



En ligne

<https://ajhs.atrss.dz>

Mise au point

La phytothérapie et les produits naturels au secours de la médecine conventionnelle dans le traitement et la prévention de la COVID-19

Herbal medicine and natural products to help conventional medicine in the treatment and prevention of COVID-19

Haoud Khadidja¹, Mellali Sarah²

¹Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Djillai LLABES Sidi Bel Abbès

²Département de Biologie, Institut des Sciences exactes et Sciences de la Nature et de la Vie, Centre universitaire Ahmad ZABANA, Relizane

Résumé

Le monde vit actuellement une pandémie sans précédent liée à la maladie du coronavirus (COVID-19). Apparue d'abord dans le canton de Wuhan en Chine fin 2019, pratiquement plus aucun pays n'est épargné à ce jour. Cette maladie, d'origine zoonotique, est causée par le Coronavirus 2 responsable d'un syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV2). Elle peut entraîner dans certains cas de graves complications rénales, neurologiques et cardiaques et est responsable d'une mortalité considérable de par le monde au quotidien.

Notre objectif à travers cette revue est de promouvoir l'effet des thérapies préventives et curatives, et de mettre en lumière les effets prophylactiques de certains produits naturels, accessibles à tous et peu coûteux, en attendant la généralisation de la vaccination, pour endiguer cette pandémie.

Pour cela, nous avons compilé les résultats d'études antérieures sur les effets antiviraux et anti-inflammatoires de certaines plantes et produits naturels sur les Coronavirus précédents et sur le virus de la grippe saisonnière. En effet, de nombreuses recherches ont prouvé l'efficacité de certains phytochimiques contre le SARS-CoV et peuvent potentiellement contribuer à protéger contre la COVID-19.

En plus de leur efficacité prouvée, les produits naturels présentent l'avantage d'être sûrs et fiables et pourraient contribuer grandement au contrôle de la pandémie.

MOTS CLES : SARS-CoV2, Phytothérapie, Produits naturels.

ABSTRACT

The world is currently experiencing an unprecedented pandemic linked to the coronavirus disease (COVID-19). First appearing in Wuhan Township in China at the end of 2019, hardly any country has been spared to this day. This disease, of zoonotic origin, is caused by the coronavirus 2 responsible for a severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV2). It can lead in some cases to serious renal, neurological and cardiac complications and is responsible for considerable mortality around the world on a daily basis. Our objective through this review is to promote the effect of preventive and curative therapies, and to highlight the prophylactic effects of certain natural products, accessible to all and inexpensive pending the generalization of vaccination, to stem this pandemic. To do this, we have compiled the results of previous studies on the antiviral and anti-inflammatory effects of certain plants and natural products on previous coronaviruses.

and on the seasonal influenza virus. Indeed, a lot of research has proven the effectiveness of certain phytochemicals against SARS-CoV and can potentially help protect against COVID-19. In addition to their proven effectiveness, natural products have the advantage of being safe and reliable and could greatly contribute to the control of the pandemy.

KEYWORDS : SARS-CoV2, Phytotherapy, Natural products.

* Auteur Corredpondant:HAOUD Khadidja, Tel.: +213(0)541789758.
Adresse E-mail : haoud_khadidja82@yahoo.fr

Date de soumission : 28- 02-2021

Date de révision : 04-03- 2021

Date d'acceptation : 25- 03-2021

DOI : 10.5281/zenodo.4781245

Introduction

En décembre 2019, le monde a vu émerger une nouvelle maladie causée par un agent viral : le Coronavirus. Ce virus appartient à la famille des Coronaviridae, ce sont des virus responsables d'infections respiratoires, cardiaques, rénales, hépatiques et neurologiques et infectent indifféremment animaux et humains [1].

Le premier cas a été rapporté à Wuhan en Chine, mais le virus s'est propagé très rapidement au reste du monde à cause de son caractère très contagieux, et une pandémie mondiale a été déclarée par l'OMS le 11 Mars 2020 [2]. A ce jour, 117 494 091 personnes ont été infectées à travers le monde et 2 606 572 personnes en sont décédées [3].

Cette maladie a d'abord été décrite comme une pneumonie grave entraînée par une infection des voies respiratoires et ressemblant fortement au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) et au syndrome respiratoire du Moyen Orient (MERS-CoV) [4]. En plus de l'atteindre pulmonaire, la COVID-19 touche les reins, le foie, les systèmes cardiovasculaire et neurologique, et est responsable d'une grande mortalité, surtout chez les personnes âgées, les personnes immunodéprimées ou ayant d'autres maladies. A l'opposé, les jeunes souffrent de formes moins graves [5]. La maladie se transmet par gouttelettes et les personnes infectées gardent des séquelles sur les poumons, le foie et même le système nerveux, ainsi que de nombreux autres effets décrits au fil des études. Les manifestations pathologiques de la maladie continuent d'affecter la physiologie des organes internes longtemps après l'infection [6].

Depuis l'émergence de cette maladie, des efforts considérables ont été déployés pour tenter de limiter sa propagation, plusieurs laboratoires sont entrés en course dès le mois de Janvier 2020 pour découvrir un vaccin efficace [7], et plusieurs d'entre eux ont réussi à mettre sur le marché les premiers vaccins anti-COVID

en décembre 2020. Des traitements comprenant des produits naturels prophylactiques sont néanmoins explorés en tant que traitements alternatifs contre la propagation du virus. Ainsi, de nombreuses molécules phytochimiques ont été testées *in silico* par des techniques de développement computationnel et ont montré leur efficacité contre le SARS-CoV2 [8-11], ce qui pourrait constituer un traitement préventif et de soutien pour contrôler et atténuer les dommages causés aux organes par la COVID-19 [12].

En effet, les recherches ciblent l'ARN polymérase dépendante (RdRP), les récepteurs membranaires du SARS-CoV2 (l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [ACE2]) ainsi que la protéine S (protéine de pointe). Certaines plantes ont en outre la capacité d'accroître l'immunité inhérente du métabolisme face au virus en stimulant le système immunitaire [13]. L'utilisation des plantes et des produits naturels représente donc un intérêt particulier en raison de leur grand potentiel dans la recherche d'un médicament antiviral puissant contre la COVID-19.

Cette recherche passe en revue un nombre de produits naturels ayant fait leurs preuves et constituant des candidats très prometteurs dans les programmes de recherche de traitements efficaces pour endiguer la pandémie.

Le miel

Le miel est un produit naturel complexe. Il est en effet composé de divers produits bioactifs qui varient en fonction du type d'abeille et de son environnement [14]. Son utilisation en tant qu'antimicrobien par les civilisations anciennes remonte à plus de 5500 ans [14]. Il était notamment utilisé par les Grecs, les Romains, les Egyptiens, et les Chinois dans la médecine traditionnelle pour soigner les infections respiratoires telles que la bronchite, la grippe, les maux de gorge et les pneumonies [15]. Des chercheurs ont démontré que le miel de Manuka récolté en Australie et en Nouvelle-Zélande avait la capacité d'inhiber *in vitro* la réplication du virus de la grippe à raison d'une

concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) de 3.6 ± 1.2 mg/mL, en interagissant avec les antiviraux zanamivir ou oseltamivir. Cette étude a contribué à une meilleure compréhension de l'effet antiviral du miel, plus particulièrement sur les virus respiratoires [16].

L'effet antiviral de certaines variétés de miel est dû entre autres à son effet osmotique, son faible pH et sa composition naturelle en certains éléments (peroxyde d'hydrogène, acides phénoliques, flavonoïdes et lysozyme) [14]. L'activité antivirale de la quercétrine et ses dérivés, souvent retrouvés dans la propolis et le miel, a notamment été démontrée sur le virus grippal [17,18], le rhinovirus humain [19,20], le métapneumovirus humain [21], le parainfluenza [22] et le betacoronavirus (SARS-CoV) [23]. Les composés de la quercétine inhibent la cystéine protéase de type 3 chymotrypsine (3C-likepro) du Coronavirus humain (hCoV). C'est l'une des pistes les plus prometteuses dans la destruction du cycle de vie du virus [24].

Toutefois, bien qu'aucune étude n'ait pu démontrer jusqu'à présent l'effet antiviral du miel sur la COVID-19 *in vivo*, une recherche réalisée *in silico* a suggéré l'effet potentiel des composés du miel contre le SARS CoV 2 [25]. En effet, il a été démontré que certains composés de miel d'abeille domestique ainsi que la propolis (acide 3-phényllactique, ester phénéthylque d'acide caféique [CAPE], lumichrome, galangine, chrysine et acide caféique) pouvaient potentiellement inhiber la réplication du SARS-CoV2 [25].

