



# Évaluer le potentiel de *l'Artemisia annua* dans le cadre de la lutte contre le COVID-19

## Justification scientifique de la recherche

**Dr Catherine Poisson-Benatouil<sup>1</sup>**

**Jean-Luc Galabert<sup>2</sup>**

1. Anesthésiste-Réanimateur, *Maison de l'Artemisia* de Pointe-Noire, République du Congo  
Contact : [contact@maison-artemisia.org](mailto:contact@maison-artemisia.org)

2. Consultant, *Bureau d'études Inter-Culturel*, Nyamata, Rwanda  
Contact : [etudes@inter-culturel.net](mailto:etudes@inter-culturel.net)

---

## Résumé

Au cours de l'infection au SARS-CoV-2, qui est une maladie respiratoire très contagieuse, 14 % des patients développeront une maladie grave qui nécessitera une hospitalisation et une oxygénation et 5 % d'entre eux seront transférés en réanimation. Le taux de mortalité varie d'un pays à l'autre et est relié aux possibilités de dépistage et aux moyens médicaux dont dispose le pays. Il existe un besoin urgent de traitements qui pourraient être efficaces dès le début des symptômes afin d'éviter le transfert des patients en soins intensifs où le taux de mortalité est très élevé. Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des betacoronavirus. Le virus pénètre dans les cellules hôtes de l'organisme où sont retrouvés ensemble les deux récepteurs ACE2 (récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2) et la protéase sérique (TMPRSS2).

Après la pénétration virale initiale, via la TMPRSS2 qui déclenche l'activation du récepteur ACE2, le virus entre dans la cellule puis, au cours de sa maturation et pénétration intracytoplasmique, il exprime la CyPA (Cyclophiline A). Celle-ci déclenche l'expression extra-membranaire de la basigine ou CD147 ou EMMPRIN et son activation intracytoplasmique. Le CD147 agit en intra- et extra-membranaire avec de nombreuses protéines. Une

troisième molécule la sérine/thréonine kinase (PAK1) dont l'expression est proportionnelle à celle de l'activation du récepteur ACE2 participe au processus pathologique viral.

L'activation de ces molécules qui agissent à l'extérieur et dans la cellule, est à l'origine d'un cyclone cytokinique et de l'amplification de la réaction inflammatoire de l'organisme via une activité chimiotactique intense entraînant l'activité et la circulation des leucocytes et des macrophages et enfin une induction des métalloprotéases (MMP) dont les inhibiteurs sont submergés dans cet état pathologique. A cela s'ajoute une sidération de la fonction lymphocytaire.

Tous les signes cliniques qui résultent de cette réaction inflammatoire non contrôlée post invasive et de l'activation des métalloprotéases apparaissent chez le patient après quelques jours et sont responsables de sa détresse respiratoire aiguë et de ses conséquences. En même temps, les récepteurs étant activés la réplication virale se poursuit.

*Artemisia annua* a une action antivirale connue contre le cytomégalovirus humain, le virus herpes de type 1, le virus d'Epstein Barr, le virus de l'hépatite C, de la dengue et certaines souches de l'HIV-1. Enfin elle a été testée avec succès lors de l'épidémie du SARS-CoV en 2003 chez des patients recevant la médecine traditionnelle chinoise en complément de la médecine conventionnelle.

Dans ce contexte, les composés de l'*Artemisia annua* sont susceptibles d'induire une baisse de l'expression des protéines ACE2 et TMPRSS2 via l'altération de la voie aux androgènes ainsi que de la protéine CD147. Les biomolécules de l'*Artemisia annua* sont aussi des inhibiteurs des métalloprotéases et de la PAK1. En ciblant ces 5 protéines membranaires ou intracytoplasmiques clés de l'entrée et de l'invasion de SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes, *Artemisia annua* peut ralentir le développement de l'infection dans l'organisme humain et donc freiner l'aggravation des symptômes de la COVID-19. Nous proposons de tester l'efficacité et la sécurité de la décoction d'*Artemisia annua* administrée pendant 14 jours aux patients infectés par le SARS-CoV-2 à formes légères ou modérées dans un essai clinique de phase II, randomisé et contrôlé (Standard of Care) qui sera réalisé en ouvert.

Du fait des habitus culturels, les populations africains recourent souvent à la pharmacopée traditionnelle à base de plante. Celle-ci apparaît comme une modalité thérapeutique essentielle et pertinente dès lors que les conditions de contrôle des pratiques valident leurs efficience et leur innocuité. La confirmation du potentiel anti-viral, immunomodulateur et immunostimulant d'*Artemisia annua*, dans le cas spécifique du COVID-19, et la validation de la capacité de de l'extrait de cette plante à enrayer le cycle pathologique du SARS-CoV-2 permettraient de proposer en Afrique notamment un « médicament traditionnel amélioré » standardisé dont la matière première est déjà, ou pourrait être, cultivée localement et rendue disponible à un moindre coût.

---

## Introduction

L'*Artemisia annua* est une plante médicinale intégrée à la pharmacopée chinoise depuis plus de 2000 ans. Plante médicinale antivirale, elle a été utilisée massivement en Chine comme traitement contre le SARS-CoV en 2003 et contre le COVID-19 aujourd'hui. La revue de l'ensemble des recherches suggère qu'*Artemisia annua* est un bon candidat pour contrer les effets pathologiques de COVID-19. Pour confirmer les vertus d'un tel traitement à base d'*Artemisia annua*, des études cliniques doivent néanmoins être menées au préalable.

## Hypothèses de la recherche

Le monde fait aujourd'hui face à une pandémie de COVID-19, une maladie respiratoire hautement contagieuse récemment découverte (Zhu N, 2020) appelée SARS-CoV-2 (syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2) (Gorbalenya AE, 2020). Bien que la majorité des personnes infectées par le SARS-CoV-2 resteront asymptomatiques ou seulement légèrement malades, 14% des patients développeront une maladie grave qui nécessitera une hospitalisation et un soutien en oxygène, et 5% d'entre eux seront transférés dans une unité de soins intensifs. Avec un nombre de morts qui augmente inexorablement, **il existe un besoin urgent de nouveaux traitements qui peuvent être utilisés rapidement afin d'éviter le transfert des patients en soins intensifs et leur mort.**

L'entrée de SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes dépend de l'expression de deux protéines à leur surface, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), molécule clé du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) (Hoffmann M, 2020; Zhou P, 2020) et la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) (Glowacka, 2011; Matsuyama, 2010; Shulla, 2011). L'expression de ces deux protéines est régulée par les androgènes et il est possible que cette différence de régulation contribue à la différence de taux de mortalité observée entre hommes et femmes atteints de COVID-19. **L'action des androgènes sur l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 peut être une stratégie thérapeutique efficace chez les patients COVID-19.**

L'*Artemisia annua* est une plante non toxique utilisée depuis longtemps pour le traitement des fièvres et du paludisme du fait de ses propriétés antiparasitaires et antivirales. **Deux des principaux composés de l'*Artemisia annua* inhibent la voie des androgènes** et sont donc susceptibles d'induire une baisse de l'expression des protéines ACE2 et TMPRSS2 via l'altération de la voie aux androgènes et ainsi ralentir l'entrée des virus, y compris le SARS-CoV-2, dans les cellules hôtes de l'organisme humain.

**Nous faisons l'hypothèse que l'administration d'*Artemisia annua* à des patients atteints de formes légères à modérées de COVID-19 peut ralentir l'infection au SARS-CoV-2, réduire le taux de patients transférés en unités de soins intensifs pour une ventilation mécanique et in fine de contribuer à une baisse de la mortalité liée à cette infection.**

---

## **Description des connaissances relatives à la pathologie concernée**

### **▪ Épidémiologie**

En Chine, l'âge moyen des patients déclarés infectés par le SARS-CoV-2 est de 47 ans, 58,1% des cas étant des hommes (Guan WJ, 2020). Jusqu'à présent, les observations suggèrent une période d'incubation moyenne de cinq jours (Lauer SA, 2020). Les personnes infectées par le SARS-CoV-2 peuvent rester asymptomatiques tout au long de l'infection. Cependant, le risque d'infection symptomatique augmente avec l'âge et les comorbidités telles que l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques et le cancer (Wu JT, 2020; Huang C, 2020; Zhou F, 2020; Liang W, 2020; Chen N, 2020). Une estimation récente du taux de mortalité par maladie était de 5,6% (IC à 95% 5-4-5,8) pour la Chine (avec un taux pouvant atteindre 20% à Wuhan, épice de l'épidémie) et 15,2% (12 · 5–17 · 9) en dehors de la Chine (Mizumoto K, 2020; Baud D, 2020). Le délai entre l'apparition des symptômes et la mort varie de 2 semaines à 8 semaines (WHO-Chine, 2020).

### **▪ Signes cliniques et évolution**

Chez les patients symptomatiques, les manifestations cliniques de COVID-19 sont la fièvre, la toux, la congestion nasale, les maux de tête, la fatigue et d'autres signes d'infections des voies respiratoires supérieures. Les nausées, les vomissements et des diarrhées sont moins fréquemment observés (Guan WJ, 2020). Les autres caractéristiques de la maladie sont la lymphopénie et des images thoraciques anormales avec opacités en verre dépoli (Zhang X, 2020; Li Y, 2020; Xia W, 2020). L'infection peut évoluer vers une maladie grave avec syndrome de détresse respiratoire aiguë et des symptômes thoraciques correspondant à une pneumonie, qui nécessite une ventilation mécanique et une prise en charge dans une unité de soins intensifs (USI). Une insuffisance rénale sévère est également observée, y compris un syndrome néphrotique sévère. La mort survient finalement en raison de dommages alvéolaires massifs et d'une insuffisance respiratoire progressive, d'un choc septique et/ou d'un dysfonctionnement ou d'une défaillance de plusieurs organes (Wu Z, 2020). Une forte corrélation de l'ARN viral sérique avec la gravité de la maladie a été rapportée (Chen W, 2020; Liu Z, 2020).

### **▪ Pathogénèse**

Le SARS-CoV-2 appartient à la sous-famille des betacoronavirus de la famille des Coronaviridae, qui peut infecter l'homme et provoquer des maladies respiratoires graves et des décès, contrairement aux autres sous-familles (Chan JF, 2013). Il est étroitement lié au virus du SARS-CoV avec une identité nucléotidique à 82% (Chan JF, 2020). Comme d'autres coronavirus, le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé, positif à grand ARN simple brin (+ssRNA) avec une taille de génome d'environ 30 kb (Lu R, 2020; Zhou P, 2020). Le

génomique code pour quatre protéines structurales majeures, y compris la pointe (S), la nucléocapside (N), la membrane (M) et l'enveloppe (E) nécessaires pour fabriquer une particule virale complète. L'entrée des coronavirus dans les cellules dépend de la liaison des protéines de pointe virale (S) aux récepteurs cellulaires, facilitant la fixation virale à la surface de la cellule hôte (Li W, 2003). Comme le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), molécule clé du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) pour entrer dans la cellule hôte (Hoffmann M, 2020; Zhou P, 2020). Étant donné que l'ACE2 n'est pas seulement exprimé dans les poumons, le SARS-CoV-2 peut se propager dans d'autres tissus exprimant ce récepteur (Hamming, 2004 ; Shieh, 2005). La liaison du SARS-CoV-2 est suivie de la dégradation d'ACE2, induisant un déséquilibre du RAAS médié par l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE. Ce déséquilibre a un effet hypertenseur et hypokaliémiant pouvant contribuer aux troubles cardiaques et pulmonaires sévères observés chez les patients atteints de forme sévère de COVID-19 (Kuba, 2005 ; Ingraham, 2020).

Cette liaison à ACE2 est suivie du clivage des protéines spike du virus par les protéases des cellules hôtes et, plus particulièrement, la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) (Glowacka, 2011; Matsuyama, 2010; Shulla, 2011). Ce clivage entraîne la fusion de la membrane virale avec la membrane cellulaire hôte, ce qui permet la transmission des informations génétiques du coronavirus dans le cytoplasme de la cellule hôte. Le clivage des protéines par TMPRSS2 s'est révélé être critique pour l'entrée dans les cellules hôtes et pour leur propagation de différents virus comme le coronavirus du SARS et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), le virus de la grippe asiatique H7N9 2013 ainsi que plusieurs virus de la grippe du sous-type H1N1. TMPRSS2 semble être un des clés dans la transmissibilité du SARS-CoV-2 (Matsuyama S, 2010; Shirato K, 2013; Tarnow C, 2014; Sakai K, 2014; Iwata-Yoshikawa N, 2019; Kawase M, 2012; Zhou Y, 2015). TMPRSS2 est exprimé principalement dans la prostate mais aussi à de plus bas taux dans les poumons, les reins, le côlon, le foie et le pancréas, ce qui confirme que le virus du SARS-CoV-2 peut profiter à la fois du pattern d'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 pour infecter les poumons et se propager à d'autres tissus (Lin B, 1999).

- **Différence de mortalité homme/femme :  
régulation sexe-dépendante d'ACE2 et TMPRSS2 ?**

Selon le rapport hebdomadaire COVID-19 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) consulté le 26 mars 2020, la mortalité des patients COVID-19 hommes est remarquablement plus importante que celle des femmes avec 72,8% des décès (3 fois plus que les femmes) (WHO, 2020). Cette observation reste valable dans d'autres rapports hebdomadaires de l'OMS.

Or, la protéine ACE2 est exprimée à la surface des cellules épithéliales de la prostate (Song, 2020) et son expression semble être régulée par les androgènes (Dalpiaz, 2015). Dans le myocarde, l'expression d'ACE et d'ACE2, est significativement plus élevée chez les souris mâles spontanément hypertendues que chez les femelles. Après orchidectomie,

une diminution significative de l'expression de l'ACE et de l'ACE2 est observée chez ces animaux, suggérant que les androgènes stimulent l'expression d'ACE2.

Fait intéressant, la protéine TMPRSS2 est également dépendante des androgènes.

Premièrement, TMPRSS2 est principalement exprimé dans la prostate, un organe régulé par les androgènes. Deuxièmement, plusieurs éléments récepteurs des androgènes sont situés en amont du site de départ de la transcription et du premier intron du gène TMPRSS2 (Park Y, 2010; Lin B, 1999). L'administration d'androgènes (dont la testostérone) induit une régulation positive de l'expression du gène TMPRSS2 dans les tissus pulmonaires et les cellules cancéreuses de la prostate (Lin B, 1999; Mikkonen L, 2010). Un niveau élevé de la protéine TMPRSS2 est corrélé à la progression du cancer de la prostate (Lucas, 2008; Chen YW, 2010) et plus récemment, il a été démontré que TMPRSS2 favorise la croissance, l'invasion et les métastases des cellules cancéreuses de la prostate (Ko CJ, 2015). Ainsi, la régulation positive de TMPRSS2 par les androgènes a un effet délétère dans l'organisme. Ce peut être un facteur contribuant aux différences entre les patients hommes et les femmes infectés par le SARS-CoV-2.

**Contre l'action des androgènes sur l'expression d'ACE2 et de TMPRSS2 peut donc être une stratégie thérapeutique efficace chez les patients COVID-19. A l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapies basées sur cette hypothèse qui soit utilisée chez les patients atteints de la COVID-19.**

### ▪ **Traitements actuels de COVID-19**

Il n'existe actuellement aucun vaccin pour prévenir COVID-19 ou une infection par SARS-CoV-2 ni aucun agent thérapeutique pour traiter COVID-19. Les stratégies thérapeutiques actuelles ne sont que symptomatiques ou compassionnelles. En France, le 25 mars 2020, le ministère de la santé a autorisé la prescription d'hydroxychloroquine, un agent antipaludique utilisé depuis des décennies, dans le traitement des patients COVID-19 (JORF, 2020) pour son effet antirétroviral (Keyaerts E, 2004; Vincent MJ, 2005; Biot C, 2006 ; Sperber K, 1995, 1997 Yao X, 2020). Les essais cliniques en cours testent principalement des médicaments ayant des propriétés antivirales ou anti-inflammatoires, tels que la chloroquine, l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, le lopinavir-ritonavir, le favipiravir, le remdesivir, la ribavirine, l'interféron, les stéroïdes plasmatiques convalescents et les inhibiteurs de l'IL-6 (clinicaltrials.gov). Cependant, il est peu probable que ces traitements soient suffisants pour ralentir les pandémies de COVID-19 : aucun traitement utilisé à l'heure actuelle chez les patients atteints de COVID-19 ne cible l'entrée même du virus dans la cellule hôte avant sa réplication.

Bien que la majorité des personnes infectées par le SARS-CoV-2 resteront asymptomatiques ou seulement légèrement malades, 14% des patients développeront une maladie grave qui nécessitera une hospitalisation et un soutien en oxygène, et 5% d'entre eux seront transférés dans une unité de soins intensifs (ECDC, 2020). Avec un nombre de morts qui augmente inexorablement, il existe un besoin urgent de nouveaux traitements qui peuvent être utilisés rapidement afin d'éviter le transfert des patients en unités de soins intensifs et leur mort.

## ▪ **Stratégie sanitaire en Afrique face à la pandémie de COVID-19**

En Afrique, au 13 avril, il y avait environ 14 000 cas confirmés contre 160 000 en Italie et plus de 560 000 aux États-Unis (Africa Centres for Disease Control and Prevention, 2020 ; Center for Systems Science and Engineering (CSSE), 2020). Malgré l'arrivée lente de la pandémie de COVID-19, les 1,2 milliard de personnes vivant en Afrique courent un énorme risque. Les stratégies de prévention sont difficiles à mettre en place sur le continent africain dans la mesure où la distanciation sociale ne peut être respectée en zone urbaine très dense en population et l'accès à l'eau courante propre est rare. Les pays ne disposent que de quelques ventilateurs pour des millions de personnes. Dans les communautés urbaines d'Afrique, les établissements de santé sont généralement surpeuplés et en sous-effectif, tandis que dans les zones rurales, les routes en mauvais état et les transports peu fiables rendent difficile l'accès aux soins. Les soins de santé avancés font cruellement défaut dans presque tous les pays. Enfin, l'hiver arrive dans l'hémisphère sud, où se trouve la majeure partie de l'Afrique, et certains experts craignent que le temps plus sec et plus froid puisse augmenter l'activité virale.

Avec un nombre de morts qui augmente inexorablement à travers le monde, il existe un besoin urgent de nouveaux traitements qui peuvent être utilisés rapidement afin d'éviter la détérioration des patients atteints de COVID-19, leur transfert en soins intensifs et leur mort.

## ▪ **La pharmacopée traditionnelle comme alternative pour les populations démunies**

Une grande partie des populations africaines est confrontée à trois difficultés majeures qui sont autant d'obstacles à une stratégie sanitaire bénéfique et efficace :

- la possibilité de manque de médicaments et de rupture d'approvisionnement dans les zones rurales
- le coût des médicaments conventionnels, et l'exclusion pour des raisons économiques d'une partie conséquente de la population à ce type de traitements
- la proportion importante de médicaments contrefaits en circulation qui fait courir un risque majeur aux personnes qui les achètent.

Dans ce contexte, et du fait des habitudes culturelles, les populations recourent souvent à la pharmacopée traditionnelle. Celle-ci apparaît même comme une modalité thérapeutique essentielle et pertinente dès lors que les conditions de contrôle des pratiques valident leur efficacité et leur innocuité.

Lorsque un médicament traditionnel à base de plante a fait la preuve de son efficacité et de son innocuité dès lors que les formes de préparation et les posologies à respecter sont appliquées, ce type de médicament offre l'avantage de pouvoir être cultivé et produit localement, d'être disponible et accessible à un coût abordable par l'ensemble de la popula-

tion et d'être difficilement falsifiable (on peut en reconnaître la saveur, l'odeur et l'aspect).

Par ailleurs, la procédure de mise au point de « médicaments traditionnels améliorés » permet de proposer des médicaments à base de plantes standardisés et validés selon des normes scientifiques. L'alliance entre savoirs traditionnels et contemporains peut donc permettre la création et la reconnaissance d'une pharmacopée moderne étayée par les acquis des connaissances et expériences ancestrales.

---

## **Actions potentielles d'*Artemisia annua* dans le traitement de la COVID-19**

### **▪ Action antivirale de l'artémisinine**

*Artemisia annua* (*A. annua*) est une plante médicinale non toxique de la famille des Asteraceae originaire de Chine. Ses parties aériennes sont utilisées depuis des siècles dans la pharmacopée traditionnelle chinoise pour soigner les fièvres et notamment le paludisme (Hsu, 2006; Tu, 2016). *A. annua* contient plus de 600 composés dont l'artémisinine découverte dans les années 70 pour ses puissantes propriétés antipaludiques (Klayman, 1985). Actuellement, les thérapies combinées à base d'artémisinine et de ses dérivés, comme l'artésunate et l'artémether, sont recommandées dans le traitement du paludisme non compliqué causé par *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) par l'OMS (World Health Organization, 2017).

Plusieurs composés d'*A. annua* présentent une activité antivirale contre plusieurs types de virus. Ainsi, l'artésunate inhibe la réplication *in vitro* de plusieurs souches du cytomégalo virus humain (HCMV) et de virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) et le virus d'Epstein-Barr (Kaptein, 2006; Efferth, 2002). Son activité antivirale a également été démontrée chez l'humain avec une efficacité et une tolérabilité élevées dans le traitement du HCMV chez un patient qui avait développé une infection pharmacorésistante après une greffe de cellules souches (Shapira, 2008). L'artémisinine inhibe elle aussi *in vitro* la réplication de certains virus comme celui de l'Hépatite C (HCV) (Paeshuyse, 2006; Obeid, 2013) et certaines souches d'HIV (Oguariri, 2010 ; Lubbe, 2012).

Après l'épidémie de coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère ou SARS-CoV en 2003, les effets antiviraux de plus de 200 plantes médicinales chinoises ont été étudiés *in vitro* par l'équipe de Shi-You Li. L'extrait alcoolique d'*Artemisia annua* présentait avec ceux de *Lycoris radiata*, *Pyrrosia lingua* et *Lindera aggregata* une inhibition significative de la lyse des cellules hôtes du SARS-CoV (Shi You, 2005). Dans une étude comparant l'efficacité de plusieurs types de traitements contre le SARS-CoV l'administration de décoctions médicinales incluant de l'*A. annua* en complément de traitements conventionnels s'est avérée efficace pour atténuer les symptômes de l'infection [World Health Organization, 2007]. **Cet effet inhibiteur des composés de l'*A. annua* sur la réplication de différents virus pourrait être considéré dans le cadre de traitement contre l'infection au coronavirus pour l'empêcher de se multiplier dans les cellules hôtes de l'organisme humain.**



- **Action anti-androgène d'*Artemisia annua*: blocage d'ACE2 et TMPRSS2**

Nous avons vu que l'expression des protéines ACE2 et TMPRSS2, toutes deux nécessaires à l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes, est stimulée par les androgènes. Récemment, il a été démontré que l'artémisinine induit la dégradation du récepteur aux androgènes et perturbe la réponse aux androgènes dans plusieurs lignées de cellules du cancer de la prostate (Steely, 2017). L'artémisinine induit la dégradation de l'AR par le protéasome 26S, notamment en activant l'ubiquitination de la protéine de l'AR dans les lignées cellulaires de cancer de la prostate LNCaP et PC-3. Cette perturbation de la voie des androgènes par l'artémisinine empêche la prolifération des lignées cellulaires de cancer de la prostate sensibles aux androgènes. L'artésunate altère également *in vitro* la voie des androgènes de la même façon que l'artémisinine (Nunes, 2017 ; Wang, 2017). Enfin, des dérivés de l'artémisinine comme la dihydroxyartémisinine et des dimères d'artémisinine inhibent la prolifération de différentes lignées cellulaires de tumeur du cancer de la prostate, cancer hormono-dépendant (Morrissey, 2010). Il a été constaté *in vitro* que la résistance des cellules de cancer de la prostate à l'artémisinine n'induit pas de résistance à une autre des biomolécules contenues dans la plante *Artemisia annua* tels que l'artémisitène et l'artéanuine B (Efferth, 2011).

Chez l'humain, *Artemisia annua* a été utilisée sous forme plante séchée en gélules à raison de 5x50 mg/j sur le long terme chez un patient atteint d'un cancer de la prostate métastatique ayant déjà été traité par bicalutamide 50 mg/j pendant 14 jours. Ce traitement (bicalutamide suivi d'*Artemisia annua*) a été suivi d'une régression très importante des métastases du carcinome prostatique mais sans rémission (Michaelsen, 2015). En terme de toxicité, l'*Artemisia annua* et l'artémisinine ne présentent pas de toxicité sévère. Elles sont généralement bien tolérées et ne provoquent pas d'évènements adverses sérieux comme démontré dans la méta-analyse de Ribeiro et al. incluant 108 études (Ribeiro, 1998).

- **Action anti-métalloprotéase d'*Artemisia annua* : inhibition de CD147**

La protéine transmembranaire CD147 (également appelé basigine ou EMMPRIN, inducteur de métalloprotéinase à matrice extracellulaire) est connue pour faciliter l'invasion des cellules hôtes par divers virus, notamment le SARS-CoV (Chen Z, 2005), le HIV-1 (Pushkarsky, 2001), le MHV-4 (Joseph, 1993), l'herpès (Qin, 2010), la rougeole (Watanabe, 2010), le cytomégalovirus humain (HCMV) (Nguyen, 2018) et le virus Chikungunya (De Caluwé, 2019). CD147 étant largement exprimée dans divers types de cellules, notamment les cellules épithéliales et glandulaires, les cellules des canaux séminifères et des tubules rénaux, de l'endothélium vasculaire dans le cerveau et dans les myocytes cardiaques, elle permet une invasion virale dans de nombreux tissus de l'organisme. CD147 est un récepteur clé dans l'invasion érythrocytaire pour la plupart des souches du parasite du paludisme *Plasmodium falciparum* (Crosnier, 2011). Enfin, il a été démontré que la protéine SARS-CoV-2 S se lie à CD147 pour entrer dans la cellule hôte (Wang K, 2020). À la suite de cette dernière étude, un essai clinique de phase II intitulé «Étude clinique du méplazumab humanisé anti-CD147 pour injection pour traiter la pneumonie 2019-nCoV»

(clinicaltrials.gov Identifier: NCT04275245) est actuellement en cours en Chine dans le but de bloquer la protéine CD147 par le méplazumab, un anticorps monoclonal qui empêche la liaison de la protéine S du SARS-CoV-2 sur CD147 et donc l'infection subséquente. Ce médicament est une molécule hautement spécifique dirigée contre le CD147, mais une telle spécificité n'exclut pas que d'autres médicaments affectant l'expression du CD147 puissent également avoir des effets bénéfiques sur le traitement au COVID-19. Fait intéressant, l'artémisinine (20 à 80 µg / ml) a significativement inhibé in vitro l'induction d'EMMPRIN et l'expression de la métalloprotéase MMP-9 au niveau transcriptionnel et traductionnel de façon dose-dépendante dans les macrophages induits par le PMA. De plus, l'artémisinine a fortement bloqué l'activité d'EMMPRIN et de MMP-9 en supprimant la cascade PKCδ / ERK / p38 (Wang Y, 2011).

CD147 est principalement connue comme inducteur de métalloprotéinase de la matrice extracellulaire mais il a également été démontré qu'elle régule la réactivité des lymphocytes. Les niveaux d'expression de CD147 et de MMP, y compris MMP-9 et MMP-2, sont souvent augmentés dans les processus inflammatoires et les tumeurs (Iacono, 2007; Sun, 2001). Ainsi, l'inhibition de CD147 et des MMP qu'elle induit peut empêcher les processus inflammatoires qui mènent à la tempête cytokinique dans le COVID-19 (Hsu, 2015). Or, différents composés d'*A. annua* dont l'artémisinine et l'artésunate ont démontré in vitro et in vivo des activités d'inhibition des métalloprotéases, essentiellement les MMP-2, MMP-9, mais aussi les MMP-8 (Buommino, 2009 ; Ma, 2019). Les polyphénols de cette plante ont aussi une activité inhibitrice sur MMP-9 (Ko, 2020).

**Dans ce contexte, les composés de l'*Artemisia annua* sont susceptibles d'induire une baisse de l'expression des protéines ACE2 et TMPRSS2 via l'altération de la voie aux androgènes ainsi que de la protéine CD147. En ciblant trois protéines membranaires clés de l'entrée de SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes, *Artemisia annua* peut ralentir le développement de l'infection dans l'organisme humain et donc freiner l'aggravation des symptômes de la COVID-19. Nous proposons de tester l'efficacité et la sécurité de la décoction d'*Artemisia annua* administrée pendant 14 jours aux patients infectés par le SARS-CoV-2 à formes légères ou modérées dans un essai clinique de phase II, randomisé et contrôlé (standard of care) qui sera réalisé en ouvert.**

---

## Références

Africa Centres for Disease Control and Prevention. <https://africacdc.org/>

American College of Cardiology (The). ACC Clinical Bulletin: Cardiac Implications of Novel Coronavirus (COVID-19).

Available at <https://spc.pt/wp-content/uploads/2020/03/S20028-ACC-Clinical-Bulletin-Coronavirus.pdf>

Baud D et al. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 12. pii: S1473-3099(20)30195-X. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30195-X.

Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, De Clercq E. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem.* 2006 May 4; 49(9):2845-9. doi : 10.1021/jm0601856

Buommino E et al. Artemisinin reduces human melanoma cell migration by down-regulating  $\alpha V\beta 3$  integrin and reducing metalloproteinase 2 production. *Investigational New Drugs* 2009; vol 27: 412–418

Centre for Systems Science and Engineering (CSSE) at JHU. <https://systems.jhu.edu/>

Chan JF et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020 ; 9(1): 221-236 doi: 10.1080/22221751.2020.1719902.

Chan JF et al. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 2013 Oct; 21(10):544-55. doi: 10.1016/j.tim.2013.05.005.

Chen N et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

Chen W et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *J Emerging Microbes & Infections* 2020; 9(1): 469-473 doi: 10.1080/22221751.2020.1732837

Chen YW et al. TMPRSS2, a serine protease expressed in the prostate on the apical surface of luminal epithelial cells and released into semen in prostasomes, is misregulated in prostate cancer cells. *Am J Pathol* 2010; 176:2986–96. doi: 10.2353/ajpath.2010.090665

Chen Z et al. Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis.* 2005 Mar 1; 191(5):755-60. Epub 2005 Jan 25.

Clinical Trials Gov database. <https://clinicaltrials.gov/>

Crosnier C et al. Basigin is a receptor essential for erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2011; 480, 534–537. <https://doi.org/10.1038/nature10606>

Dalpiaz PL et al. Sex hormones promote opposite effects on ACE and ACE2 activity, hypertrophy and cardiac contractility in spontaneously hypertensive rats. *PLoS ONE* 2015, 10, e0127515.

De Caluwé L et al. The Basigin (CD147)-CD98 protein complex is involved in Chikungunya virus attachment and entry in human cells. *Access Microbiol* 2019; Volume 1, Issue 10.

ECDC, European Centre for Disease prevention and control. Risk assessment on COVID-19, 25 March 2020. Access at <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>

Efferth T et al. Cytotoxic activity of secondary metabolites derived from *Artemisia annua* L. towards cancer cells in comparison to its designated active constituent artemisinin. *Phytomedicine*, 18 (2011) 959-969.

Glowacka I et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *Journal of virology* 2011 May; 85 (9): 4122–4134

Gorbalenya AE. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020.02.07.937862; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>

Guan WJ et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

Hamming I et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004, 203:631–637. DOI: 10.1002/path.1570

Hasaneen NA et al. Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) promotes lung fibroblast proliferation, survival and differentiation to myofibroblasts. *Respiratory Research.* 2016 Feb 17; 17: 17

Hoffmann M et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. 2020 *Cell*. pii: S0092-8674(20)30229-4. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

Hsu AT et al. Kinetics and Role of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Shock* 2015 Aug; 44(2):128-36. doi: 10.1097

Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

Iacono KT et al. CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology. *Exp Mol Pathol*. 2007 Dec; 83(3):283-95.

Ingraham NE et al. Understanding the Renin-Angiotensin-Aldosterone-SARS-CoV-Axis: A Comprehensive Review. *Eur Respir J*. 2020 Apr 27. pii: 2000912. doi: 10.1183/13993003.00912-2020.

Iwata-Yoshikawa N et al. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J. Virol* 2019 ; 93. doi: 10.1128/JVI.01815-18

JORF (Journal Officiel de la République Française). Décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de COVID-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. JORF n°0074, 26 mars 2020 texte n°31. Access at [https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=DFB679D8DF43FC756CD6CD-BoC00449CD.tplgfr30s\\_3?cidTexte=JORFTEXT000041755775&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000041755510](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=DFB679D8DF43FC756CD6CD-BoC00449CD.tplgfr30s_3?cidTexte=JORFTEXT000041755775&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000041755510)

Joseph J et al. Regulation of the expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and the putative adhesion molecule Basigin on murine cerebral endothelial cells by MHV-4 (JHM). *Adv Exp Med Biol*. 1993; 342:389-91.

Kaptein SJ et al. The anti-malaria drug artesunate inhibits replication of cytomegalovirus in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 2006 Feb; 69(2):60-9. Epub 2005 Nov 21.

Kawase M et al. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol*. 2012 Jun; 86(12): 6537-6545. doi: 10.1128/JVI.00094-12

Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 264-68

Klayman DL. Qinghaosu (artemisinin): an antimalarial drug from China. *Science*. 1985 May 31; 228(4703):1049-55.

Ko CJ et al. Androgen-induced TMPRSS2 activates matrilysin and promotes extracellular matrix degradation, prostate cancer cell invasion, tumor growth, and metastasis. *Cancer Res.* 2015 Jul 15; 75(14):2949-60. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3297. Epub 2015 May 27

Ko YS et al. Polyphenols Extracted from *Artemisia annua* L. Exhibit Anti-Cancer Effects on Radio-Resistant MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells by Suppressing Stem Cell Phenotype,  $\beta$ -Catenin, and MMP-9. *Molecules.* 2020 Apr 21; 25(8):E1916. doi: 10.3390/molecules25081916. *Molecules.* 2020. PMID: 32326231

Kuba K et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11:875–879. DOI: 10.1038/nm1267

Lauer SA et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; doi : 10.7326/M20-0504.

Li SY et al. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral Res.* 2005 Jul; 67(1):18-23.

Li W et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450–454. DOI: 10.1038/nature02145

Li Y et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *American Journal of Roentgenology*: 1-7. 10.2214/AJR.20.22954.

Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology.* 2020 2020/03/01; 21(3):335-7. 44.

Lin B et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res.* 1999; 59: 4180-84.

Liu Z et al. A method of identifying the blood contributor in mixture stains through detecting blood specific mRNA polymorphism. *Electrophoresis.* 2020 May 10. doi: 10.1002/elps.202000053. [Epub ahead of print]

Lu R et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020; 395(10224):565-574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

Lubbe A et al. Ethnopharmacology in overdrive: the remarkable anti-HIV activity of *Artemisia annua*. *Journal of Ethnopharmacology* (2012) Jun 14; 141(3):854-9.

Lucas JM et al. The androgen-regulated type II serine protease TMPRSS2 is differentially expressed and mislocalized in prostate adenocarcinoma. *J Pathol* 2008; 215:118–25. doi: 10.1002/path.2330.

Ma JD et al. A novel function of artesunate on inhibiting migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21: 153. doi: 10.1186/s13075-019-1935-6

Matsuyama S et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010 ; 84 :12658-12664. DOI: 10.1128/JVI.01542-10

Michaelsen FW et al. Activity of *Artemisia annua* and artemisinin derivatives, in prostate carcinoma. *Phytomedicine* 22, (2015) volume 22, issue 14 1223-123

Mikkonen L et al. Androgen receptor and androgen-dependent gene expression in lung. *Mol. Cell Endocrinol.* 317 (2010) 14-24. doi: 10.1016/j.mce.2009.12.022.

Mizumoto K, Chowell G. Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 13; 26(6). doi: 10.3201/eid2606.200233.

Morrissey C et al. Effect of artemisinin derivatives on apoptosis and cell cycle in prostate cancer cells. *Anti-cancer Drugs* 2012 April; 21(4) : 223-232.

Nguyen CC et al. Pathogen at the Gates: Human Cytomegalovirus Entry and Cell Tropism. *Viruses.* 2018 Dec 11; 10(12). pii: E704. doi: 10.3390/v10120704.

Nunes JJ et al. Targeting NF-kappa B Signaling by Artesunate Restores Sensitivity of Castrate-Resistant Prostate Cancer Cells to Antiandrogens. *Neoplasia.* 2017 April ; 19(4): 333-345

Obeid S et al. Artemisinin analogues as potent inhibitors of in vitro hepatitis C virus replication. *PLoS One.* 2013 Dec 11; 8(12):e81783. doi: 10.1371/journal.pone.0081783. eCollection 2013.

Oguariri RM et al. Evaluation of the effect of pyrimethamine, an anti-malarial drug, on HIV-1 replication. *Virus Res.* 2010 Nov; 153(2):269-76. doi: 10.1016/j.virusres.2010.08.018. Epub 2010 Aug 26.

Paeshuyse J et al. Hemin potentiates the anti-hepatitis C virus activity of the antimalarial drug artemisinin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Sep 15; 348(1):139-44. Epub 2006 Jul 13.

Park Y. TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2). *Atlas. Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.* 2010; 14: 1163-65. doi : 10.4267/2042/44922

Pushkarsky T et al. CD147 facilitates HIV-1 infection by interacting with virus-associated cyclophilin A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 May 22; 98(11):6360-5. Epub 2001 May 15.

Qin Z et al. Direct activation of emmprin and associated pathogenesis by an oncogenic herpesvirus. *Cancer Res*. 2010 May 15; 70(10):3884-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4663. Epub 2010 Apr 20.

Ribeiro IR et al. Safety of artemisinin and its derivatives. A review of published and unpublished clinical trials. *Med Trop (Mars)*. 1998; 58(3 Suppl):50-3.

Sakai K et al. The host protease TMPRSS2 plays a major role in in vivo replication of emerging H7N9 and seasonal influenza viruses. *J. Virol*. 88 (2014) 5608-5616. DOI: 10.1128/JVI.03677-13

Shapira MY et al. Artesunate as a potent antiviral agent in a patient with late drug-resistant cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplant, *Clin Infect Dis*, 2008, vol. 46 (pg. 1455-7)

Shieh WJ et al. Immunohistochemical, in situ hybridization, and ultrastructural localization of SARS-associated coronavirus in lung of a fatal case of severe acute respiratory syndrome in Taiwan. *Hum Pathol*. 2005 Mar; 36(3):303-9.

Shirato K et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection mediated by the transmembrane serine protease TMPRSS2. *J. Virol*. 87 (2013) 12552-12561. doi: 10.1128/JVI.01890-13

Shulla A, Heald-Sargent T, Subramanya G, Zhao J, Perlman S, Gallagher T. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol*. 2011 Jan; 85(2):873-82. doi: 10.1128/JVI.02062-10. Epub 2010 Nov 10.

Song H et al. Expression of ACE2, the SARS-CoV-2 Receptor, and TMPRSS2 in Prostate Epithelial Cells. *Eur Urol*. 2020 May 6 doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.065 [Epub ahead of print]

Sperber K, Chiang G, Chen H et al. Comparison of hydroxychloroquine with zidovudine in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Ther* 1997; 19: 913–923.

Sperber K, Louie M, Kraus T et al. Hydroxychloroquine treatment of patients with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Ther* 1995; 17: 622–636.

Steely AM et al. Artemisinin disrupts androgen responsiveness of human prostate cancer cells by stimulating the 26S proteasome-mediated degradation of the androgen receptor protein. *Anticancer Drugs*. 2017 Oct; 28(9):1018-1031. doi: 10.1097/CAD.0000000000000547.



Sun J et al. Regulation of MMP-1 and MMP-2 production through CD147/extracellular matrix metalloproteinase inducer interactions. *Cancer Res.* 2001; 61, 2276–2281

Tarnow C et al. TMPRSS2 is a host factor that is essential for pneumotropism and pathogenicity of H7N9 influenza A virus in mice. *J. Virol.* 88 (2014) 4744e4751. DOI: 10.1128/JVI.03799-13

Tu Y. Artemisinin-A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016 Aug 22; 55(35):10210-26. doi: 10.1002/anie.201601967. Epub 2016 Aug 4

Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2005; 2: 69.

Wang K et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv preprint* (2020). <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>.

Wang Y et al. Artemisinin inhibits extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and matrix metalloproteinase-9 expression via a protein kinase C $\delta$ /p38/extracellular signal-regulated kinase pathway in phorbol myristate acetate-induced THP-1 macrophages. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011 Jan; 38(1):11-8. doi: 10.1111/j.1440-1681.2010.05454.x.

Wang Z et al. Artesunate Suppresses the Growth of Prostatic Cancer Cells through Inhibiting Androgen Receptor. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40, 479-485 (2017)

Watanabe A et al. CD147/EMMPRIN acts as a functional entry receptor for measles virus on epithelial cells. *J Virol.* 2010 May; 84(9):4183-93. doi: 10.1128/JVI.02168-09. Epub 2010 Feb 10

WHO. <https://www.who.int/>

WHO. COVID-19 weekly surveillance report 2020. Available at <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-Covid-19/weekly-surveillance-report>

WHO-China. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-Covid-19-final-report.pdf> . Date: Feb, 2020)

Wu JT et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* (2020). DOI :10.1038/s41591-020-0822-7

Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648

Xia W et al. Clinical and CT features in pediatric patients with Covid-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology* 2020; 1– 6. Doi : 10.1002/ppul.24718

Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237

Zhang X et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infectious Dis* 2020 doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.040

Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 March 9, 2020. 395(10229): 1054-1062, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Zhou P et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020. doi : 10.1038/s41586-020-2012-7)

Zhou Y et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res* 2015 ; 116: 76–84. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.01.011

Zhu N et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20; 382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017