

Appel à projets lutte COVID-19 : prévenir et atténuer l'épidémie avec *l'Artemisia annua*

ONG La Maison de l'Artémisia
Côme de Cossé Brissac (X2016), Louis Nordmann (X2016),
Malo Rollin (X2016), Nathanaël Saison, Matthieu Sattler (X2016)

23 Mars 2020

Abstract

Le pic de l'épidémie du COVID-19 en France est prévu pour les prochains jours et l'exposition du personnel soignant ne cesse d'augmenter. Renforcer leur prévention est essentiel. Néanmoins, les moyens sont très limités. Les masques chirurgicaux manquent déjà. *L'Artemisia annua* est une plante médicinale antivirale utilisée massivement en Chine comme traitement contre le SARS-CoV en 2003 et contre le COVID-19 aujourd'hui. Prise sous forme de décoction quotidienne par le personnel soignant, elle pourrait être très efficace pour renforcer la prévention. L'ONG La Maison de l'Artemisia possède 300 kg d'*Artemisia annua* qu'elle peut mettre immédiatement et gratuitement à disposition, renforçant la prévention de 4 000 personnels soignants en particulier des services de réanimation.

Actuellement, 1 000 tonnes d'*Artemisia annua* sont également stockées à Madagascar. Il suffirait de 10 tonnes d'*Artemisia annua* pour fournir aux malades les plus sévèrement atteints des décoctions quotidiennes et participer à endiguer l'épidémie en France et en Europe.

Pour confirmer les vertus d'un tel traitement, une étude clinique doit néanmoins être menée au préalable. D'importants arguments vont en faveur de cette étude clinique :

1. Les vertus antivirales de *l'Artemisia annua* sont déjà démontrées. La découverte d'un de ses principaux principes actifs, l'Artémisinine, molécule efficace contre le paludisme, a valu le Prix Nobel de Médecine à la scientifique chinoise Youyou Tu en 2015.
2. Les autorités sanitaires chinoises viennent d'annoncer, dans un article qui date de la semaine dernière, que pour 90% des cas positifs au COVID-19, elles ont administré de *l'Artemisia annua* (Qing Hao) en traitement complémentaire dans le cas de syndromes pulmonaires modérés. Ces traitements ont contribué à endiguer l'épidémie en Chine.
3. L'Organisation Mondiale de la Santé a commandité en 2004 une étude sur le SARS-CoV qui compare plusieurs types de traitements [2]. Les résultats montrent que l'administration de décoctions médicinales incluant de *l'Artemisia annua* en complément de traitements conventionnels a souvent été efficace pour atténuer les symptômes. Il faut souligner que certains traitements contre le SARS-CoV semblent aujourd'hui prometteurs contre le COVID-19.
4. Quelques cas isolés en France de médecins diagnostiqués positifs pour le COVID-19 se sont traités par *Artemisia annua* et ont vu leur charge virale fortement diminuer après 24 heures. Si cette dernière observation n'est pas statistiquement suffisante pour conclure quant à l'efficacité du remède, c'est un argument supplémentaire en faveur d'une étude clinique.
5. *L'Artemisia annua* est une plante non spécifique pour laquelle le risque de développement de résistance est moindre, facile d'accès, peu chère, disponible en grande quantité et sans effet secondaire avéré.

Nous proposons que l'armée effectue une étude clinique in vivo afin de valider l'efficacité d'un traitement à base d'*Artemisia annua* contre le COVID-19 en prévention ou en complément de traitements conventionnels. Les modalités d'une telle étude sont proposées dans la suite du document. Cette étude aurait l'avantage de ne durer que quelques jours et d'être peu onéreuse. Au vu de l'urgence de la situation, mener l'étude clinique via le service médical de l'armée française permettrait d'obtenir très vite les premiers résultats. La seule difficulté d'une telle étude et la raison pour laquelle peu de travaux ont pour le moment été menés est que l'*Artemisia annua* n'est pour l'heure pas inscrite à la pharmacopée française en raison du caractère orphelin du paludisme en France métropolitaine. La Maison de l'*Artemisia* est néanmoins en mesure de procurer gratuitement toute l'*Artemisia annua* nécessaire à la réalisation de l'étude.

1 Descriptif technique

1.1 Usage de la médecine traditionnelle chinoise pour traiter le COVID-19

Lors de l'épidémie de SARS-CoV qui eu lieu fin 2002 et qui se propagea largement en 2003 dans la province Chinoise de Guangdong, la médecine traditionnelle chinoise (MTC) fut très largement employée en complément de la médecine conventionnelle. Pour répondre à la nouvelle épidémie de SARS-CoV-2 (COVID-19) touchant à nouveau le pays, la Chine s'est de nouveau tournée vers sa MTC. Elle a opté pour une solution hybride : dans 90% des cas COVID-19 positifs, un traitement complémentaire à base de plantes médicinales a été administré aux malades par les hôpitaux chinois, en complément ou remplacement des antiviraux conventionnels [1]. Cette décision peut paraître étrange d'un point de vue occidental, mais elle est pourtant étayée par les nombreuses études qui ont montré les bénéfices liés à la MTC en termes de prévention, de traitement et d'atténuation des effets secondaires de traitements conventionnels [1]. Les décisions des autorités sanitaires chinoises ont par ailleurs été expliquées dans un éditorial publié la semaine dernière dans Nature Plants dans lequel des médecins chinois rappellent le rôle important des traitements complémentaires dans la régulation de l'épidémie en Chine [2]. Les différents symptômes qu'un patient peut développer nécessitent à chaque fois un traitement sur mesure d'un mélange de plantes médicinales. Ces traitements sont composés d'une dizaine de plantes qui permettent de s'adapter à toutes les combinaisons de symptômes. Le gouvernement chinois a envoyé à tous ses hôpitaux la liste des principales combinaisons de traitements complémentaires dans son Protocole de diagnostic et de traitement du nouveau coronavirus, Version 7 (Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia).

L'*Artemisia annua* y joue un rôle particulier car elle est administrée seule et non pas mélangée à d'autres plantes. Elle est administrée pour résoudre les symptômes de difficulté respiratoire, c'est à dire les cas qui posent aujourd'hui un problème à nos autorités sanitaires en occupant des places en service de réanimation ainsi qu'en mobilisant des respirateurs artificiels. Bien qu'elle ne soit pas inscrite à la pharmacopée française car le paludisme n'est pas présent en France métropolitaine, l'*Artemisia annua* a l'avantage de ne provoquer absolument aucun effet secondaire et d'être non toxique [3]. Elle est également disponible en quantité importante tout en étant très peu chère.

1.2 Proximité entre SARS-CoV et COVID-19 et résultats de la médecine traditionnelle chinoise pour traiter SARS-CoV

Le SARS-CoV et le COVID-19 font tous deux partie de la famille des coronavirus : il est donc cohérent de s'intéresser aujourd'hui aux traitements utilisés lors l'épidémie de 2002. En effet, certains traitements contre le SARS-CoV, comme la chloroquine, semblent aujourd'hui prometteurs contre le COVID-19. D'une part, l'utilisation de la chloroquine in vitro dans l'élimination du virus du SARS-CoV a été prouvée il y a quelques années [4]. D'autre part, elle constitue aujourd'hui une piste sérieuse de recherche dans la lutte contre le COVID-19 [5]. Cette solution, potentiellement commune au SARS-CoV et au COVID-19 montre bien l'existence d'un lien, aussi fin soit-il, entre les traitements respectifs de ces deux virus.

Or, l'efficacité de traitements qui hybrident médecine conventionnelle et médecine traditionnelle chinoise pour lutter contre le SARS-CoV est désormais prouvée. L'Organisation Mondiale de la Santé a commandité en 2004 une étude sur le SARS-CoV s'intéressant à une complémentarité entre traitement conventionnel et médecine traditionnelle chinoise dans le cadre du traitement du SARS-CoV [6]. Cette étude souligne que, dans certaines conditions, le traitement conventionnel, composé d'antiviraux génériques, est plus efficace lorsqu'il est accompagné d'un traitement complémentaire à base de plantes médicinales. Cette synergie est d'autant plus importante pour les cas sévères, qui encore une fois sont ceux qui posent un problème aujourd'hui aux infrastructures de santé en mobilisant du matériel et des infrastructures. Plus concrètement, ce complément se présente sous la forme d'une décoction sur mesure à base de plantes médicinales : elle peut contenir de l'*Artemisia annua* suivant les symptômes observés. Si la quantification des effets et leur analyse mécanistique est encore incertaine, la MTC demeure néanmoins un réservoir d'agents thérapeutiques naturels dirigés contre les coronavirus et donc potentiellement contre le COVID-19.

1.3 Vertus antivirales de l'*Artemisia annua* et potentiel d'un tel traitement contre le COVID-19

Si la MTC a pour particularité d'offrir à chaque patient un traitement fortement personnalisé, l'*Artemisia annua* y a une place particulière. Elle est très utilisée pour traiter les fièvres et les syndromes respiratoires et ses vertus anti-virales sont aujourd'hui largement démontrées.

L'artémisinine, le principe actif de l'*Artemisia annua*, est découverte en 1972 par la scientifique chinoise Tu Youyou, pour lequel elle reçut le Prix Nobel de médecine en 2015. Elle est principalement connue pour ses propriétés antipaludiques : l'artémisinine est utilisée en thérapie combinatoire (Artemisinin based Combined Therapy, ACT) avec d'autres médicaments anti-paludiques [7] et possède également une activité anti-virale significative [8][14]. Il a notamment été montré in vitro que l'artémisinine inhibe la réplication du virus de l'hépatite C, qui est un virus à ARN simple brin, au même titre que le COVID-19.

Après l'épidémie de SARS-CoV en 2003, les effets anti-viraux de plus de 200 plantes médicinales chinoises ont été étudiés in vitro par l'équipe de Shi-You Li [10]. Parmi celles-ci, il a été montré qu'*Artemisia annua* présentait avec *Lycoris radiata*, *Pyrrosia lingua* et *Lindera aggregata* une inhibition in vitro significative de SARS-CoV (mesurée par méthode MTS [9]).

Des études très récentes sur le COVID-19 confirment encore le potentiel de l'*Artemisia annua* dans la lutte contre l'épidémie. Une étude datant du 13 Mars 2020 tente de détecter les 15 molécules ayant le plus grand potentiel dans la lutte contre la protéase principale du COVID-19 (PDB ID : 6LU7). Parmi ces molécules, quatre font partie des principes actifs que l'on retrouve dans l'*Artemisia annua* : lutéoline, kaempferol, quercétine et apigénine [11][13]. Ces résultats font écho à une autre étude qui passe au crible via des supercalculateurs les molécules pouvant potentiellement empêcher le virus de se fixer aux récepteurs ACE2 situés notamment dans les poumons. L'étude conclut que les 3ème et 5ème meilleurs candidats sont la lutéoline et la quercétine, toutes deux contenues dans l'*Artemisia annua* [12]. Sans être une preuve formelle, ces résultats récents viennent étayer le bien-fondé de l'administration d'*Artemisia annua* comme complément de traitement dans la lutte contre le COVID-19.

1.4 Nécessité de mener une étude clinique

Il paraît évident qu'un traitement à base d'*Artemisia annua* est un candidat sérieux pour le lutter contre le COVID-19. Avant toute chose, il faut donc effectuer une étude clinique dans les plus brefs délais afin d'avérer l'efficacité d'un tel traitement (complémentaire ou non) pour ensuite le fournir aux patients présentant des symptômes graves et au personnel soignant. En effectuant l'étude clinique dans les tout prochains jours, il sera possible de tirer des conclusions suffisantes et de potentiellement améliorer l'efficacité des traitements lors du pic de l'épidémie qui aura lieu dans une dizaine de jours.

Nous proposons que l'armée effectue le chaînon manquant permettant de valider l'efficacité d'un traitement à base d'*Artemisia annua* : une pré-étude clinique in vivo. Les modalités d'une telle étude sont proposées dans la partie suivante. Cette étude aurait l'avantage de ne durer que quelques jours (14 jours pour l'étude complète, mais de premiers résultats seront disponibles après une semaine), d'être très peu coûteuse et de statuer sur l'efficacité d'un tel complément de traitement. En fonction des conclusions de cette étude, il sera alors temps de passer à l'échelle pour épauler le personnel soignant et améliorer le traitement des cas à haut-risque.

2 Plan projet

2.1 Planning

cf Annexe A

2.2 Coûts estimés

Les coûts d'une étude comparée pour une soixantaine de personnes est d'environ 1000€ par patient. L'*Artemisia annua* serait le principal médicament testé et serait fournie gratuitement par l'association La Maison de l'Artemisia. Cette étude coûterait donc environ à 60 000€ à réaliser.

Une fois effectuée, dans l'hypothèse où elle s'avère concluante, il s'agit alors d'acheter et d'importer de l'*Artemisia annua* aux alentours de 50€/kg acheminé en métropole. Avec un traitement-type de 7 jours et une posologie de 10g par personne et par jour, nous obtenons un coût du traitement autour de 3,50€/personne. Pour traiter préventivement l'intégralité du personnel soignant français, c'est-à-dire environ 1 million de personnes, il faudrait déboursier environ 3,5 millions d'euros. Ceci correspond à 70 tonnes de plantes sèches qui sont immédiatement disponibles en Afrique.

3 Justifications

3.1 Impact

Comme expliqué dans la première partie, l'impact d'une telle étude clinique permettrait d'apporter dans les plus brefs délais une solution de prévention et de venir en aide au personnel soignant. Etant donnée l'imminence du pic de contamination, il est vital d'être très efficace dans la lutte contre le COVID-19. L'*Artemisia annua* peut donc être l'occasion de préserver le personnel médical et soignant dans les semaines à venir. C'est également une potentielle solution pour stabiliser et diminuer la gravité des symptômes des patients les plus sévèrement atteints. Sur le long terme, c'est aussi l'ouverture à une nouvelle voie thérapeutique. Le bénéfice potentiel d'une telle étude est donc gigantesque au vu du faible investissement nécessaire pour réaliser ces essais cliniques. Il s'agit là d'une possible voie de traitement de la maladie. Nous ne pouvons pas nous permettre de passer à côté d'une telle opportunité.

3.2 Crédibilité

L'*Artemisia annua* est une solution plus que crédible. Elle présente des résultats très concluants avec la MCT en Chine pour traiter les syndromes respiratoires à la fois du SARS-CoV en 2002, et surtout du COVID-19 en 2020. D'autre part, son faible coût et sa forte disponibilité permettent d'assurer un acheminement très rapide en cas de succès des essais cliniques. De très récentes études sur les propriétés antivirales de l'*Artemisia annua* laissent à croire que cette plante compte plusieurs principes actifs empêchant la fixation du virus sur les cellules pulmonaires. En outre, si l'*Artemisia annua* n'est pas disponible à la prescription en France, certains personnels soignants s'en sont procuré pour se soigner à titre personnel et peuvent témoigner individuellement de ses vertus.

3.3 Calendrier

Le déroulement des essais cliniques est spécifié dans l'Annexe A - planning. La phase de déploiement dépendra des résultats de ceux-ci. Dans le cas favorable, il s'agira alors d'entrer en contact avec tous les hôpitaux de France pour envoyer au plus vite les doses d'*Artemisia annua* au personnel soignant. Entre l'aval de l'hôpital et la réception de ces doses, seules 24h seraient nécessaires du fait de la forte disponibilité d'*Artemisia annua* et de l'investissement de La Maison de l'Artemisia.

4 Annexe : Essai contrôlé randomisé sur l'efficacité antivirale et de l'innocuité d'une préparation à base de décoction d'Artemisia annua pour le traitement des patients COVID-19 (ARTCOV)

Description de l'étude	<p><i>L'Artemisia annua</i> est utilisée depuis des siècles en médecine traditionnelle chinoise pour traiter les fièvres et autres infections[20][17]. L'isolation de l'un de ses composés naturels a conduit à la découverte de l'artémisinine en 1972 par Tu You You (Prix nobel de médecine et physiologie 2015), qui est aujourd'hui la molécule phare pour le traitement du paludisme [15]. Cependant, le spectre thérapeutique des composés <i>A.annua</i> est beaucoup plus large que prévu initialement.</p> <p>Un nombre croissant d'études montrent que les composés d'<i>A.annua</i> ont des activités in vitro et in vivo contre d'autres maladies que le paludisme, notamment le cancer, le diabète, les maladies immunologiques et les maladies virales [19] [18][16].</p> <p>En effet, comme l'hydroxychloroquine [21], <i>Artemisia annua</i> et les dérivés de l'artémisinine ont montré une activité in vitro contre le SRAS-CoV, virus responsable de l'épidémie de COVID-19 [10].</p> <p>Nous proposons une étude pour évaluer la clairance virologique des patients infectés par le SRAS-CoV-2. Cet essai de phase II est conçu comme un essai randomisé ouvert contrôlé pour déterminer l'efficacité antivirale de la préparation à base de décoction d'<i>Artemisia annua</i> chez les patients COVID-19.</p>
Objectifs	<p>Objectif principal Évaluer le délai de clairance virologique chez les patients COVID-19 traités avec une préparation à base de décoction d'<i>Artemisia annua</i>.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Évaluer la sécurité du traitement à base de décoction d'<i>Artemisia annua</i>. 2. Évaluer le délai de soulagement des symptômes 3. Pour évaluer les effets secondaires et les concentrations de protéines hépatiques.
Critères d'études	<p>Critère principal étudié : Taux de guérison virologique au jour 6, défini comme deux résultats négatifs par qPCR sur deux jours consécutifs à partir de prélèvements pharyngo-nasaux</p> <p>Critères secondaires étudiés:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Incidence d'événements indésirables graves et non graves après le début du traitement 2. Délai de disparition des symptômes associés au COVID-19 3. Incidence d'effets secondaires liés à l'artémisinine tels que vomissements, nausées, tremblements 4. Incidence d'élévation du niveau des protéines hépatiques ALAT / ASAT

Population étudiée	Les patients hospitalisés et ambulatoires de sexe masculin et féminin âgés de plus de 10 ans infectés au SARS-CoV-2 confirmé par qPCR avec des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures gérées en hospitalisation ou en ambulatoire. Pour détecter une différence de taux de clairance virologique dans le bras <i>Artemisia annua</i> par rapport au bras placebo, un total de 60 patients est requis (à un alpha bilatéral de 5%, une puissance de 80% et une perte de 30% de suivi). Les principaux critères d'exclusion sont les maladies cardio-vasculaires connues, les hypersensibilités hépatiques connues pour étudier les médicaments ou la grossesse.	
Phase de l'étude	Phase II	
Site de l'étude	À définir, multi-centrique	
Intervention	Administration orale : <i>Artemisia annua</i> 1 L de préparation à base de décoction d' <i>Artemisia annua</i> (10g) en 3 prises journalières matin, midi, soir (1-1-1) Préparation de la décoction : 10 g d' <i>Artemisia annua</i> sec dans 1 L d'eau bouillante portée à ébullition pendant 2 à 5 minutes. (van der Kooy and Sullivan 2013)	
Procédures de l'étude	Jour 0	Si les critères de sélection sont remplis et le consentement éclairé signé (ou dans le cas des enfants: consentement éclairé signé des parents et consentement): Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngo-nasal, paramètres hépatiques et rénales, numération et formule sanguine Administration du traitement (<i>A.annua</i>)
	Jour 1	Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngo-nasal Administration du traitement (<i>A.annua</i>)
	Jour 2	Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngo-nasal Administration du traitement (<i>A.annua</i>)
	Jour 3	Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngo-nasal Administration du traitement (<i>A.annua</i>)
	Jour 4	Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngo-nasal Administration du traitement (<i>A.annua</i>)
	Jour 5	Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngo-nasal Administration du traitement (<i>A.annua</i>)
	Jour 6	Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngo-nasal Paramètres fonctions rénales et hépatiques, numération et formule sanguine Administration du traitement (<i>A.annua</i>)

Jour 7	Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngonasal Administration du traitement (<i>A.annua</i> jusqu'à deux tests négatifs par qPCR)
Jour 8	Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngonasal Administration du traitement (<i>A.annua</i> jusqu'à deux tests négatifs par qPCR)
Jour 9	Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngonasal Administration du traitement (<i>A.annua</i> jusqu'à deux tests négatifs par qPCR)
Jour 10	Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngonasal Administration du traitement (<i>A.annua</i> jusqu'à deux tests négatifs par qPCR)
Jour 14	Examen clinique, signes vitaux, ECG, écouvillonnage pharyngonasal

Durée de l'étude Non-spécifiée

Durée de participation 14 jours

5 Annexe : A propos de La Maison de l'Artemisia

La Maison de l'Artemisia est une association humanitaire française (Loi 1901) de lutte contre le paludisme par les *Artemisia annua* et *afra* à destination des populations les plus vulnérables du Sud. Ces deux plantes sont utilisées en médecine traditionnelles depuis des siècles respectivement en Chine et en Afrique de l'Est.

Bibliography

References

- [1] Yang, Y., Islam, M. S., Wang, J., Li, Y. Chen, X. *Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective*, Int. J. Biol. Sci. 16, 1708–1717 (2020).
- [2] Editorial, *Redeploying plant defences*, Nature Plants volume 6, page 177 (2020)
- [3] Frank van der Kooy n, Shawn Edward Sullivan, *The complexity of medicinal plants:The Traditional Artemisia annua formulation, current status and future perspectives* (2013), Journal of Ethnopharmacology, p.3
- [4] Martin J. Vincent et al., *Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread*, Virology Journal 2005, BioMed Central (2005)
- [5] Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang, Line Meddeb, Morgane Mailhe, Barbara Doudier, Johan Courjon, Valerie Giordanengo, Vera Esteves Vieira, Hervé Tissot Dupont, Stéphane Honoré, Philippe Colson, Eric Chabriere, Bernard La Scola, Jean-Marc Rolain, Philippe Brouqui, Didier Raoult, *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial*, International Journal of Antimicrobial Agents (2020)
- [6] WHO Report - *SARS: Clinical Trials on Treatment Using a Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine*
- [7] Cui, L. Su, X. *Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin*, Expert Rev Anti Infect Ther 7, 999–1013 (2009)
- [8] Thomas Efferth et al., *The Antiviral Activities of Artemisinin and Artesunate*, Clinical Infectious Diseases, Volume 47, Issue 6, 15 September 2008, Pages 804–811
- [9] Buttke, T. M., McCubrey, J. A. Owen, T. C. *Use of an aqueous soluble tetrazolium/formazan assay to measure viability and proliferation of lymphokine-dependent cell lines*, Journal of Immunological Methods 157, 233–240 (1993)
- [10] Shi-you Li et al., *Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus* (2005), Antiviral Research 67 (2005) 18–23
- [11] S. Khaerunnisa, H. Kurniawan, R. Awaluddin, S. Suhartati , S. Soetjipto, *Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) from Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study*, pp 6-7 (2020)
- [12] Micholas Smith, Jeremy C. Smith, *Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface*, UT Battelle, pp. 10-11 (2020)
- [13] Jorge F.S. Ferreira, Devanand L. Luthria, Tomikazu Sasaki, Arne Heyerick, *Flavonoids from Artemisia annua L. as Antioxidants and Their potential Synergism with Artemisinin against Malaria and Cancer*, 2010, Molecules 2010, p.5
- [14] M.M. Abid Ali Khan, D.C. Jain, R.S. Bhakuni, Mohd. Zaim and R.S. Thakur, *Occurrence of some antiviral sterols in Artemisia annua* (1991) Plant Science (Ireland) 75, 161-165
- [15] Efferth, T., S. Zacchino, M. I. Georgiev, L. Liu, H. Wagner, and A. Panossian. 2015. *Nobel Prize for artemisinin brings phytotherapy into the spotlight*, Phytomedicine, 22: A1-3.

- [16] Hou, L., and H. Huang. 2016. *Immune suppressive properties of artemisinin family drugs*, Pharmacol Ther, 166: 123-7.
- [17] Hsu, E. 2006. *The history of qing hao in the Chinese materia medica*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 100: 505-8.
- [18] Michaelsen, F. W., M. E. Saeed, J. Schwarzkopf, and T. Efferth. 2015. *Activity of Artemisia annua and artemisinin derivatives, in prostate carcinoma*, Phytomedicine, 22: 1223-31.
- [19] Saeed, M. E. M., S. Krishna, H. J. Greten, P. G. Kremsner, and T. Efferth. 2016. *Antischistosomal activity of artemisinin derivatives in vivo and in patients*, Pharmacol Res, 110: 216-26.
- [20] Tu, Y. 2004. *The development of the antimalarial drugs with new type of chemical structure—qinghaosu and dihydroqinghaosu*, Southeast Asian J Trop Med Public Health, 35: 250-1.
- [21] Yao, X., F. Ye, M. Zhang, C. Cui, B. Huang, P. Niu, X. Liu, L. Zhao, E. Dong, C. Song, S. Zhan, R. Lu, H. Li, W. Tan, and D. Liu. 2020. *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.