En plus de son activité antibactérienne et potentiellement antivirale, le miel active le système immunitaire en améliorant son immunocompétence, ce qui pourrait contribuer à diminuer l'infection pulmonaire induite par le nouveau coronavirus. L'ajout de miel à de l'eau potable (22 g/L *ad libitum*) a activé la production d'anticorps contre le H9N2 (virus de la grippe aviaire) confirmant ainsi le rôle du miel dans la stimulation du système immunitaire [26].

Toutefois, ces études restent limitées du fait que l'origine du miel (unifloral, multifloral, melate) n'est pas toujours indiquée. En effet, l'activité antibactérienne du miel dépend en grande partie de sa composition, celle-ci varie selon les sources botaniques, l'espèce d'abeille et son environnement. A titre d'exemple, les composés phénoliques, principaux constituants du miel, sont associés à son activité antivirale. Or, la nature de ces derniers varie considérablement selon l'origine botanique du miel. Ces variations impactent grandement les propriétés thérapeutiques du miel. Par

conséquent, la détermination de l'origine botanique et géographique du miel est essentielle pour que la comparabilité entre les différentes études soit fiable et garantie. Il est cependant possible de recourir à la présence de phytochimiques phénoliques pour classer et authentifier les miels, surtout lorsqu'il s'agit de variétés uniflorales [27].

La nigelle (*nigella sativa*)

De nombreuses études ont été réalisées sur les effets thérapeutiques de *Nigella sativa* (*N. sativa*), et notamment sur son composé actif : le thymoquinone, sur différents systèmes physiologiques, et sur le système immunitaire en particulier. Le grain de *N. sativa* contient de nombreux composés bioactifs outre la thymoquinone, (27,8 %-57,0 %), le α -siméon (7,1 %-15,5 %), le karvakrol (5,8 %-11,6 %), le α -anetol (0,25 %-2,3 %), le 4-terpinéol (2,0 %-6,6 %) et le longifoline (1,0 %-8,0 %) qui pourraient avoir potentiellement des effets antiviraux, antitumoraux et antimicrobiens [28].

Une étude récente confirme les effets de *N. sativa* sur la diminution de la charge virale du SARS-CoV2 par l'augmentation de l'induction de l'interleukine 8 (IL-8) [29]. En effet, l'huile de *N. sativa* aurait la capacité d'augmenter le nombre de cellules lymphocytes T auxiliaires (TCD4+) et de stimuler leur action. Elle augmenterait également les niveaux des interférons gamma (IFN- γ), ce qui a pour conséquence de réduire considérablement la charge virale de souris infectées par le cytomégalovirus [30].

L'administration de l'huile de *N. sativa* à des patients infectés par le virus de l'hépatite C (CVHC) a amélioré leur état de santé et a permis de réguler leurs protéines totales, leurs globules rouges, leurs plaquettes ainsi que la diminution de leurs glycémies à jeun et en postprandial [31].

Un mélange de *N. sativa* et de miel administré à une femme séropositive a induit la séroconversion de l'infection à VIH (virus d'immunodéficience humaine) en raison de la réduction significative de la charge virale (≤ 1000 copies / ml) [32].

L'effet antiviral des graines noires a été démontré également sur le MCMV (cytomégalovirus murin) dans une étude où ce dernier a été utilisé comme modèle. Les résultats ont conclu que l'huile de *N. sativa* produisait un effet antiviral contre ce virus par

l'augmentation du niveau de sérum d'IFN- γ et de la quantité de TCD4+, et en réduisant le nombre de macrophages [28].

Il est établi que le système immunitaire, y compris les cellules tueuses (NK) et les cellules spécifiques TCD4+ et TCD8, contrôle l'infection virale [33]. Or, des études ont prouvé que l'huile de *N. sativa* pouvait induire une réponse immunitaire antivirale par augmentation des cellules CD4+ [28]. L'huile de *N. sativa* a stimulé les TCD4+ dans un modèle de cytomégalovirus Balb/C murin [28,34].

Ces résultats sont prometteurs et les potentiels effets préventifs de l'huile de *N. sativa* contre le virus de la COVID-19 restent un terrain à exploiter. En effet, le système d'amarrage moléculaire a pu démontrer que *N. sativa* pouvait inhiber le SARS-CoV 2 par ses composants la nigelline et l' α -hédérine. Cette dernière offre un meilleur score énergétique comparé à la chloroquine, l'hydroxychloroquine et le flavipirine [35]. Il convient donc d'approfondir nos connaissances sur l'utilisation des composés actifs de *N. sativa* par des essais cliniques *in vitro* et *in vivo*.

L'artémisia annua (L'armoïse)

L'apparition de l'épidémie de SARS-CoV en Chine en 2002 a permis de tirer des renseignements pertinents sur certaines thérapies, dont le potentiel effet antiviral de l'*Artemisia annua* (*A. annua*). En effet, des études ont démontré l'efficacité de l'utilisation de la plante entière d'*A. annua* avec une concentration efficace médiane (CE50) de $34,5 \pm 2,6$ $\mu\text{g/mL}$ sur le SARS-CoV [36].

En Chine, de nombreux produits naturels ont été combinés aux traitements conventionnels pour traiter cette infection, et de nombreuses données ont prouvé l'efficacité de la phytothérapie dans le traitement et la prévention des infections causées par le SARS-CoV [37].

Le composé actif de l'*A. annua*, l'artémisinine, est commercialisé depuis de nombreuses années en tant que traitement antipaludéen [38]. Ce produit est l'un des candidats les plus prometteurs à effet antiviral [39]. L'*A. annua* contient en plus des stérols qui peuvent potentiellement inhiber les virus [40]. *In vitro*, il a été démontré que les extraits méthanoliques obtenus sur les parties aériennes de l'*A. annua* étaient plus efficaces contre l'Herpès simplex de type 1 que l'aciclovir. Ils contiennent en effet un composé bioactif qui pourrait être potentiellement utilisé dans les thérapies virales

[39]. L'*A. annua* présente en plus l'avantage d'être sûre et facilement disponible.

Certains patients infectés par la COVID-19 présentent une fibrose pulmonaire médiée par l'Interleukine 1 qui accroît sa gravité [41]. De nombreuses études suggèrent l'efficacité de la consommation d'antioxydants naturels pour remédier au stress oxydatif associé aux infections pulmonaires et traiter la fibrose pulmonaire [42] ; la forte teneur en phénols de l'extrait d'*Artemisia annua* lui procure par conséquent une importante activité antioxydante [43].

Le dérivé d'*A. annua*, l'artésunate, est aussi utilisé comme un traitement très prometteur de la fibrose pulmonaire grâce à son action inhibitrice sur les molécules pro-fibrotiques [44]. Il convient donc de mettre l'accent sur l'innocuité de l'*A. annua* dans le traitement de la COVID-19 notamment en raison des produits naturels présents dans cette plante et déjà utilisés dans le traitement de nombreux virus notamment celui de l'Herpès simplex de type 1, les virus de l'hépatite B et C, le virus d'Epstein Barr et le virus de la diarrhée bovine [38].

Un autre argument en faveur de l'exploitation du potentiel antiviral de l'*A. annua* est son coût relativement bas. Il s'avère donc utile de tester l'efficacité de ses composés sur le SARS-CoV2, ce qui permettra en outre de réduire le coût relatif à l'utilisation d'autres agents.

L'ammi visnaga (le khella ou Noukha)

L'*Ammi visnaga*, également connue sous le nom de khella Baldi ou Noukha dans les pays du Maghreb est une plante biannuelle ou annuelle indigène récoltée en région Méditerranéenne, le nord de l'Afrique, en Asie et en Europe. Cette plante est connue depuis longtemps pour son utilisation en médecine traditionnelle.

Dans le cadre de la lutte contre la COVID-19, cette plante a attiré l'attention de certains chercheurs car ses propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et antibactériennes sont établies. En effet, il a bien été démontré que *A. visnaga* diminuait l'expression de l'ARNm et la libération de facteurs de nécrose tumorale (TNF- α), l'interleukine 1 bêta (IL-1 β) et l'interféron gamma (IFN γ). Elle a le potentiel également de réduire les niveaux de l'interleukine 6 (IL-6) et de MCP-1

(monocyte chemoattractant protein 1) induits par l'inhibition des facteurs de transposition tels que la protéine activatrice 1 (AP-1) et le facteur de transcription pro-inflammatoire (NF- κ B) [45].

D'autre part, Kwon et *al.* ont démontré l'effet neuroprotecteur de la visnagine en supprimant la pathogénèse causée par l'acide kainique. Ces effets neuroprotecteurs sont liés entre autres à son potentiel anti-inflammatoire [46].

L'*A. visnaga* possède aussi des propriétés antimicrobiennes prouvées par un nombre d'études. Les fractions de lactone alcaloïdal qu'elle renferme possèdent une activité antibactérienne [47]. Les extraits éthanoliques de la plante ont quant à eux pu inhiber de manière significative la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* [48]. L'extrait aqueux de la plante inhibe également la production d'aflatoxines de l'*Aspergillus flavus* proportionnellement à la dose administrée [49].

Le potentiel effet antioxydant des extraits de butanol des parties aériennes d'*A. visnaga* a également été établi, il est équivalent aux effets antioxydants de la rustine à une dose standard antioxydante (CI 50 = 3,01±0,2µg/mL) [50].

Toutes ces données sont en faveur de l'exploitation des propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes et antioxydantes dans la prophylaxie et la diminution des symptômes induits par la COVID-19.

Le curcuma

Les effets inhibiteurs de la curcumine ont été suggérés par de nombreuses recherches. Ces effets ont été observés sur le virus de la stomatite vésiculeuse, le parainfluenzae de type 3, le virus de l'Herpès simplex de type 3 ainsi que le virus respiratoire syncytial [51].

La capacité de la curcumine à interagir avec différentes cibles moléculaires expliquerait ses effets pléiotropiques contre les virus. Ces derniers déclenchent certaines voies de signalisation cellulaire comme celles induisant l'apoptose et l'inflammation. Il a été démontré que la curcumine avait la capacité d'interagir avec plus d'une trentaine de protéines y compris l'ADN polymérase, la thiorédoxine réductase, les protéines kinases (PK), la lipoxygénase (LOX), la tubuline ou encore la kinase d'adhérence focale (FAK).

D'un autre côté, la curcumine a démontré sa capacité à moduler les cascades intracellulaires de signalisation, indispensables dans la réplication des virus, et ce, en atténuant la signalisation NF- κ B et la phosphoinositide 3-kinase/protéine kinase B (PI3K/Akt). Cette molécule peut également avoir un effet sur les modifications post-transcriptionnelles et post-traductionnelles des cellules et limiter par conséquent la multiplication des virus en interférant dans la réplication de leurs génomes [52-54]. La curcumine bloque également l'entrée des virus dans la cellule en modifiant la structure de leurs protéines S de surface et son bourgeonnement, en plus d'avoir des effets sur les protéines membranaires [55].

Utomo et *al.* ont réalisé une étude *in silico* sur l'amarrage moléculaire des récepteurs cibles incluant la protéase du SARS-CoV2 ainsi que les glycoprotéines de domaine Récepteur-Grippant (RBD) et l'ACE2 qui participent à l'infection virale en tant que ligand. Ils ont démontré que la curcumine pouvait se fixer aux récepteurs cibles [56].

Il en ressort donc que les effets bénéfiques que peuvent avoir la curcumine sur le virus du SARS-CoV2 doivent être étudiés plus profondément. Cette dernière pourrait potentiellement moduler les cibles moléculaires qui permettent l'accès de la COVID-19 à de nombreux organes, notamment les reins, le foie, et le système cardiovasculaire. La régulation des voies de signalisation induisant le processus inflammatoire, la mort cellulaire et la réplication de l'ARN par la curcumine pourrait contribuer très probablement à éviter l'œdème pulmonaire et la fibrose liés à l'infection par la COVID-19.

Cependant, le recours à cette molécule pour ses effets éventuellement bénéfiques et son innocuité est limité par la biodisponibilité de ce produit, plus particulièrement pour une administration orale [57]. Il est toutefois possible d'administrer des concentrations plus élevées mais non toxiques [58].

Globalement, les effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs établis de la curcumine en font un candidat très prometteur dans le traitement et la prévention de la COVID-19. Elle peut être très utile notamment en tant qu'adjuvant contre la tempête mortelle de cytokines observée dans les cas graves de COVID-19 grâce à ses effets inhibiteurs sur le NF- κ B ainsi que d'autres cytokines pro-inflammatoires.

Conclusion

La phytothérapie et l'utilisation des produits naturels pourraient être d'un grand secours et contribuer efficacement à la lutte contre la COVID-19. De nombreuses molécules aux propriétés antivirales ont été isolées, et de nombreuses études sont menées à travers le monde pour mettre au point une thérapie efficace contre la COVID-19.

Les molécules les plus prometteuses sont celles qui ont la capacité de stopper le cycle de vie du virus en impactant directement sa réplication et sa multiplication. Les produits naturels sont sûrs et fiables et pourraient contribuer grandement au contrôle de la pandémie liée au SARS-CoV2. Des études plus approfondies sont recommandées afin d'identifier de potentielles cibles vu les très nombreuses preuves rapportées sur le potentiel antiviral et les propriétés stimulantes du système immunitaire de très nombreuses plantes, ce qui en fait des candidats de choix justifiant des études complémentaires sur le sujet.

Dans l'attente de la généralisation des nombreux vaccins contre la COVID-19 mis sur le marché, il convient de proposer aux patients une thérapie symptomatique et de soutien que la phytothérapie pourrait apporter.

Conflits d'intérêt

"Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt".

Références

1. Malik, Y., S., Sircar, S., Bhat, S., Sharun, K., Dhama, K., Dadar, M., Chaicumpa, W. (2020). Emerging novel coronavirus (2019-nCoV) - Current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Veterinary Quarterly*, 40(1), 68–76.
2. OMS. (2020). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, March 11, 2020.
3. OMS (2021). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 08/03/2021
4. Ralph, R., Lew, J., Zeng, T., Francis, M., Xue, B., Roux, M., Kelvin, A., A. (2020). 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel coronavirus: Human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. *Journal of Infection in Developing Countries*, 14(1), 3–17.
5. Liu, K., Chen, Y., Lin, R., & Han, K. (2020). Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *The Journal of Infection*, 80, e14–e18.
6. Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D., & Zheng, X. (2020). Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*, 40, 998–1004.
7. Sohag, A., A., M., Hannan, M. A., Rahman, S., Hossain, M., Hasan, M., Khan, M., K., Uddin, M., J. (2020). Revisiting potential druggable targets against SARS-CoV-2 and repurposing therapeutics under preclinical study and clinical trials: A comprehensive review. *Drug Development Research*, 1–23.
8. Adem, S., Eyupoglu, V., Sarfraz, I., Rasul, A., & Ali, M. (2020). Identification of potent COVID-19 main protease (Mpro) inhibitors from natural polyphenols: An *in silico* strategy unveils a hope against CORONA. Preprints.
9. Chandel, V., Raj, S., Rathi, B., & Kumar, D. (2020). In silico identification of potent COVID-19 main protease inhibitors from FDA approved antiviral compounds and active phytochemicals through molecular.
10. Gentile, D., Patamia, V., Scala, A., Sciortino, M. T., Piperno, A., & Rescifina, A. (2020). Putative inhibitors of SARS-CoV-2 main protease from a library of marine natural products: A virtual screening and molecular modeling study. *Marine Drugs*, 18(4), 225.
11. McKee, D., L., Sternberg, A., Stange, U., Laufer, S., Naujokat, C. (2020). Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacological Research*, 157, 104859.
12. Rodríguez-Morales, A., J., MacGregor, K., Kanagarajah, S., Patel, D., & Schlagenhauf, P. (2020). Going global – Travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 33, 101578.
13. Webster, D., Taschereau, P., Lee, T., & Jurgens, T. (2006). Immunostimulant properties of *Heracleum maximum* Bartr. *Journal of Ethnopharmacology*, 106(3), 360–363.
14. Meo, S., A., Al-Asiri, S., A., Mahesar, A., L., & Ansari, M. J. (2017). Role of honey in modern

- medicine. Saudi Journal of Biological Sciences, 24(5), 975–978.
15. Samarghandian, S., Farkhondeh, T., & Samini, F. (2017). Honey and health: A review of recent clinical research. Pharmacognosy Research, 9(2), 121–127.
16. Watanabe, K., Rahmasari, R., Matsunaga, A., Haruyama, T., & Kobayashi, N. (2014). Anti-influenza viral effects of honey in vitro: Potent high activity of Manuka honey. Archives of Medical Research, 45 (5), 359–365.
17. Choi, H., J., Song, J., H., & Kwon, D., H. (2011). Quercetin 3-rhamnoside exerts antiinfluenza A virus activity in mice. Phytotherapy Research, 26 (3), 1–12.
18. Dayem, A., A., Choi, H., Y., Kim, Y., B., & Cho, S.-G. (2015). Antiviral effect of methylated flavonol isorhamnetin against influenza. PLoS One, 10(3), e 0121610.
19. Ganesan, S., Faris, A., N., Comstock, A., T., Wang, Q., Nanua, S., Hershenson, M., B., & Sajjan, U., S. (2012). Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo. Antiviral Research, 94(3), 258–271.
20. Song, J. H., Park, K., S., Kwon, D., H., & Choi, H., J. (2013). Anti-human rhinovirus 2 activity and mode of action of quercetin-7-glucoside from Lagerstroemia speciosa. Journal of Medicinal Food, 16(4), 274–279.
21. Komaravelli, N., Kelley, J., P., Garofalo, M., P., Wu, H., Casola, A., & Kolli, D. (2015). Role of dietary antioxidants in human metapneumovirus infection. Virus Research, 200(C), 19–23.
22. Kaul, T., N., Middleton, E., & Ogra, P., L. (1985). Antiviral effect of flavonoids on human viruses. Journal of Medical Virology, 15(1), 71–79.
23. Yi, L., Li, Z., Yuan, K., Qu, X., Chen, J., Wang, G., Xu, X. (2004). Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. Journal of Virology, 78(20), 11334–11339.
24. Chen, L., Li, J., Luo, C., Liu, H., Xu, W., Chen, G., Jiang, H. (2006). Binding interaction of quercetin-3- β -galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: Structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 14(24), 8295–8306.
25. Hashem, H. (2020). *In Silico* Approach of Some Selected Honey Constituents as SARS-CoV-2 Main Protease (COVID-19) Inhibitors. ChemRxiv.
26. Babaei, S., Rahimi, S., Karimi, T., M., A., Tahmasebi, G., Khaleghi & Miran, S., N. (2016). Effects of propolis, royal jelly, honey and bee pollen on growth performance and immune system of Japanese quails. Veterinary Research Forum: An International Quarterly Journal, 7(1), 13–20.
27. Cianciosi, D., Forbes-Hernández, T., Y., Afrin, S., Gasparrini, M., Reboredo- Rodriguez, P., Battino, M. (2018). Phenolic compounds in honey and their associated health benefits: A review. Molecules, 23(9), 1–15.
28. Salem, M. L., & Hossain, M., S. (2000). Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. International Journal of Immunopharmacology, 22(9), 729–740.
29. Ulasli, M., Gurses, S., A., Bayraktar, R., Yumrutas, O., Oztuzcu, S., Igci, M., Arslan, A. (2014). The effects of *Nigella sativa* (Ns), Anthemis hyaline (Ah) and Citrus sinensis (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes family. Molecular Biology Reports, 41(3), 1703–1711.
30. Forouzanfar, F., Bazzaz, B., S., & Hosseinzadeh, H. (2014). Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): A review on antimicrobial effects. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 17(12), 929–938.
31. Barakat, E., M., El Wakeel, L., M., & Hagag, R., S. (2013). Effects of *Nigella sativa* on outcome of hepatitis C in Egypt. World Journal of 10 ISLAM ET AL. Gastroenterology, 19(16), 2529–2536.
32. Onifade, A., A., Jewell, A., P., & Adedeji, W., A. (2013). *Nigella sativa* concoction induced sustained seroreversion in HIV patient. African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines, 10(5), 332–335.
33. Salem, M., L., & Hossain, M., S. (2000). In vivo acute depletion of CD8 (+) T cells before murine cytomegalovirus infection upregulated innate antiviral activity of natural killer cells. International Journal of Immunopharmacology, 22(9), 707–718.
34. Umar, S., Shah, M., A., Munir, M., T., Yaqoob, M., Fiaz, M., Anjum, S., Umar, W. (2016). Synergistic effects of thymoquinone and curcumin on immune response and anti-viral

- activity against avian influenza virus (H9N2) in turkeys. Poultry Science, 95(7), 1513–1520.
35. Salim, B., & Noureddine, M. (2020). Identification of compounds from *Nigella sativa* as new potential inhibitors of 2019 novel coronavirus 14 ISLAM ET AL. (COVID-19): Molecular docking study. ChemRxiv, 03(31), 1–12.
36. Li, S., Y., Chen, C., Zhang, H., Q., Guo, H., Y., Wang, H., Wang, L., Li, R., S. (2005). Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. Antiviral Research, 67(1), 18–23.
37. Lin, L., Han, Y., & Yang, Z., M. (2003). Clinical observation on 103 patients of severe acute respiratory syndrome treated by integrative traditional Chinese and Western medicine. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 23(6), 409–413.
38. Efferth, T., Romero, M., R., Wolf, D., G., Stammering, T., Marin, J., J., & Marschall, M. (2008). The antiviral activities of artemisinin and artesunate. Clinical Infectious Diseases, 47(6), 804–811.
39. Karamoddini, M., K., Emami, S., A., Ghannad, M., S., Sani, E., A., & Sahebkar, A. (2011). Antiviral activities of aerial subsets of *Artemisia* species against herpes simplex virus type 1 (HSV1) *in vitro*. Asian Biomedicine, 5(1), 63–68.
40. Khan, M., A., A., Jain, D., C., Bhakuni, R., S., Zaim, M., & Thakur, R., S. (1991). Occurrence of some antiviral sterols in *Artemisia annua*. Plant Science, 75(2), 161–165.
41. Conti, P., Gallenga, C., E., Tetè, G., Caraffa, A., Ronconi, G., Younes, A., Kritas, S. K. (2020). How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 34(2), 11–16.
42. Day, B., J. (2008). Antioxidants as potential therapeutics for lung fibrosis. Antioxidants & Redox Signaling, 10(2), 355–370.
43. Ferreira, J., F., Luthria, D., L., Sasaki, T., & Heyerick, A. (2010). Flavonoids from *Artemisia annua* L. as antioxidants and their potential synergism with artemisinin against malaria and cancer. Molecules, 15(5), 3135–3170.
44. Wang, C., Xuan, X., Yao, W., Huang, G., & Jin, J. (2015). Anti-profibrotic effects of artesunate on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in Sprague Dawley rats. Molecular Medicine Reports, 12(1), 1291–1297.
45. Lee, J.; Jung, J.; Park, S.; Sim, Y.; Kim, S.; Ha, T.; Suh, H. (2010). Anti-inflammatory effect of visnagin in lipopolysaccharide-stimulated BV-2 microglial cells. Arch. Pharma. Res., 33, 1843–1850.
46. Kwon, M., Lee, J., Park, S., Sim, Y., Jung, J., Won, M., Kim, S., Suh, H. (2010). Neuroprotective effect of visnagin on kainic acid-induced neuronal cell death in the mice hippocampus. Korean J. Physiol. Pharma, 14, 257–263.
47. Jawad, A.M.; Jaer, H.J.; Alnaib, A.; Naji, A. (1988). Antimicrobial Activity of Sesquiterpene Lactone and Alkaloid Fractions from Iraqi-Plants. Int. J. Crude Drug Res, 26, 185–188.
48. Grange, J.M., Davey, R.W. (1990). Detection of antituberculous activity in plant extracts. J. Appl. Bacteriol, 68, 587–591.
49. Mahmoud, A.L.E. (1999). Inhibition of growth and aflatoxin biosynthesis of *Aspergillus flavus* by extracts of some Egyptian plants. Lett. Appl. Microbiol. 29, 334–336.
50. Bencheraiet, R., Kherrab, H., Kabouche, A., Kabouche, Z., Jay, M. (2011). Flavonols and antioxidant activity of *Ammi visnaga* L. (Apiaceae). Rec. Nat. Prod, 5, 52–55.
51. Moghadamtousi, S., Z., Kadir, H., A., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S., Zandi, K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. Biomed Res Int. 2014; 2014:186864.
52. Mathew, D., & Hsu, W.-L. (2018). Antiviral potential of curcumin. Journal of Functional Foods, 40, 692–699.
53. Praditya, D., Kirchhoff, L., Brüning, J., Rachmawati, H., Steinmann, J., & Steinmann, E. (2019). Anti-infective properties of the golden spice curcumin. Frontiers in Microbiology, 10, 912.
54. Puar, Y., R., Shanmugam, M., K., Fan, L., Arfuso, F., Sethi, G., & Tergaonkar, V. (2018). Evidence for the involvement of the master transcription factor NF- κ B in cancer initiation and
55. Chen, T.-Y., Chen, D.-Y., Wen, H.-W., Ou, J.-L., Chiou, S.-S., Chen, J.-M., Hsu, W.-L. (2013). Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin. PLoS One, 8(5), e62482.
56. Utomo, R., Y., & Meiyanto, E. (2020). Revealing the potency of citrus and galangal constituents to Halt SARS-CoV-2 infection. Preprints,

57. Anand, P., Kunnumakkara, A., B., Newman, R. A., & Aggarwal, B., B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818.
58. Kunnumakkara, A., B., Harsha, C., Banik, K., Vikkurthi, R., Sailo, B., L., Bordoloi, D., Aggarwal, B., B. (2019). Is curcumin bioavailability a problem in humans: Lessons from clinical trials? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15(9), 705–733