



Action de *l'Artemisia annua* sur l'immunité adaptative dans les infections COVID-19

Note de synthèse

Dr Catherine Poisson-Benatouil

Anesthésiste-Réanimateur

Maison de *l'Artemisia* de Pointe-Noire | République du Congo

contact@maison-artemisia.org

assisté par

Jean-Luc Galabert

Consultant

Bureau d'études Inter-Culturel - Nyamata | Rwanda

etudes@inter-culturel.net

Résumé

Les médicaments antiviraux à base de plantes ont été déjà utilisés lors de nombreuses épidémies, notamment lors des deux précédentes flambées de coronavirus - MERS-CoV en 2012, SRAS-CoV en 2013 - ou lors des épidémies saisonnières causées par les virus de la grippe ou de la dengue.

Dans l'infection au Coronavirus (COVID-19), l'immunité adaptative cellulaire est essentiellement mise à contribution, en particulier les lymphocytes CD8 et les CD4 qui stimulent les lymphocytes B responsables de la production d'anticorps dirigés contre le Coronavirus. Par ailleurs, il existe un cyclone cytokinique chez les patients infectés par le COVID-19 responsable d'une réponse inflammatoire majeure et de leur état clinique évolutif très sévère. L'augmentation de l'Interleukine 10 et du TNF alpha réduit le nombre de CD4, provoque un épuisement fonctionnel des cellules de l'immunité et induit, sur leur site d'action (foie, endothélium vasculaire) un emballement de la production et de l'action des protéines de l'inflammation à l'origine de l'aggravation secondaire des patients COVID-19.

l'Artemisia annua a une activité antivirale reconnue (anti HSV1, Poliovirus, VSR, antivirus de l'hépatite C, virus de la dengue de type 2, hanta virus, le cytomegalovirus humain) et anti VIH *in vitro* grâce aux Flavonoïdes, à la quercétine et aux acides

dicaFFEoyliquiniques qu'elle contient. Ces molécules ont montré qu'elles inhibent l'activité enzymatique de la chymotrypsine like protéase (CLPro). Cet enzyme est présent sur par le SARS-CoV2.

L'action antivirale de l'*Artemisia annua*, qui s'effectue par la stimulation de l'immunité adaptative, la régulation de la production des cytokines pro-inflammatoires, Prostaglandine E2 (PGE2), IL-6, IL-10, TNF alpha et l'augmentation de la genèse des CD4 , des CD8 et de l'interféron gamma, fait intervenir de nombreux minéraux et biomolécules : les propriétés des flavonoïdes, polyphénols, triterpènes, des stérols, saponines, polysaccharides, artémisinine et ses dérivés, la concentration en zinc, gallium et sélénium dans la plante joue un rôle dans la réponse immunitaire, antivirale, antioxydante et anti-inflammatoire.

La plante est in fine riche en Vitamine A et E dont l'une, en supplémentation, est reconnue pour réduire la morbidité et la mortalité dans les infections virales, VIH entre autres, et l'autre est un puissant antioxydant.

C'est donc l'ensemble de ces biomolécules et la prise de l'*Artemisia annua* dans son *totum* qui pourrait améliorer l'immunité adaptative épuisée et moduler l'emballement de la réponse inflammatoire au cours de l'infection au COVID-19, comme cette plante en a déjà fait la preuve dans d'autres infections virales et parasitaires graves.

Action de l'Artemisia annua sur l'immunité adaptative dans les infections COVID-19

En 2007, lors de l'épidémie de SARS, plusieurs études randomisées contrôlées furent menées pour évaluer l'efficacité de l'association de la médecine traditionnelle chinoise et de la médecine occidentale comparée à la médecine occidentale seule.

Une méta-analyse de ces études fut faite en utilisant les données récentes de la littérature validant les effets thérapeutiques de la médecine traditionnelle chinoise associée à la médecine occidentale, afin de sélectionner les études utilisant les traitements associant ces deux types de médecine ayant été validés.

24 études effectuées entre 2002 et 2006 ont été incluses dans la méta-analyse. Parmi les critères étudiés, la disparition de l'infiltrat pulmonaire était significativement plus rapide dans le groupe associant les deux types de médecine. Dix études sur les 24 utilisaient des corticoïdes, la dose moyenne de corticoïdes utilisée par jour était significativement plus basse dans le groupe associant les deux types de médecine comparée à celui n'utilisant que la médecine occidentale. Dans 4 études, le taux de

CD4 était mesuré au début et en fin de traitement. Il existait une différence significative en faveur de l'association des deux types de médecine dans la remontée du taux de CD4 en fin de traitement.

Yan Chen, Jeff J. Guo, Daniel P Healy, and Siyan Zhan

Effect of integrated Traditional Chinese herbal Medicine and Western medicine on the treatment of severe acute respiratory syndrome.

A Meta-analysis. Pharmacy Practice 2007; 5 (1):1-9

I. Étude immunitaire du COVID 19

Le COVID 19 est un virus à ARN, monocaténaire de sens positif.

L'analyse séquentielle montre que le COVID-19 a un génome typique de la structure des coronavirus et appartient à un groupe de β -coronavirus qui incluent le SARS-CoV1 et le MERS-CoV.

Le génome du COVID-19 est identique à plus de 85% au SARS-CoV1.

Au cours de l'infection au COVID-19 l'immunité innée est peu mise à contribution (phagocytose par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles). Le taux de polynucléaires neutrophiles est peu ou pas augmenté dans les études cliniques sauf en fin de séjour en réanimation, au stade tardif.

Dans cette infection la réponse immunitaire de l'organisme est principalement basée sur des mécanismes de défense adaptative :

- Les lymphocytes B stimulés par les lymphocytes CD4 sont responsables de la production d'anticorps spécifiques dirigés contre le SARS-CoV-2, dont le pic d'apparition est observé au huitième jour (début de production des IGG) et présents dans le sang jusqu'au vingtième jour après l'infection ; les IGM ne semblent apparaître qu'à partir du neuvième jour après l'infection et durent trois semaines. Les données sont encore peu importantes concernant cette cinétique.
- Les lymphocytes T dits « Killer T » qui peuvent directement détruire les particules étrangères.

L'autre population de lymphocytes activés est constituée par les lymphocytes folliculaires auxiliaires Tfh (T follicular helper cells) spécifiques des centres germinatifs (ganglion et rate). Ils sont situés dans les organes lymphoïdes secondaires et participent à la réponse humorale dépendante des lymphocytes T.

Les lymphocytes T4 et les lymphocytes T8 (CD4 et CD8) : au cours de l'infection au SARS CoV2, le taux de CD4 et de CD8 et le ratio des CD4 / CD8 sont fortement abaissés, le taux de CD4 bas pourrait être un facteur prédictif de la survie du patient, particulièrement chez le sujet âgé de plus de 60 ans.

Les cellules CD4 expriment des signes moléculaires d'épuisement fonctionnel chez les patients très graves. Il existe une sécrétion majeure d'interleukine 6 (IL-6), d'interleukine 10 (IL-10) et de TNF-alpha, en particulier chez les patients admis en réanimation subissant ce choc cytokinique.

L'interleukine 10 a un taux très élevé dans l'infection COVID-19, elle inhibe la prolifération cellulaire et peut induire l'épuisement des cellules CD4, comme dans l'infection au VIH.

Le taux d'interleukine 6 est également très élevé. L'IL-6 est une cytokine de la phase aiguë de l'inflammation. Elle est ubiquitaire. Elle induit la production hépatique des protéines de l'inflammation.

Enfin, le TNF alpha est lui aussi à un taux élevé : c'est une cytokine pro-inflammatoire qui agit au niveau de l'endothélium vasculaire.

De nombreuses études rapportent également l'apparition de microthromboses diffuses et de signes de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) au stade sévère de la maladie, associé à des thrombopénies.

N Eng J M 2020. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al.

A novel Corona virus from patients with pneumonia in China, 2019

The New England Journal of Medicine

Chen N, Zhou M, Dong X et al

Epidemiological features of patient infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China

Lancet 2020

Chenhui Wang, Yingjun Tan, Xiewan Chen.

Reduction and functional Exhaustion of T cells in patients with Corona virus disease 2019 (COVID -19) Bo Diao,

Preprint DOI <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20024364>.

II. Biomolécules de l'*Artemisia annua* interagissant avec l'immunité activée dans l'infection au COVID-19

Les différents tissus d'*Artemisia annua* contiennent des centaines de composés phytochimiques qui sont bien en dessous des niveaux de toxicité recommandés. Un grand nombre de ces composés ont des propriétés antioxydantes, antiparasitaires, antibactériennes et antivirales :

Duke JA (2001)

Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants.

CRC Press LLC, Boca Raton, FL p 70

Ebiamadon Andi Brisibe, Umoren E. Umoren et al.

Nutritional Characterisation and antioxydant capacity of different tissues of *Artemisia annua*.

Food Chemistry.115 (2009) 1240 -1246.

II.1 Activité antivirale

L'action antivirale de l'*Artemisia annua* s'effectue par la stimulation de l'immunité adaptative, via la régulation de la production des cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-10, TNF alpha et la stimulation de la genèse des CD4 et CD8 et de l'interféron gamma.

Les extraits secs d'*Artemisia annua* ont un effet inhibiteur sur la sécrétion de Monoxyde d'Azote (NO) induite par les lipopolysaccharides et sur la production de Prostaglandines E2 (PGE2).

L'artémisinine, dans les extraits secs d'*Artemisia annua* pris en tisane, a une meilleure biodisponibilité, traverse mieux la paroi intestinale et est trois fois plus soluble que l'artémisinine pure. Du fait de l'inhibition des CYP2B6 et CYP3A4 par les autres molécules présentes dans la tisane, l'artémisinine contenu dans les extraits secs régule de manière plus efficace la production des cytokines pro-inflammatoires que l'artémisinine pure.

Thomas Efferth

Beyond malaria: The inhibition of viruses by artemisinin-type compounds.

Biotechnology Advances 2018, 36: 1730-1737

Matthew R, Desrosier, Alexis Mittleman and Pamela weather
**Dried Leaf *Artemisia annua* Improves Bioavailability of
Artemisinin via Cytochrome P450 Inhibition
and Enhances Artemisinin Efficacy Downstream**
Biomolecules, 2020, 10, 254, doi : 10 .3390.

Kim WS, Choi WJ, Lee S, Kim WJ, Lee DC, Sohn UD, Shin HS, Kim W
**Anti-inflammatory, Antioxidant and Antimicrobial Effects of
Artemisinin Extracts from *Artemisia annua* L.**
Korean Journal of Physiology & Pharmacology. 2015 Jan;19(1):21-7.

Une étude *in vitro* comparant les activités antivirales de 7 espèces d'*Artemisia* (virus HSV1, virus para-influenzae, poliovirus 1 et virus syncytial respiratoire) a montré que celle de l'*Artemisia annua* était la plus forte et, dans certains cas, supérieure à celle de l'Acyclovir. Ce sont les quercétines qui induisent une diminution de l'activité virale et de sa concentration.

Mehrangiz Khajeh Karamoddini, Seyed Ahmad Emami, et al.
**Antiviral activities of aerial subsets of *Artemisia* species against Herpes
Simplex virus type 1 (HSV1) in vitro**
Asian Biomedicine, vol. 5, Issue 1, 2011 pp. 63-68

Thomas Efferth, Marta di Romero, Dana G. Wolff, Thomas Stamminger, Jose
J.G.Marin, and Manfred Marshall
The antiviral activities of artemisinin and artesunate
CID 2008 : 47, (15 September)

Une étude *in vitro* a mis en évidence la puissante activité anti HIV de la tisane d'*Artemisia annua*. Cette activité n'est pas due à l'artémisinine : ce sont les acides dicaféylquiniques (dicaffeoylquinic acids) qui sont actifs. Aucune toxicité cellulaire ne fut constatée.

Andrea Lubbe, Isabel Seibert, Thomas Klimkait, Frank van der Kooy
**Ethnopharmacology in overdrive: the remarkable anti-HIV
activity of *Artemisia annua***
Journal of ethnopharmacology (2012) Jun 14;141(3):854-9.

Flavonoïdes

L'*Artemisia annua* contient des Chalcones et de la quercétine 3-bêta-d glycosides (quercetin-3- β -d-glucoside). Ce sont des molécules qui, outre leur rôle antioxydant, ont des propriétés antivirales reconnues. Ces molécules naturelles ont une activité inhibitrice sur la 3C-Like protéase (3CLprot). Ce sont également des inhibitrices de la Chymotrypsin-like Protease produite par le SARS -CoV2.

Jorge F.S. Ferreira, Devanand L. Luthria, Tomikazu Sasaki, and Arne Heyerick
Flavonoids from *Artemisia annua* L. as Antioxidants and Their Potential Synergism with Artemisinin against Malaria and Cancer
Molecules. 2010 May; 15(5): 3135–3170.

Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS
Inhibition of SARS-CoV3CL protease by flavonoids
J Enzyme Inhib Med Chem. 2020; 35; 145 – 151.

Seri Jo, Hyo-Jin Kim, Suwon Kim, Dong Hae Shin, Mi-Sun Kim
Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV3C-like protease inhibitors
Chemical Biology & Drug Design (2019); 19: 2023-2030

La quercétine trouvée dans les extraits aqueux de l'*Artemisia Tschnieviana*, mais qui est aussi présente dans l'*Artemisia annua* a une action anti-hémolytique puissante.

Naqinezhad A, Nabavi SM, Nabavi SF, Erahimzadeh MA.
Antioxydant and anti-hemolytic activities of flavonoid rich fractions of *Artemisia tschnieviana* Besser.
European Review for Medical and Pharmacological Sciences,
2021 Jul; 16 Suppl 3: 88-94.

Les Flavonoïdes, Casticine, et Chrysosplénol 6-D réduisent in vitro et in vivo l'inflammation.

Li YJ, Guo, Yang Q, Weng XG, Yang L, Wang YJ, Chen Y, Zhang D, