhibe 50 % de virus de l'herpès.

D'après une étude de **Seyed Ahmad Emami (tab.11)**, des extraits à l'éthanol de feuilles et de fruits de *C. sempervirens* ont été utilisés dans des expériences pour tester leur activité antivirale sur les virus de l'herpès (HSV-1). L'extrait de fruit apparaît posséder la plus forte activité anti-HSV CI<sub>50</sub> = 4.12 (µg/ml) [59].

L'effet inhibiteur potentiel des extraits contre le virus de l'herpès a été déterminé par traitement des virus avec l'extrait et infection ultérieure des cellules HeLa.

L'effet anti HSV-I de l'extrait peut être résultant de chaque composant séparé ou effet synergique de composants entiers.

La podophyllotoxine est un composant appartenant à lignan existe en tant que composants généraux dans les fruits qui agit comme anti HSV-I. Les activités des extraits peuvent être dues à la propriété de l'acide galique, l'un des composants tanins existé dans les fruits *Cupressus* spp. à des concentrations élevées [59].

### 1.2.1.2. Huile essentielle

D'après **Rahmani, 2020** ; l'huile essentielle de feuilles de *C.sempervirens* L. montrant une activité antivirale significative. Où a été testée contre le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), les résultats ont montré une activité antivirale avec des pourcentages virucides de 68,0% et 53,2% aux concentrations de 1:32 et 1:64, respectivement. La fraction de CHCl<sub>3</sub> a montré une cytotoxicité significative contre les cellules HeLa. Les huiles essentielles ont été évaluées pour leur activité inhibitrice contre la réplication *in vitro* du SARS-CoV et du HSV-1 en évaluant visuellement l'effet cytopathogène induit par le virus après l'infection[58].

Donc les extraits testés (l'huile essentielle, extraits à l'éthanol), tous ont montré une puissance antivirale significative.

### 1.2.2. Mélisse

Selon les résultats obtenus par **Gholamhosein, 2016**, la réplication du virus de la grippe a été supprimée par la concentration différente de MOEO dans les trois stades expérimentaux (1 h pré-infection, 1 h post-infection et simultanée) et il y avait une différence significative entre les trois stades expérimentaux[60].

Dans l'ensemble, le titre du virus a diminué de 5,6 (TCID<sub>50</sub>/ml) dans le groupe témoin du stade pré-infection, post-infection et simultanée à 0,98–2, 3,1–4,3 et 2,3–3,3 log 10 (logarithme 10) respectivement. Au stade post-infection, les groupes qui ont reçu 0,5, 0,1 et 0,05 mg/ml de MOEO (*Melissa officinalis* essential oil) présentaient une réduction plus élevée de l'indice TCID<sub>50</sub> que les autres groupes. Également au stade simultanée, les groupes recevant 0,5 et 0,1 mg/ml de MOEO se sont révélés plus efficaces contre la réplication virale. [60].

L'activité antivirale de MOEO au stade de pré-infection (1 h avant l'inoculation du virus à la culture cellulaire) s'est avérée plus efficace qu'à d'autres moments avec l'ajout de MOEO aux cellules de manière significative. De plus, la TCID<sub>50</sub> dans les groupes contenant 0,5 et 0,005 (mg/ml) de MOEO a été réduite à 0,98 et 1,9 (log 10) respectivement.

Tableau 12: Cytotoxicité cellulaire, anti-adénovirus et indice de sélectivité de l'extrait de *Melissa officinalis* à différentes étapes [60].

Protocole Cellule cytotoxique <sup>a</sup>	(CC <sub>50</sub> , µg/ml) Activité antivirale <sup>b</sup>	(CI <sub>50</sub> , µg/ml)	Indice de sélectivité (IS) <sup>c</sup>
Adsorption	294.9±12.7	22.11±2.3	4.5
Post-Adsorption	294.9±12.7	15±2.7	19.66
Tout au long de	294.9±12.7	12.3±3.7	23.97
Cellule prétraitée	294.9±12.7	>294	<1

L'effet de cytotoxicité cellulaire et l'activité antivirale ont été déterminés par dosage MTT.

<sup>a</sup> : CC<sub>50</sub> était la concentration qui a montré 50% d'effet cytotoxique cellulaire sur les cellules HEp2.

<sup>b</sup> : Les CI<sub>50</sub> étaient les concentrations qui inhibaient 50 % des adénovirus.

<sup>c</sup> : SI est le rapport de CC<sub>50</sub> à IC<sub>50</sub>.

Selon *Moradi.M, 2016* ; L'analyse a montré qu'il y avait une relation significative entre la concentration d'extrait et mort cellulaire avec la plus grande concentration d'extrait, plus la mort cellulaire (P<0,01) est importante. Les résultats ont montré que plus la concentration d'extrait est élevée, plus la cytopathie est inhibée de l'effet (CPE) (P<0,05) d'extrait de *M. officinalis* sur adénovirus a été 15±2,7 µg/ml avec une valeur SI de 19,66.

Sur la base des résultats, l'indice de sélectivité de l'extrait de *M. officinalis* sur adénovirus pré-traitement de la cellule, adsorption, post-adsorption et tout au long était > 294, 13,3, 19,66 et 23,97 respectivement [60].

Total phénolique et les quantités de flavonoïdes de l'extrait de *M. officinalis* étaient de 227,6 ± 4,41 mg/g d'équivalent acide galique et 12,5±2,11 mg/g, respectivement. Il a été démontré que les composés phénoliques ont des activités antibactériennes et antivirales 17,49 [60].

Les résultats de cette étude ont également montré un niveau élevé de ces composés dans l'extrait de *M. officinalis*. Par conséquent, l'activité antivirale de cette plante pourrait, en partie, être attribuée à des composés phénoliques [60].

Il a été trouvé que l'ajout de l'extrait en post-adsorption et tout au long le traitement inhibe l'infection virale plus fortement que l'autre durée de traitement. Les résultats montrent que l'extrait n'empêche pas l'entrée d'adénovirus dans la cellule Hep-2 (Human epithelial cell line type 2), mais il agit suite à la pénétration du virus dans la cellule. L'extrait hydroalcoolique de *M. officinalis* a été assez efficace contre le type HSV intracellulaire (tab.12) [60].

Contrairement à d'autres études, a rapporté que l'extrait aqueux de *Melissa officinalis* est composé de l'acide caféique phénolique, acide p-coumarique, et l'acide rosmarinique. Ces derniers inhibent significativement l'infectiosité de HSV-1 résistant à l'acyclovir uniquement aux premiers stades (attachement) de la réplication du virus. Il a été rapporté que l'extrait

de *M.officinalis* peut inhiber la synthèse des protéines dans un système acellulaire utilisant des cellules hépatiques de rat, et que cet effet peut être dû à ses composants de type acide caféique. De plus, il a été montré que les dérivés de l'acide caféique tels que l'acide rosmarinique, sont de puissants antioxydants réputés pour une activité antivirale. Cet extrait n'a pas eu d'effet sur la réplication de l'adénovirus, lorsqu'il a été ajouté à la culture de cellules avant l'infection, il est donc peu probable que son activité antivirale pourrait être due à des effets directs sur la cellule de l'hôte. [60]

### 1.2.3. Armoise

Selon **WOHLFARTH.C,2009**, l'artémisinine dérivée de l'*Artemisia annua*, est principalement connue pour son activité antipaludique, l'artémisinine s'est également avérée avoir une activité anti-VHB. Son dérivé semi-synthétique, l'artésunate, a même montré de meilleurs effets. L'artésunate inhibe la sécrétion des Ag d'HBs avec une  $CI_{50}$  de 2,3  $\mu\text{mol/L}$  et réduit le taux d'ADN du VHB avec une  $CI_{50}$  de 0,5  $\mu\text{mol/L}$ . Par rapport à la lamivudine, ces valeurs ne sont pas aussi bonnes ( $CI_{50}=0,2$   $\mu\text{mol/L}$  et 0,3  $\mu\text{mol/L}$ , respectivement), mais en combinant les deux agents, un effet synergique a pu être observé. [61]

D'après **Toumi.H,2020**, la nature de l'inhibiteur de virus actif dans *Artemisia annua* a été identifiée comme un mélange de stérols de faible poids moléculaire qui a été séparé et identifié comme étant du sitostérol et du stigmastérol [69].

L'hypothèse selon laquelle ces stérols antiviraux exercent leur action sur les hôtes plutôt que sur les virus est étayée par le fait que le nombre de lésions produites est réduit lorsque le composé est appliqué en premier, suivi d'une inoculation de virus, et des données ont indiqué une réduction de la taille de la lésion, à savoir son diamètre. Il s'agit du premier rapport sur les stérols présents dans la plante *A. annua* montrant une activité inhibitrice des virus [69].

L'artémisinine et son dérivé semi-synthétique, l'artésunate, ne se réduisent pas à leur action antimalarienne mais comprennent l'inhibition de certains virus, tels que le cytomégalovirus humain et d'autres membres de la famille des herpesviridae (par exemple le virus de l'herpès simplex de type 1), le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C et le virus de la diarrhée virale bovine. Les lactones sesquiterpènes de type artémisinine de l'*Artemisia annua* L [69].

### 4.2.4. Réglisse

Selon *Decock.C, 2019*, la réglisse présente une activité anti-hépatotoxique grâce à l'acide glycyrrhizique. Cette activité a été démontrée *in vitro* et après administration orale. En Asie, l'acide glycyrrhizique est utilisé en mélange, avec la glycine et la cystéine dans le traitement des hépatites chroniques et de la cirrhose. Les résultats sont encourageants et des études cliniques ont confirmé un effet antiviral dans les cas d'hépatites chroniques A et C. Plusieurs études non contrôlées suggèrent que ce composé pourrait diminuer l'activité des transaminases dans les hépatites [66].

Tableau 13 : Activité des molécules contre le coronavirus associé au SRAS sur des cultures cellulaires VERO[66].

Molécules	EC <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>	Index de sélectivité
<b>Ribavirine</b>	>1000	>1000	NC
<b>6-azauridine</b>	16,8	104	6
<b>Acide mycophénolique</b>	>50	>50	NC
<b>Pyrazofurine</b>	4,2	52	12
<b>Glycyrrhizine :</b>			
▪ <b>Après adsorption du virus</b>	600	>20000	>33
▪ <b>Pendant et après adsorption du virus</b>	300	>20000	>67
▪ <b>Pendant adsorption du virus</b>	2400	>20000	>8,3

VERO : cellules épithéliales de rein de singe qui ont été isolées et mises en culture .

CE<sub>50</sub>, c'est - à - dire la concentration efficace pour inhiber 50 % de l'effet cytopathogène

CC<sub>50</sub>, c'est - à - dire la concentration cytotoxique qui réduit de 50 % la viabilité des cellules ont été calculées .

L'index de sélectivité représente le ratio entre l'EC<sub>50</sub> et la CC<sub>50</sub>.

D'après *Cael, 2009*, Les résultats de cette étude (*tab.13*) montrent que la ribavirine et l'acide mycophénolique n'affectent pas la réplication des coronavirus. Les 3 autres molécules inhibent la réplication du virus du SRAS mais il semble que la glycyrrhizine ait le plus grand potentiel inhibiteur avec un index de sélectivité pouvant aller jusqu'à 67. La glycyrrhizine inhibe la réplication virale en bloquant la fixation du virus à la membrane cellulaire et en limitant sa pénétration dans la cellule[62].

#### 4.2.5. Eucalyptus

L' *Eucalyptus caesie* est une autre plante herbacée, une espèce de la famille des Myrtacées, qui a une activité anti-virus Herpès simplex et est largement utilisée dans diverses maladies infectieuses en médecine traditionnelle [66].

D'après *Decock.C, 2019*, l'activité antivirale des huiles d'*E.caesie* contre HSV-1 et -2. L'huile a inhibé la croissance des virus avec  $CI_{50}$  valeurs égales à 0,009 g/mL et 0,008 µg/mL, respectivement. Les résultats ont indiqué que les huiles d'*E.caesie* possèdent une activité anti-HSV-1 plus efficace à des concentrations plus faibles [66].

Selon *Kasiol, 2015*, l'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus* possède une activité antivirale. Elle est notamment importante concernant Herpès Simplex Virus (HSV). Le HSV existe sous deux formes : le HSV-1 qui est plus souvent responsable de l'herpès labial et le HSV-2 qui est plus souvent responsable de l'herpès génital. Une fois contaminé par le virus HSV, on ne peut pas en guérir totalement. Le virus reste à l'état latent dans l'organisme et peut se réactiver à tout moment à la suite d'un élément déclencheur (stress, fièvre, menstruations, fatigue...). C'est lors de cette phase de réactivation que l'on peut traiter les symptômes. Des études ont démontré que l'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus* possède une forte activité antivirale contre HSV. On pourra donc les utiliser afin de traiter un bouton de fièvre, appliquées sur le bouton soit pures, soit en mettant 1 goutte d'huile essentielle dans une pommade d'aciclovir et ce, cinq fois par jour minimum (vitesse de réplication du virus) [44].

#### 4.2.6. Echinacées

Au cours des dernières décennies, les scientifiques ont émis plusieurs spéculations selon lesquelles les extraits d'échinacée pourraient avoir des effets antiviraux directs, par exemple sur les virus d'herpès simplex. Les derniers résultats de recherches montrent aujourd'hui, dans un modèle d'infection standard, qu'un extrait spécial possède effectivement une activité antivirale sur un large spectre de pathogènes responsables d'infections respiratoires. [67]

Les effets antiviraux ont été explorés à l'aide d'un modèle d'infection en culture de cellules dans lequel des cellules des voies respiratoires humaines (bronches et alvéoles comprises) ont été traitées avec l'extrait et infectées avec divers virus pathogènes. L'objectif était de déterminer la dose minimale d'échinacée qui inhibait complètement la multiplication virale.

Tableau 14 : Effet antivirale de l'extrait d'échinacée sur les virus [67].

Activité Antivirale	Virus	CMI100 (µg/ml)
---------------------	-------	----------------

<b>Virus enveloppés</b>	1. Influenza (A/H3N2, humain), grippe	0.58±0.22
	2. Herpès simplex (HSV, type 1), herpès labial, etc. virus respiratoire syncytial (RSV),	0.39
	3. Infections des voies resp. supérieures, en particulier chez les nourrissons et les enfants	2.50
<b>Virus non enveloppés</b>	1. Rhinovirus (types RV1A et RV14), rhumes, bronchites	~ 800
	2. Adénovirus (types 3 et 11), infections respiratoires	>800

CMI100-concentration min. inhibitrice à 100%: la plus faible concentration d'une substance qui inhibe complètement la multiplication virale. En l'occurrence, la plus faible concentration (en µg/ml) d'extrait d'Echinacea nécessaire à une inactivation virale complète.

Le tableau (tab.14) montre que les résultats sont sans ambiguïté. Des quantités même minimales ont complètement inactivé les virus influenza et herpès simplex ainsi que les virus respiratoires syncytiaux. De plus fortes concentrations étaient nécessaires pour d'autres pathogènes courants responsables de rhumes tels que les rhinovirus ou les adénovirus [67].

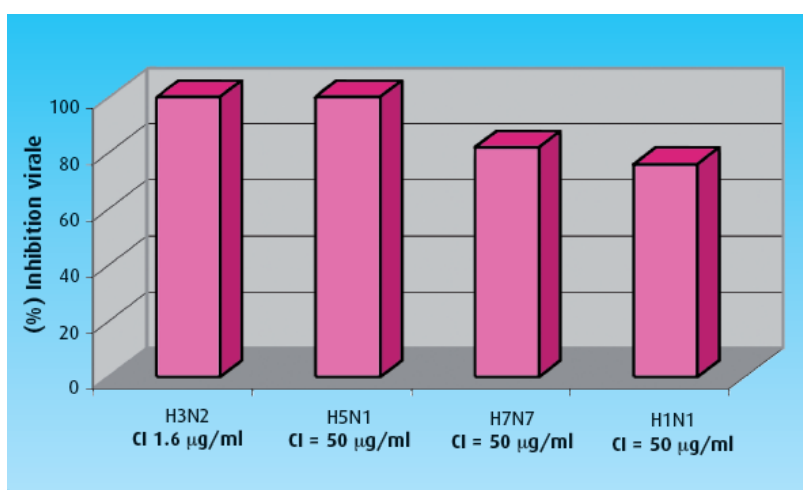


Figure 41 : Effet inhibiteur de l'extrait d'échinacée sur plusieurs virus influenza. [67]

La CI (=concentration inhibitrice)

**Types de Souches virales Grippe pandémique virus**

A/H3N2 A/Victoria/3/75 p. ex. «Victoria» ou grippe saisonnière

A/H5N1 A/Thailand/KAN-1/2004 p. ex. grippe aviaire, souche path. humaine

A/H7N7 A/FPV/Bratislava/79 p. ex. grippe aviaire, souche path. humaine

A/H1N1 A/Hamburg/1/09 «grippe porcine» ou grippe mexicaine

L'extrait d'échinacée inhibe significativement l'infectiosité de tous les virus influenza (fig.41). La CI nécessaire variait de 1.6 µg/ml à 50 µg/ml. La CI est largement inférieure aux concentrations locales atteintes par un traitement oral. L'effet est resté inchangé, même avec une charge virale élevée (p. ex. 105 UFP/ml) [67].

Les analyses effectuées par le groupe de chercheurs montrent que le contact entre l'extrait d'échinacée et les virus inhibe leur infectiosité dès le début du processus d'infection. La raison en est que l'hémagglutinine (HA), une protéine de la surface virale, est modifiée de telle manière qu'elle ne peut plus fusionner avec les cellules de l'organisme. Si cette étape importante de la cascade infectieuse est stoppée, les virus influenza ne peuvent plus pénétrer dans les cellules pour s'y répliquer[67].

### I.2.7.Lycoris

Les plantes de la famille des Amaryllidacées, en particulier *Lycoris radiata*, sont une famille largement réputée pour son groupe exclusif d'alcaloïde et sont étudiées depuis près de 200 ans.

Parmi ces alcaloïdes, la lycorine est le premier alcaloïde actifs des plantes de la famille des Amaryllidacées [64].

Tableau15 : Effets d'extraits de la *Lycoris radiata* sur le SRAS-CoV[64].

Extrait de plante	Famille	Partie utilisée	Solvant	CC <sub>50</sub> <sup>a</sup>	Souche virale			
					BJ-001		BJ-006	
					CE <sub>50</sub> <sup>b</sup>	SI <sup>c</sup>	CE 50 <sup>b</sup>	SI <sup>c</sup>
<b>Lycoris radié</b>	Amaryllis	Cortex de la tige	Éthanol	886,6 (±35,0)	2,4 (±0,2)	370	2,1 (±0,2)	422

<sup>a</sup> Déterminée comme la concentration des composés qui réduisaient la viabilité cellulaire à 50% du témoin (cellules sans ajout de composé). Chacun représente la valeur moyenne de trois expériences indépendantes. L'unité des valeurs de CC<sub>50</sub> indiquées dans le tableau est le µg / ml sauf l'interféron alpha, qui est UI / ml.

<sup>b</sup> Déterminée comme la concentration des composés nécessaires pour inhiber le CPE à 50% de la valeur témoin (cellules sans infection virale). Chacun représente la valeur moyenne de trois expériences indépendantes. L'unité des valeurs de CE<sub>50</sub> indiquées dans le tableau est le µg / ml, sauf l'interféron alpha, qui est UI / ml.

<sup>c</sup> Indice de sélectivité (CC<sub>50</sub> / EC<sub>50</sub>).

D'après Shi-you Li et al., 2005, la valeur CC<sub>50</sub> a été déterminée comme la concentration des composés qui réduisent la viabilité cellulaire à 50% du contrôle (cellules sans addition de composé), le CC<sub>50</sub> est de 886,6 ± 35,0 µg / ml. L'indice sélectif (SI), qui a été déterminé comme le rapport de CC<sub>50</sub> par rapport à EC<sub>50</sub> pour l'un des extraits de composés actifs puissants, *L. radiata*, est supérieur à 300. Afin d'examiner la toxicité des composés pour différents types de cellules, l'extrait est testé sur des lignées cellulaires Vero E6 et HepG2 humaines. Les valeurs CC<sub>50</sub> de *L. radiata*, est de 690,5 ± 21,0 µg / ml. Les données obtenues à partir de ces deux lignées cellulaires étaient très similaires (tab.15). Les résultats suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative dans la toxicité des composés contre ces deux types de lignées cellulaires [64].

Les résultats décrits ci-dessus étaient basés sur les dosages et le criblage d'extrait d'herbe, qui est un mélange de nombreux composés. Il serait très intéressant d'identifier les composants efficaces avec des activités antivirales. L'un des échantillons actifs qui ont montré un meilleur effet d'inhibition dans le criblage anti-SRAS-CoV, l'extrait de *L.radiata*, a été choisi pour une identification plus poussée du composant actif qu'il contient [64].

L'observation visuelle a également montré que le CPE induit par une infection virale sur des cellules Vero E6 était bloqué par l'addition d'un échantillon d'alcaloïde ou d'un échantillon fractionné B (données non présentées). Les résultats suggèrent que la fraction B contenait une substance avec une activité contre le SRAS-CoV. Pour identifier une substance antivirale active à partir de la fraction B de l'échantillon d'alcaloïde isolé de *L.radiata*, une LC-MS / MS sur un Thermo Finnigan LCQ DECA XP a été appliquée pour l'analyse des composés. Les résultats de l'analyse de masse ont révélé un pic majeur avec  $m / z$  287, qui ne suggérait qu'un seul composé dominant dans la fraction. Une analyse plus approfondie a révélé que la masse de cette substance correspondait à la masse de lycorine [ $C_{16}H_{17}NON_4$ ] (*fig.40*). Un chromatogramme de lycorine a montré le même profil d'éluion sur RP-HPLC que celui du pic principal de la fraction B [64].

Tableau 16 : Effets des composants isolés de *L. radiata* sur le SRAS-CoV (BJ-001) [64].

Échantillons	CE <sub>50</sub> <sup>a</sup>	CC <sub>50</sub> <sup>b</sup>	IS <sup>c</sup>
<b>Alcaloïde total de <i>Lycoris radiata</i></b>	1,0 (± 0,1)	93,9 (± 7,4)	94
<b>Lycorine commerciale</b>	48,8 (± 3,6)	43210,0 (± 2101,0)	885
<b>Lycorine isolée de <i>Lycorisradiata</i></b>	15,7 (± 1,2)	14980,0 (± 912,0)	954

<sup>a</sup> Déterminée comme la concentration des composés qui réduisaient la viabilité cellulaire à 50% du témoin (cellules sans ajout de composé). Chacun représente la valeur moyenne de trois expériences indépendantes. L'unité des valeurs de CC<sub>50</sub> indiquées dans le tableau est le µg / ml sauf l'interféron alpha, qui est UI / ml.

<sup>b</sup> Déterminée comme la concentration des composés qui réduisent la viabilité cellulaire à 50% du témoin (cellules sans ajout de composé). Chaque valeur représente la moyenne ± écart-type de trois expériences indépendantes. L'unité des valeurs de CC<sub>50</sub> indiquées dans le tableau est en µg / ml pour l'alcaloïde total de *L. radiata* est en nM pour les deux formes de lycorine.

<sup>c</sup> Indice de sélectivité (CC<sub>50</sub> / EC<sub>50</sub>).

Les résultats (*tab.16*) ont montré que la lycorine commerciale et la lycorine isolée possédaient des activités antivirales similaires contre le SRAS-CoV. Les valeurs CE<sub>50</sub> pour la lycorine commerciale et isolée sont respectivement de 48,8 ± 3,6 et 15,7 ± 1,2 nM. Les tests de cytotoxicité ont également généré des résultats indiquant la similitude. Les valeurs IS pour les

deux composés sont d'environ 900. Tout cela a démontré que la lycorine était le composant efficace de *L. radiata* pour inhiber le CPE induit par le SRAS-CoV [64].

### 1.3. Composés bioactifs dérivés de plantes ayant des activités antivirales

Les plantes médicinales produisent une variété de constituants bioactifs qui ont la capacité d'inhiber le cycle de réplication de divers types de virus à ADN ou à ARN comme le VIH, le HSV, le virus de la grippe, le rhinovirus humain, les virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC) et le virus de la dengue. Partout dans le monde, les plantes médicinales agissent comme des composants importants pour soulager diverses maladies telles que les infections bactériennes, virales et autres. Le tableau suivant (*tab.17*) résume les composés principales des plantes avec les virus ciblés.

Tableau 17 : Composés bioactifs dérivés de plantes ayant des activités antivirales.

Nom de composé actif	Plante	Actif contre	Références
Proanthocyanidine	Cyprès	Para-influenza de type 3 et l'herpès de type 1.	[58]
Composés phénoliques	Melissa	Herpès simplex	[45]
		L'influenza Adénovirus	[60]
Artémisinine	Armoise	VHB	[61]
Acide glycyrrhizique	Réglisse	Coronavirus	[66]
Monoterpènes	Eucalyptus	Virus Herpès simplex 1 Herpès simplex 2	[44]
	Cesie		
Isobornéol	d' <i>Eucalyptus globulus</i>	Herpès Simplex Virus (HSV)	(41)
Alkamides	Echinacées	L'herpès simplex RSV	[68]
Lycorine	Lycoris	SRAS-CoV	[64]

HSV : Virus de l'Herpès Simplex

VHB : virus de l'hépatite B

RSV: virus respiratoire syncytial

Dans cette étude, une revue de littérature a été effectuée sur les sept plantes sélectionnées pour leur activité antivirale.

Premièrement, il a été observé que chaque plante possède une activité antivirale vis-à-vis un ou plusieurs virus ;

Et que l'activité antivirale de chaque plante due à un ou plusieurs composés actifs :

**La proanthocyanidine** (dérivé de catéchine) présente dans l'extrait de cyprès inhibent le VHC et présentent également des actions anti- parainfluenza de type 3 et l'herpès de type 1. Il a été démontré que les composés phénoliques de la mélisse ont des activités antivirales puissantes contre les adénovirus, l'herpès simplex et l'influenza.

**L'artémisinine** dérivée de l'*Artemisia annua* est principalement connue pour son activité antipaludique, elle est également avérée avoir une activité anti-VHB.

**Laglycyrrhizine**, un composé important, trouvée dans *Glycyrrhiza glabra*, a une activité antivirale contre de nombreux virus tels que les infections par le VHB, le VHC, le VIH et le VHS. Les huiles essentielles (ex : huile d'eucalyptus) et les monoterpènes comme l'isobornéol ont prouvé leurs activités antivirales contre le HSV-1 en inhibant la glycosylation des protéines virales.

*Echinacea Purpurea* se sont révélés actifs (**alkamides**) contre le virus de l'herpès simplex de type 1 et le coronavirus entérique.

**Lalycorine** isolée de *Lycoris radiata* a montré une forte activité anti-SARS-CoV.

# Conclusion

---

## Conclusion

Les plantes médicinales jouissent une large acceptation auprès du public, ce qui se reflète dans une intensification de l'activité de recherche et une forte hausse continue du nombre de publications scientifiques (qui a doublé au cours des 10 dernières années) dans le domaine de la phytothérapie. Ces publications ont révélé de nouvelles propriétés et de nouveaux potentiels, notamment dans des plantes médicinales [67].

Les nouvelles maladies virales émergentes constituent une menace sérieuse pour la santé humaine. L'impact récent des épidémies de maladies virales comme le COVID-19, le SRAS, l'EVD, la maladie ZIKV et les virus de la grippe ont mis l'accent sur la conception de nouveaux médicaments et le développement de vaccins. Bien que des molécules synthétiques soient disponibles pour les infections virales, les médicaments traditionnels ou les nouvelles formulations de médicaments provenant de différentes sources naturelles bénéficient mieux avec de faibles complications. Ressources naturelles à savoir les plantes médicinales ont été identifiées comme des producteurs prometteurs d'alcaloïdes, de composés phénoliques, de flavonoïdes, de lignanes, de terpénoïdes et de tanins qui ont montré d'énormes capacités en tant qu'agents antiviraux et ont suggéré leur rôle dans le développement d'antiviraux idéaux médicaments à l'avenir.

Dans l'ensemble, les preuves présentées dans ce travail soutiennent l'idée que les plantes médicinales ont un potentiel thérapeutique prometteur, en particulier dans le cas des produits à base de plantes contre les infections virales.

En conclusion, Cette revue a mis en évidence la composition phytochimique et les propriétés antivirales de sept plantes et que l'activité antivirale de chaque plante due à un ou plusieurs composés actifs : la proanthocyanidine (dérivé de catéchine) présente dans l'extrait de cyprès inhibent le VHC et présentent également des actions anti- parainfluenza de type 3 et l'herpès de type 1. Il a été démontré que les composés phénoliques de la mélisse ont des activités antivirales puissantes contre les adénovirus, l'herpes simplex et l'influenza. L'artémisinine dérivée de l'*Artemisia annua* et principalement connue pour son activité antipaludique, l'artémisinine s'est également avérée avoir une activité anti-VHB. La glycyrrhizine, un composé important, trouvée dans *Glycyrrhiza glabra*, a une activité antivirale contre de nombreux virus tels que les infections par le VHB, le VHC, le VIH et le VHS. Les huiles essentielles (ex : huile d'eucalyptus) et les monoterpènes comme l'isobornéol ont prouvé leurs activités antivirales contre le HSV-1 en inhibant la glycosylation des protéines virales. *Echinacea Purpurea* sont révélés actifs () contre le virus de l'herpès simplex de type 1 et le coronavirus entérique. La lycorine isolée de *Lycoris radiata* a montré une forte activité anti-SARS-CoV.

Notre principale conclusion est que les extraits de plantes et leurs composés purs isolés sont des sources essentielles pour les infections virales actuelles et utiles pour les défis futurs. Ces extraits sont des alternatives naturelles qui attirent de plus en plus l'attention en raison d'une plus grande accessibilité aux plantes médicinales et de la possibilité qu'elles aient moins d'effets secondaires indésirables que les drogues synthétiques. Cela rend les alternatives naturelles plus souhaitables en tant que nouvelles thérapies médicamenteuses.

Les pays dépendants de la médecine synthétique traditionnelle doivent réorienter leur attention vers des programmes visant à étudier systématiquement les composés bioactifs des plantes et à synthétiser de nouveaux médicaments à partir de composés.

Des milliers d'espèces végétales restent encore à tester pour leur bioactivité.

# Références

---

- [1] Gasparini R., Amicizia D., Lai PL. et Panatto D. 2012. Impact clinique et socio-économique de la grippe saisonnière et pandémique chez les adultes et les personnes âgées. *Hum Vaccin Immunother*, 8 (1): 21-28.
- [2] Novakova L., Pavlik J., Chrenkova L., Martinec O. et Cervený L. 2018. Médicaments antiviraux actuels et leur analyse dans du matériel biologique - partie II: antiviraux contre les virus de l'hépatite et du VIH. *Pharm Biomed Anal*, 147 : 378–399.
- [3] Soltan MM. Et Zaki AK. 2009. Dépistage antiviral de quarante-deux plantes médicinales égyptiennes. *Ethnopharmacol*, 126 (1): 102-107.
- [4] Brijesh S., Daswani P., Tetali P., Antia N. et Birdi T. 2009. Etudes sur l'activité antidiarrhéique du fruit non mûr *Aegle marmelos*: validation de son usage traditionnel. *BMC Complément Altern Med*, 9 (47). 9-47.
- [6] Hafidha BR. 2017. Biodiversité et valeur des plantes médicinales dans la phytothérapie: Cas de la région de Ben Srouf. Thèse de doctorat. Université Mohamed Boudiaf, M'sila.
- [7] Kawtar B. 2017. La phytothérapie clinique dans les affections dermatologiques. Thèse de doctorat. Casablanca, Université Mohammed V, Rabat, Maroc.
- [8] Nadège, D. L. 2017. Etudes de plantes médicinales du maghreb : usages. Thèse de doctorat. Université Toulouse III paul sabatier, France .
- [9] Sanago R. 2006. Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université Bamako, Mali .
- [10] (Schauenburg et Paris, 1997)
- [11] Imene R. 2013. Etude, in vitro, de l'activité anti leishmanienne de certaines plantes médicinales locales : cas de la famille des Lamiaceae. Thèse de doctorat. Université Constantine 1, Algérie .
- [13] Bruneton J. 1999. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Ed. Tec et Doc, Paris.
- [14] Hireche M. 2004. Effets des plantes médicinales sur les maladies cardiovasculaires. Université d'ES SENIA, Algérie .
- [15] Mohammedi Z. 2013. Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l'Algérie. Université Tlemcen, Algérie.
- [16] Mohamed SM. 2012. La phytothérapie entre la confiance et méfiance. Institut de formation paramédical Chettia, Chlef, Algérie .

- [17] Kunkele U. et Lobmeyer TR. 2007. Plantes médicinales, Identification, Récolte, Propriétés et emplois. Edition Parragon Books .
- [18] Iserin P. , Masson M. , Restellini JP. , Ybert E. , Moulard F., Zha E., De La Roque R. , De La Roque O. , Vican P., Deesalle -Feat T. , Biaujeaud M. , Ringuet J. , Bloth J. et Botrel A. Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. 2ème édition de Vuef, Hong Kong.
- [19] Ali-dellile L. 2013. Les plantes médicinales d'Algerie. Berti Edition Alger,Algerie, 6\_11.
- [20] Hopkins W. G. 2003. Physiologie végétale. 2ème édition américaine, de Boeck et Lancier S A, Paris, 514.
- [21] Wichtl M. et Anton R. 2003 . Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2ème édition, Ed. TEC & DOC.Paris .
- [22] <https://drsoleil.fr/plantes-antivirales/> consulté le :20 octobre 2021
- [23] <https://www.maplante.com/les-plantes-antivirales/> consulté le :20 octobre 2021
- [24] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Cypr%C3%A8s> consulté le :10 octobre 2021 à 19:12
- [25] <https://www.panax-ginseng.fr/pharmacopee-chinoise/armoisse-annuelle-139/> consulté le :13 septembre 2021 à 15:02
- [26] <https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9glisse> consulté le :28 septembre 2021 à 11:57.
- [27] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Eucalyptus> consulté le : le 9 août 2021 à 23:24
- [28] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Echinacea> consulté le : le 1 octobre 2021 à 18:33.
- [30] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Lycoris\\_radiata](https://fr.wikipedia.org/wiki/Lycoris_radiata) consulté le : le 23 juillet 2021 à 23:08.
- [31] <https://sante.journaldesfemmes.fr/> consulté le :
- [33] <https://www.topsante.com/Landing-Pages/maladies-virales-tout-savoir>
- [34] [https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patite\\_virale](https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patite_virale) consulté le : le 10 mai 2021 à 11:11.
- [35] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Grippe> consulté le : le 13 octobre 2021 à 20:11.
- [36] <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1055.pdf> consulté le :
- [37] <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Antiviral.html> consulté le : 20 octobre 2021
- [38] <https://www.virologie-uclouvain.be/uploads/images/interaction-virus-cellule-et-pathogenie/evolution-d-une-infection-virale/bonhomme.gif> consulté le :20 octobre 2021
- [40] Sagaya J. , Ameer K. , Paul A. , Ahmed A. , Naif Abdullah A. , Mariadhas V. , Rajakrishnan R. , Damia B. et Al-Tamimi A. 2020. Paradigmes émergents des maladies virales et rôle primordial des ressources naturelles en tant qu'agents antiviraux. PMCdata base. (Disponible sur: <http://>, Consulté le 27/09/2021).

- [41] Dubourdeaux G. 2019. De la plante aux effets biologiques de l'extrait : quand la démarche scientifique éclaire les usages.
- [42] <https://www.laboratoire-lescuyer.com/nos-actifs/echinacee> consulté le : 25 juillet 2021 à 21 :00.
- [43] Ben-Shabat S. 2019. Effet antiviral des composés phytochimiques des plantes médicinales: applications et stratégies de délivrance de médicaments. PMCdata base. (Disponible sur: <http://>, Consulté le 06/06/2021).
- [44] Koziol N. 2015. huiles essentielles d'Eucalyptus globulus,d'Eucalyptus radiata et de corymbia citriodora:qualité,efficacité et toxicité. Thèse de doctorat. Université lorraine, France.
- [45] Lahbib K. et al. 2016. Etude physicochimique, phytochimique et antioxydante des huiles essentielles de cyprès et d'eucalyptus de forêt du Rimel-Bizerte. Laboratoire de Biosurveillance de l'Environnement, Faculté des Sciences de Bizerte .
- [46] Wissame MH. 2019. Etudes ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques des espèces du genre d'Artemisia rencontrées en Algérie. Mémoire master. Université Mohamed Boudiaf, Msila.
- [47]<http://www.portail-fluides-supercritiques.com/> Consulté le 20/10/2021.
- [49] Karim. 2014. Extraction assistée par ultrasons des huiles essentielles et aromes. Thèse de Doctorat. Université Houari Boumediene, algerie.
- [50] [www. Intechopen.com](http://www.intechopen.com) Consulté le 20/10/2021.
- [51] [www/imlab.eu /fr /ultrason](http://www.imlab.eu/fr/ultrason) Consulté le 20/10/2021.
- [52]Do T.K.T. 2016. Évaluation des performances de la chromatographie sur couche mince haute performance (HPTLC) dans l'analyse (qualitative et quantitative) des métabolites secondaires dans les extraits naturels. Thèse de doctorat . Université Côte d'Azur,[pay](http://pay)
- [53]Contribution-a-letude-phytochimique-Electrochimique-et-biologique-des-extraits-de-Cupressus-sempervirens-L.
- [54] Guinobert I. , Bardot V. , Berthomier L. , Ripoché I. , Faivre C. , Haddioui L.et Belkhef H. 2018. Activité virucide in vitro d'un extrait de cyprès sur des virus humains et bovins (In vitro Virucidal Activity of an Extract of Cypress on Human and Bovine Viruses). Lavoisier (2018) 16:281-289
- [55] Les activités antivirales et antimicrobiennes de la réglisse, une plante chinoise largement utilisée.

- [56] [https://www.researchgate.net/figure/Alkylamides-from-the-roots-of-E-purpurea-Two-compounds-were-isolated-and-identified\\_fig1\\_282471084](https://www.researchgate.net/figure/Alkylamides-from-the-roots-of-E-purpurea-Two-compounds-were-isolated-and-identified_fig1_282471084) Consulté le 20/10/2021.
- [58] Rahmani Z. 2020 . Contribution à l'étude phytochimique, Electrochimique et biologique des extraits de *Cupressus sempervirens* (L). Thèse de doctorat. Université Kasdi Merbah. Ouargla, , algerie.
- [59] Seyed Ahmad E., Tayarani N. , Masoud S. , Pezhman K. et Mehrangiz K. 2009. Antiviral Activity of Obtained Extracts from Different Parts of *Cupressus sempervirens* against Herpes Simplex Virus Type 1. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 12, ( 3-4): 133-139
- [60] Moradi M. , Karimi A. , Alidadi S. et Hashemi L. 2016. In vitro anti-adenovirus activity, antioxidant potential and total phenolic compounds of *Melissa officinalis* L. (Lemon Balm) extract. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 8 (9) :1471-1477 .
- [61] Wohlfarth et Efferth T. 2009 . Natural products as promising drug candidates for the treatment of hepatitis B and C. *Acta Pharmacol* , 30 (1): 25–30.
- [62] Cael, D. 2009. Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*L.) : ses utilisations thérapeutiques et alimentaires. *Sciences pharmaceutiques.*, p. 55.
- [63] <https://fr.wikipedia.org/wiki/Art%C3%A9misinine> Consulté le 20/10/2021.
- [64] Shi-you L. , Cong C. , Hai-qing Z., Hai-yan G. , Hui W., Lin W. , Xiang Z. , Shi-neng H. , Jun Y. , Pei-gen X. , Rong-song L. et Xuehai T. 2005 .Identification de composés naturels ayant des activités antivirales contre le coronavirus associé au SRAS. *Antiviral Res.* 67 (1): 18–23.
- [65] Gholam H. , Pourg H. , Hassan N. , Afagh M. , Mohammadi A. et Iraj A. 2016 Activité antivirale de l'oseltamivir et de *Melissa officinalis* L . huile essentielle contre le virus de la grippe aviaire A (H9N2)
- [66] Decock C. 2019. Le foie et la phytothérapie. Thèse de doctorat .Université de Lille,France.
- [67] Sharma M. , Anderson S. , Schoop R, et Hudson J. 2009. Induction of multiple proinflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract. *Antiviral Res* 83(2):165-70
- [68] Shahin G. et Sayedeh S. et Behrouz L. et Bakhtari A. 2015. Activité antivirale de certaines huiles végétales contre le virus de l'herpès simplex de type 1 en culture cellulaire Vero. *Journal of Acute Medicine* 5( 3) :62-68.

- [69] Houari T. 2020. Plantes et COVID 19 Le recueil des données Comité de rédaction Comité scientifique et de lecture.
- [70] <https://fr.dreamstime.com/cellules-micro-organisme-germes-sous-microscope-virus-bact%C3%A9ries-microbes-contexte-abstrait-illustration-d-sujet-image142512563>  
Consulté le 20/10/2021.
- [71] <http://www.dmipfmv.ulg.ac.be/virovet/m/classification.pdf> Consulté le 20/10/2021.
- [72] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.1.4.html>
- [73] <http://www.microbes-edu.org/etudiant/phisiopatho.html> Consulté le 20/10/2021.
- [74] <https://www.gratispng.com/png-f6zevl/> Consulté le 20/10/2021.
- [75] <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-hepatite-4221/#:~:text=L'h%C3%A9patite%20est%20une%20atteinte,%2CC%2CD%20et%20E.>  
Consulté le 20/10/2021.
- [76] <http://wwwsante.ujfgrenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/malinf/malinf/76/lecon76.html>  
<http://wwwsante.ujfgrenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/malinf/malinf/76/leconimprim.pdf> Consulté le 20/10/2021.
- [79] <https://www.maplante.com/les-plantes-antivirales/> Consulté le 20/10/2021.
- [80] <https://formations.umontpellier.fr/fr/formations/master-XB/master-chimie-ME148/aromes-parfums-icap-p2-PR449/m1-aromes-parfums-icap-p2-KKIBLMA5/analyse-des-molecules-volatiles-KNOB10DQ.html> Consulté le 20/10/2021.
- [81] Gaudjil M., Segni Ladjel., Benchikh S., Zighmi S et Hamed D. 2015 .Chemical compounds profile antibacterial and antioxidant activities of the Essential oil Extracted from the *Artemisia herba alba* of Southern Algeria. International journal of biological chemistry. 9(2) : 70-78
- [82] [https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-principe-dun-systeme-CPG-III22-Chromatographie-en-phase-liquide-CPL-La\\_fig1\\_275156019](https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-principe-dun-systeme-CPG-III22-Chromatographie-en-phase-liquide-CPL-La_fig1_275156019) Consulté le 20/10/2021.
- [84] <https://www.semanticscholar.org/paper/Extraction-et-analyse-de-principes-actifs-d'origine-Kohler/47bbccd1e7a183de107fd0a1d9c00863b540aa7a> Consulté le 20/10/2021.
- [85] <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752680/file/Muanda.Francois.Nsemi.SMZ1011.> Consulté le 20/10/2021.
- [91] <https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00004674/document> Consulté le 20/10/2021.
- [94] <https://eag.com/fr/techniques/mass-spec/lc-ms-ms/#> Consulté le 20/10/2021.
- [95] <https://www.omicsonline.org/open-access/gc-ms-technique-and-its-analytical-applications-in-science-and-technology-2155-9872.1000222.php?aid=33334> Consulté le 20/10/2021 .

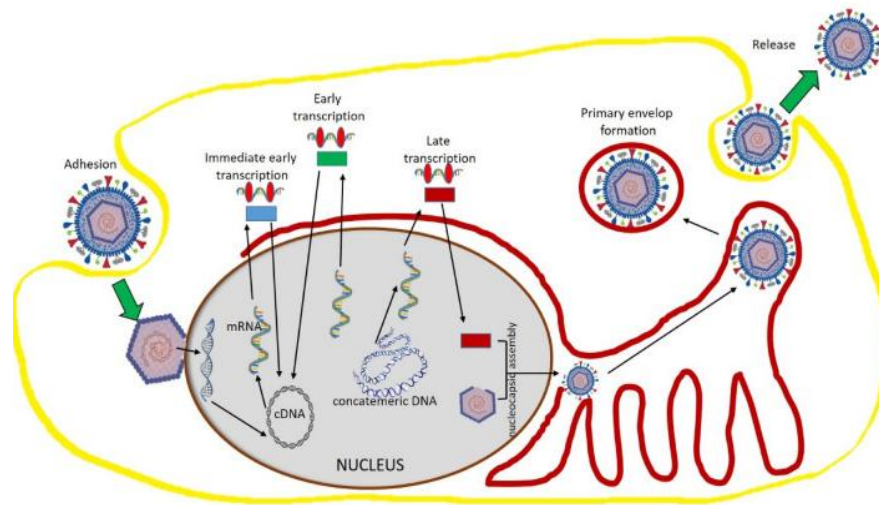
- [96] [https://www.news-medical.net/life-sciences/Hybrid-Analytical-Techniques-GC-MS-LC-MS-GC-IR-LC-NMR-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Hybrid-Analytical-Techniques-GC-MS-LC-MS-GC-IR-LC-NMR-(French).aspx) Consulté le 20/10/2021 .
- [97] <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01468146/document> Consulté le 20/10/2021.
- [98] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Cypr%C3%A8s#Liste\\_des\\_esp%C3%A8ces\[2\]](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cypr%C3%A8s#Liste_des_esp%C3%A8ces[2]) Consulté le 20/10/2021.
- [99] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Melissa\\_\(plante\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Melissa_(plante)) Consulté le 20/10/2021.
- [100] <https://antiviral.creative-diagnostics.com/TCID50-Assay.html> Consulté le 20/10/2021.
- [101] <https://antiviral.creative-diagnostics.com/cc50-ic50-assay.html> Consulté le 20/10/2021.
- [102] <https://antiviral.creative-diagnostics.com/hemagglutination-inhibition-assay-hai.html> Consulté le 20/10/2021.
- [104] <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/611848v3.full> Consulté le 20/10/2021.
- [105] <http://www.microbes-edu.org/etudiant/methodediag.html> Consulté le 20/10/2021.
- [106] <https://slideplayer.fr/slide/12025480/> Consulté le 20/10/2021.
- [107] <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.65312.html> Consulté le 20/10/2021 .

---

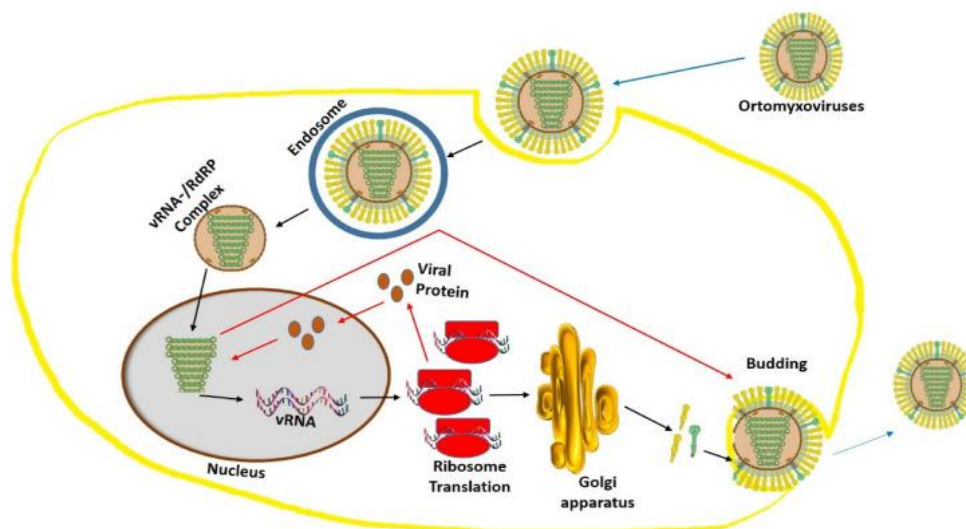
# Annexes

---

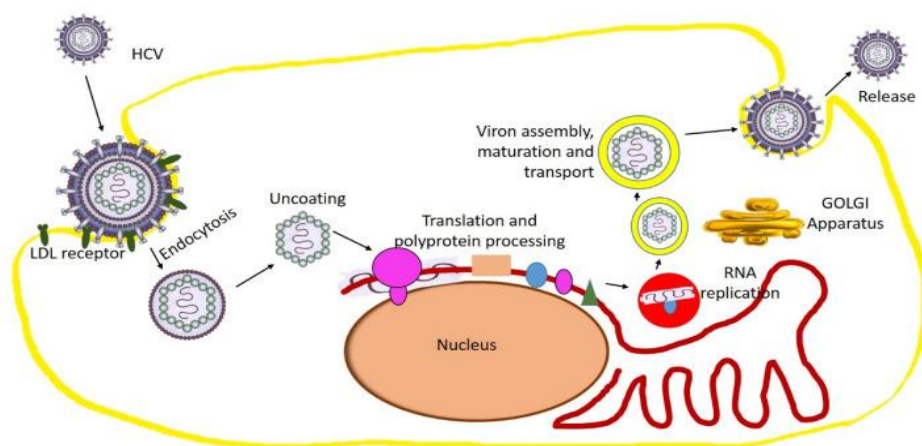
**Annexe I** : Structure et mécanisme de réplication de quelques virus[108].



**Figure 42** : Structure et mécanisme de réplication du virus de l'herpès simplex. La structure HSV dans cette figure a été modifiée à partir de la source[108].



**Figure 43** : Structure et mécanisme de réplication de l'orthomyxovirus. La structure de l'orthomyxovirus dans cette figure a été modifiée à partir de la source[108].



**Figure 44 :**Structure et mécanisme de réplication du virus de l'hépatite C. La structure de l'ortomyxovirus sur cette figure a été modifiée à partir de la source [108] .

## Annexe II : Plantes anti-l'herpès simplex[108]

Tableau 18 : Examen des plantes qui présentent des activités anti-virus de l'herpès simplex avec leur famille potentielle, partie, type d'extrait et cible d'inhibition[108].

N°	Plante	Famille	Partie	Extrait	Mode d'action/Virus
1	<i>Peganum harmala</i>	Nitrariacées	La graine	Méthanol	Action virucide/HSV2
2	<i>Pistacia vera</i>	Anacardiacées	La graine	Méthanol	Inhibition de la synthèse d'ADN viral/HSV1
3	<i>Rhus aromatica</i>	Anacardiacées	Racine	Aqueux	Inhiber la pénétration du virus/HSV1
4	<i>Quercus brantii</i>	Cynipidae	Fruit	Chloroforme	Inhiber l'entrée du virus/HSV1
5	<i>Tanacetum parthénium</i>	Astéracées	Arial	Aqueux	Imbibition de réplication de virus/HSV1
6	<i>Centella asiatique</i>	Ombellifères	Aérien	Aqueux	Inhibition de la réplication virale/HSV2
7	<i>Pistacia lentisque</i>	Anacardiacées	Tige	Méthanol	Absorption virale imbibition/HSV2
8	<i>Mangifera indica</i>	Anacardiacées	Feuilles	Aqueux	Inhibition de la réplication virale/HSV2

9	<i>Eucalyptus denticulata</i>	Myrtacées	Aérien	Acétone	Inhiber l'entrée du virus/HSV1
10	<i>Aglaia odorata</i>	Méliacées	Feuille	Éthanol	Inhibition de la réplication virale/HSV2
11	<i>Euphorbe coopère</i>	Euphorbiacées	Fleurs	Chloroforme/chlorure de méthylène	Inhibition de la réplication virale/HSV1
12	<i>Rhus aromatica</i>	Anacardiées	Aboyer	Aqueux	Inhiber l'entrée du virus/HSV2
13	<i>Anacardium occidentale</i>	Anacardiées	Feuille	Aqueux	Inhibition de la réplication virale/HSV2
14	<i>Phoradendron crassifolium</i>	Loranthacées	Feuille	Éthanol	Inhibition de la réplication virale/HSV2
15	<i>Morus alba</i>	Moracées	Feuille	Méthanol aqueux	Inhibition de la réplication virale/HSV1
16	<i>Aloé vera</i>	Liliacées	Feuille	Gel	Inhibition de la réplication/HSV1
17	<i>Annona muricata</i>	Annonacées	Écorce du tronc	Éther de pétrole	Inhibition de la réplication virale/HSV2
18	<i>Pétunia nyctaginiflora</i>	Solanacées	Écorce du tronc	Éther de pétrole	Inhibition de la réplication virale/HSV2
19	<i>Cuphea carthagenensis</i>	Lythracées	Ariel	Éthanol	Inhibition de la réplication virale/HSV1
20	<i>Graptopetalum paraguayense</i>	Crassulacées	Feuille	Méthanol/eau	Inhibition de la réplication virale/HSV1
21	<i>Prunus dulcis</i>	Rosacées	Peau d'amande	Méthanol/Hcl	Bloquer l'entrée de virus
22	<i>Equisetum giganteum</i>	Equisetacées	Racine et tige	Éthanol/eau	Inhibition de l'attachement et de l'entrée des cellules virales/HSV2
23	<i>Schinus terebinthifolia</i>	Anacardiées	Aboyer	Éthanol/eau	Inhibition de l'attachement et de la pénétration virale/HSV1

**Annexe III** : Composés bioactifs dérivés de plantes anti-HSV[108].

Tableau19 : Composés bioactifs dérivés de plantes ayant des activités anti-HSV[108].

24	<i>Nepeta nuda</i>	Lamiacées	Aérien	Aqueux	Inhibition de l'absorption et de la réplication virales/HSV1
25	<i>Cornus canadensis</i>	Cornacées	Feuille	Aqueux	Inhibition de l'absorption virale/HSV1
26	<i>Strychnos pseudoquina</i>	Loganiacées	Tige	Acétate d'éthyle	Interférence avec diverses
					étapes du cycle viral/HSV1
27	<i>Tillandsia usneoides</i>	Broméliacées	Des fruits	Éthanol	Inhibition de la réplication virale/HSV1
28	<i>Copaifera réticulé</i>	Fabacées	Feuille	Éthanol/eau	Inhibition de l'attachement et de l'entrée des cellules virales/HSV2
29	<i>Spondias mombin</i>	Anacardiées	Feuille	Méthanol	Inhibition de l'attachement des cellules virales/HSV1
30	<i>Solanum melongena</i>	Solanacées	Peler	Éthanol	Réduction de l'
					expression des protéines virales /HSV1
31	<i>Ixeris Sonchifolia</i>	Composée	Plante entière	Méthanol	Inhibition de la réplication virale/HSV1
32	<i>Eurycoma longifolia</i>	Simaroubacées	Tige	Méthanol	Inhibition de la réplication virale/HSV1
33	<i>Garcinia mangostana</i>	Guttifères	Feuille	Méthanol	Inhibition de la réplication virale/HSV1
34	<i>Péganum harmala</i>	Nitrariacées	La graine	Méthanol	Bloquer l'entrée de virus/HSV2
35	<i>Erica multiflore</i>	Ericacées	Ariel	Méthanol	Inhibition de la réplication virale/HSV1
36	<i>Toona sureni</i>	Méliacées	Feuille	Méthanol	Inhibition de la réplication virale/HSV1
37	<i>Eucalyptus césie</i>	Myrtacées	Aérien	Hydrodistillation	Activité virucide/HSV1
	<b>N°</b>	<b>Composé</b>		<b>Activité</b>	<b>Dose/CI 50</b>

38	<i>Vachellia nilotica</i>	Fabacées	Aboyer	Méthanol	Bloquer la pièce jointe du virus/HSV2
39	<i>Stéphanie cepharantha</i>	Ménispermacées	Racine	Méthanol	Effet virucide/HSV1
40	<i>Zygophyllum album</i>	Zygophyllacées	Plante entière	Acétone	Effet virucide/HSV1
41	<i>Ficus religiosa</i>	Moracées	Aboyer	Méthanol	Effet virucide/HSV1
42	<i>Eucalyptus alba</i>	Myrtacées	Fruit	Aqueux	Effet virucide/HSV1
43	<i>Swertia chirata</i>	Renonculacées	Feuille	Aqueux	Effet virucide/HSV1
44	<i>Scoparia dulcis</i>	Plantaginacées	Feuille	Méthanol	Inhiber la réplication virale/HSV1
45	<i>Pedilanthus tithymaloides</i>	Euphorbiacées	Feuilles	Méthanol	inhibition de la réplication virale/HSV2
46	<i>Melaleuca leucadendron</i>	Myrtacées	Fruit	Aqueux	Effet virucide/HSV1
47	<i>Andrographis paniculata</i>	Acanthacées	Feuille	Éthanol	Effet virucide/HSV1
48	<i>Artemisia kermanensis</i>	Astéracées	Aérien	Hydrodistillation	Activité virucide/HSV1
49	<i>Vigna radiée</i>	Fabacées	Bec	Méthanol	Activité virucide/HSV1
50	<i>Schleichera oleosa</i>	Sapindacées	Fruit	Aqueux	Activité virucide/HSV1
51	<i>Quercus persica</i>	Fagacées	Fruit	Hydro alcoolique	Inhibition de l'attachement viral/HSV1
52	<i>Pongamia pinnata</i>	Papilionacées	La graine	Aqueux	Activité virucide/HSV1
53	<i>Pterocarya sténoptère</i>	Juylandacées	Aboyer	Méthanol	Attachement viral et inhibition de la pénétration/HSV2
54	<i>Avicennia marina</i>	Avicenniacees	Feuille	Méthanol	Inhibition de la réplication virale/HSV1
55	<i>Nephelium lappaceum</i>	Sapindacées	Péricarpe	Eau/méthanol	Activité virucide/HSV1
56	<i>Zataria multiflore</i>	Labiées	Aérien	Hydrodistillation	Activité virucide/HSV1
57	<i>Ocimum sanctum</i>	Lamiacées	Aérien	Méthanol	Inhibition de l'infection virale/HSV1

58	<i>Artocarpus lakoocha</i>	Moracées	Bois	Méthanol	Inhibition de l'infection virale/HSV1
59	<i>Scaevola gaudichaudiana</i>	Astéracées	Aérien	Dichlorométhane	Inhibition de l'absorption virale/HSV1
60	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Lamiacées	Aérien	Hydrodistillation	Activité virucide/HSV1
61	<i>Limonium sinense</i>	Plumbaginacées	Racine	Éthanol	Activité virucide/HSV1
62	<i>Prunella vulgaris</i>	Lamiacées	épis de fruits	Aqueux	Bloquer la liaison HSV-1
63	<i>Heterophyllaea pustulata</i>	Rubiacées	Fruit	Poudre séchée	Inhibition de l'absorption virale/HSV1
64	<i>Filicium decipiens</i>	Sapindacées	Écorce du tronc	Eau/méthanol	Activité virucide/HSV1
65	<i>Punica granatum</i>	Punicacées	Péricarpe	Eau/méthanol	Activité virucide/HSV1
66	<i>Satureja hotensis</i>	Lamiacées	Aérien	Hydrodistillation	Activité virucide/HSV1

1	4 E -jatrogrossidentadion	Inhibition virale/HSV 1	2,05 g/mL
2	7-galloyl catéchine	Inhibition virale/HSV 1	43,2 g/mL
3	Acide gallique	Inhibition virale/HSV 1	49,8 g/mL
4	Kaempférol 3- O - $\beta$ -(6''- O -galloyl)-glucopyranoside	Inhibition virale/HSV 1	124,1 g/mL
5	Quercétine 3- O - $\beta$ -(6''- O -galloyl)-glucopyranoside	Inhibition virale/HSV 1	175,6 g/mL
6	Curcumine	Inhibition virale/HSV 1	49,8 g/mL
7	Quercétine	Inhibition virale/HSV 1	78,1 g/mL
8	Kaempférol	Inhibition virale/HSV 1	76,1 g/mL
9	3,4-Déhydrocycléanine	Inhibition virale/HSV 1	43,2 g/mL
dix	(-)-Cycléanine	Inhibition virale/HSV 1	26,3 g/mL
11	(-)-Norcycléanine	Inhibition virale/HSV 1	18,1 g/mL
12	2-Norcépharoline	Inhibition virale/HSV 1	26,3 g/mL
13	Obabérine	Inhibition virale/HSV 1	14,8 g/mL
14	Homoaromoline	Inhibition virale/HSV 1	15,1 g/mL

15	Aromoline	Inhibition virale/HSV 1	20,4 g/mL
16	Isotétrandrine	Inhibition virale/HSV 1	17,4 g/mL
17	Berbamine	Inhibition virale/HSV 1	17,4 g/mL
18	Thalrugosine	Inhibition virale/HSV 1	16,8 g/mL
19	Obamegine	Inhibition virale/HSV 1	23,5 g/mL
20	2-Norberbamine	Inhibition virale/HSV 1	16,8 g/mL
21	3',4'-Dihydrostéphasubine	Inhibition virale/HSV 1	27,4 g/mL
22	Palmatine	Inhibition virale/HSV 1	34,0 g/mL
23	Céphakicine	Inhibition virale/HSV 1	44,5 g/mL
24	<i>N</i> - Méthylcrotsparine	Inhibition virale/HSV 1	8,3 g/mL
25	Andrographolide	Inhibition virale/HSV 1	8,28 g/mL
26	Néoandrographolide	Inhibition virale/HSV 1	7,97 g/mL
27	14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide	Inhibition virale/HSV 1	11,1 g/mL
28	Oxyresvératrol	Activité inhibitrice à la phase précoce et à la phase tardive de la réplication/HSV1	24 g/mL
29	Samarangenine B	Inhibition de la réplication virale/HSV1	11,4 g/mL
30	(-)-épigallocatechine 3- <i>O</i> - gallate	Inhibition virale/HSV 1	38,6 g/mL
31	Ptérocarnine A	Inhibition de l'attachement viral/HSV 1	5,4 M
32	Acide scopadulcique B	Inhibition de l'attachement viral/HSV 1	0,012 $\mu$ M

**Annexe IV** :virus de la grippe[108].

Tableau 20 :Examen des plantes qui ont montré des activités anti-virus de la grippe avec leur famille potentielle, partie, type d'extrait et cible d'inhibition[108].

N°	Plante	Famille	Partie	Extrait	Cible d'inhibition
----	--------	---------	--------	---------	--------------------

1	<i>Ciste incan</i>	Cistacées	Plante entière	Extrait végétal riche en polyphénols	Dosage cellulaire MDCK
2	<i>Thuja orientalis</i>	Cupressacées	Feuilles	Méthanol	Blocage de l'attachement aux cellules hôtes et inhibition de la réplication
3	<i>Pimpinella anisum</i>	Apiacées	Des graines	Aqueux	Effet direct sur la réplication
4	<i>Aloe sinana</i>	Xanthorrhoeacées	Latex de racines et de feuilles	Méthanol	CPE induit et augmentation de la viabilité cellulaire des cellules Vero
5	<i>Punica granatum L.</i>	Lythracées	Peler	Éthanol	Inhiber la réplication du virus de la grippe A
6	<i>Géranium thunbergii</i>	Geranii Herba	Partie aérienne séchée	Éthanol	Inhibiteurs de la neuraminidase (NA)
7	<i>Mussaenda elmeri</i>	Rubiacees	Plante entière	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination
8	<i>Trigonopleura malayana</i>	Euphorbiacées	Feuilles	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination
9	<i>Mussaenda elmeri</i>	Rubiacees	Plante entière	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination
dix	<i>Santiria apiculata</i>	Burséracées	Plante entière	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination
11	<i>Anisophyllea disticha</i>	Anisophylleacées	Tiges	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination
12	<i>Trivalvaria macrophylla</i>	Annonacées	Racines	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination

13	<i>Baccaurea angulata</i>	Euphorbiacées	Tiges	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination
14	<i>Tetracera macrophylla</i>	Dilléniacées	Feuilles	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination
15	<i>Calophyllum lanigerum</i>	Clusiacées	Plante entière	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination
16	<i>Calophyllum lanigerum</i>	Clusiacées	Tiges	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination
17	<i>Albizia corniculata</i>	Fabacées	Tiges	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination
18	<i>Mussaenda elmeri</i>	Rubiacées	Plante entière	Dichlorométhane et méthanol dans un rapport 1/1 (v/v)	Inhibition de l'héماغglutination
19	<i>Polygone chinois</i>	Polygonacées	Plante entière	Méthanol	Neuraminidase virale à réplication virale inhibée
20	<i>Bletilla striata</i>	Orchidacées	Rhizomes	Éthanol	Test de viabilité
21	<i>Jatropha multifida Linn</i>	Euphorbiacées	Tiges	70% d'éthanol aqueux	Test basé sur des cellules MDCK infectées par un virus
22	<i>Pissenlit</i>	Astéracées	Plante entière	Aqueux	Inhiber l'activité de la polymérase et réduire le niveau d'ARN des nucléoprotéines (NP) du virus.
23	<i>Radix Paeoniae Alba</i>	Paeoniacées	Racines	Aqueux	Inhiber la réplication

24	<i>Balanites aegyptiaca</i> ,	Zygophyllacées	Feuilles	Méthanol aqueux ou 70%	Inhibé l'hémagglutination induite par le virus des globules rouges de poulet
25	<i>Cordia africana</i> ,	Boraginacées	Aboyer	Méthanol aqueux ou 70%	Inhibé l'hémagglutination induite par le virus des globules rouges de poulet
26	<i>Aristolochia bractéolata</i>	Aristolochiacées	Plante entière	Méthanol aqueux ou 70%	Inhibé l'hémagglutination induite par le virus des globules rouges de poulet
27	<i>Boscia senegalensis</i>	Capparacées	Feuilles	Méthanol aqueux ou 70%	Inhibé l'hémagglutination induite par le virus des globules rouges de poulet
28	<i>Leptadenia arborea</i>	Apocynacées	Racines	Méthanol aqueux ou 70%	Inhibé l'hémagglutination induite par le virus des globules rouges de poulet
29	<i>Punica granatum L.</i>	Lythracées	Peler	Extrait d'alcool éthylique	Inhibition de l'adsorption virale et de la transcription de l'ARN viral
30	<i>Caesalpinia decapetala</i>	Fabacées	Feuilles	75% d'éthanol aqueux	Inhiber la réplication

**Annexe V** : Composés bioactifs dérivés de plantes anti-grippales[108].

Tableau 21 : Composés bioactifs dérivés de plantes ayant des activités anti-grippales[108].

N°	Composé	Activité	Dose/CI 50
1	Pentagaloylglucose	Inhibé l'hémagglutination induite par le virus des globules rouges de poulet	11,3 µg/mL
2	Quercétine	Inhiber l'entrée du virus H5N1	7,75 µg/mL
3	Apigénine	Neuraminidase virale à réplication virale inhibée	21,54 µM

4	Bacalein	Neuraminidase virale de répllication virale H5N1 inhibée	18,79 $\mu$ M
5	Biochanine A	Neuraminidase virale de répllication virale H5N1 inhibée	8,92 $\mu$ M
6	Hispiduline	Inhibition contre la neuraminidase H1N1	11,18 $\mu$ M
7	Népétine	Inhibition contre la neuraminidase H1N1	12,54 $\mu$ M
8	Ester méthylique de l'acide rosmarinique	Inhibition contre la neuraminidase H1N1	15,47 $\mu$ M
9	Lutéoline	Inhibition contre la neuraminidase H1N1	19,83 $\mu$ M
dix	Homonojirimycine	Inhibition contre la neuraminidase H1N1	10,4 $\mu$ g/mL
11	Dendrobine	Inhibition des premières étapes du cycle de répllication virale H1N1	3,39 $\mu$ g/mL

#### Annexe VI : virus de l'hépatite [108].

Tableau 22 : Examen des plantes qui ont montré des activités anti-VHC avec leur famille potentielle, partie, type d'extrait et cible d'inhibition.

N°	Plante	Famille	Partie	Extrait	Cible d'inhibition
1	<i>Ajuga bractéosa</i>	Lamiacées	Feuilles	Méthanol	Infection par le VHC
					Répllication
2	<i>Ajuga parviflora</i>	Lamiacées	Feuilles	Méthanol	Infection par le VHC
					Répllication
3	<i>Berberis lycium</i>	Lamiacées	Racines	Méthanol	Infection par le VHC
					Répllication
4	<i>Toona sureni</i>	Méliacées	Feuilles	80% d'éthanol	Infection par le VHC
					Répllication
5	<i>Melicope latifolia</i>	Rutacées	Feuilles	80% d'éthanol	Infection par le VHC
					Répllication
6	<i>Melanolepis multiglandulosa</i>	Euphorbiacées	Tiges	80% d'éthanol	Infection par le VHC
					Répllication
7	<i>Ficus fistuleux</i>	Moracées	Feuilles	80% d'éthanol	Infection par le VHC

					Réplication
8	<i>Phyllanthus amarus</i>	Phyllanthacées	Plante entière	Méthanol	Inhibition de la réplication de l'ARN du VHC
9	<i>Acacia nilotica</i>	Mimosacées	Aboyer	Méthanol	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)
dix	<i>Boswellia carterii</i>	Burséracées	Racine	Méthanol	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)
11	<i>Embelia schimperi</i>	Myrsinacées	Fruit	Méthanol	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)
12	<i>Piper cubeba</i>	Pipéracées	Fruit	Aqueux	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)
13	<i>Quercus infectieux</i>	Fagacées	Fiel	Méthanol	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)
14	<i>Syzygium aromaticum</i>	Myrtacées	Fruit	Aqueux	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)
15	<i>Trachyspermum ammi</i>	Apiacées	Fruit	Méthanol	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)
16	<i>Morinda citrifolia</i>	Rubioideae	Feuilles	Méthanol	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)
17	<i>Silybum marianum</i>	Astéracées	Fleur	Méthanol	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)

18	<i>Limonium sinense</i>	Plumbaginacées	Fleur	Aqueux	Infection par le VHC Réplication
19	<i>Bupleurum kanoi</i>	Apiacées	Racine	Méthanol	Inhiber l'entrée du VHC
20	<i>Rhizoma coptidis</i>	Renonculacées	Entier	Méthanol	Inhiber l'entrée du VHC
21	<i>Schisandra sphenanthera</i>	Schisandracées	Rhizome	Méthanol	Inhiber l'entrée du VHC
22	<i>Solanum noir</i>	Solanacées	La graine	Chloroforme	Inhibition de la protéase NS3
23	<i>Terminalia arjuna</i>	Combretacées	Aboyer	Méthanol	Inhibition de la protéase NS3
24	<i>Embelia Ribes</i>	Myrsinacées	Feuille	Aqueux	Inhibition de la protéase NS3
25	<i>Aeginetia indica</i>	Orobanchacées	Entier	Aqueux	Inhibition de la polymérase NS5B
26	<i>Rhodiola kirilowii</i>	Crassulacées	Fleur	Éthanol	Inhibition de la protéase NS3
27	<i>Schisandra sphenanthera</i>	Schisandracées	Fruit	Éthanol	Inhibition de l'entrée du VHC
28	<i>Spatholobus suberectus</i>	Fabacées	Feuille	Éthanol	Inhibition de la protéase NS3
29	<i>Vitis vinifera</i>	Vitacées	Racine	Éthanol	Inhibition de l'hélicase NS3
30	<i>Cortex de cinnamomi</i>	Lauracées	Aboyer	Méthanol	Inhibition de la réplication du VHC et de la synthèse d'ARN

**Annexe VII :** Composés bioactifs dérivés de plantes anti-VHC[108].

Tableau 23 : Composés bioactifs dérivés de plantes ayant des activités anti-VHC[108].

N°	Composé	Activité	Dose/CI50
1	Embelin	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)	21 µM
2	Silymarine	Inhibition de la polymérase NS5B	40 µM

3	5- <i>O</i> -Méthylembeline	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)	46 $\mu$ M
4	Phéophorbide a	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)	0,3 g/mL
5	Pentagaloylglucose	Inhiber l'attachement viral	2,2 $\mu$ M
6	Quercétine	effet inhibiteur de l'activité catalytique de la NS3	10 $\mu$ g/mL
7	Naringénine	Inhibition de la protéase du virus de l'hépatite C (VHC)	200 M
8	(+)-Epicatechine	Inhibition de la réplication du VHC	75 M
9	(-)-Epicatechine	Inhibition de la réplication du VHC	75 M
dix	Ladanein	inhibition de l'étape d'entrée post-attachement du VHC	2,5 M
11	Lutéoline	Inhibition de l'infection par le VHC	7,9 M
		Réplication dans la polymérase NS5B	
12	Honokiol	Inhibition de l'infection par le VHC	4,5 M
		Réplication dans la polymérase NS5B	
13	3-Hydroxy caruillignan C	Inhibition of HCV replication	37.5 $\mu$ M
14	Gallic acid	Inhibition of viral entry	24.31 $\mu$ M
15	Saikosaponin b2	Inhibition of viral entry	16.13 $\mu$ M
16	Delphinidin	Inhibition of viral entry	3.7 $\mu$ M
17	Amentoflavone	Inhibition of viral entry	42 $\mu$ M
18	7,40-Dihydroxyflavanone	Inhibition of viral entry	42 $\mu$ M
19	Orobol	Inhibition of viral entry	42 $\mu$ M
20	3,3'-Digalloylprodelphinidin	NS3 protease inhibition	0.77 $\mu$ M

21	B2, 3,3'-Digalloylprocyanidin	NS3 protease inhibition	0.91 $\mu$ M
22	B2, (-)-Epigallocatechin-3- <i>O</i> -gallate, (-)-Epicatechin-	NS3 protease inhibition	8.51 $\mu$ M
23	3- <i>O</i> -gallate	NS3 protease inhibition	18.55 $\mu$ M
24	Schizandronic acid	Inhibition of HCV entry	5.27 $\mu$ g/mL
25	Vitisin B	NS3 helicase inhibition	0.006 $\mu$ M
26	Procyanidine B1	Inhibition de la répllication du VHC et de la synthèse d'ARN	29 M
27	Plumbagin	Inhibition de l'infection par le VHC	0,57 $\mu$ M
		Répllication dans la polymérase NS5B	
28	Caféine	Inhibition de l'infection par le VHC	0,726 mm
		Répllication dans la polymérase NS5B	
29	Acide ursolique	Inhibition de l'infection par le VHC	16 g/mL
		Répllication dans la polymérase NS5B	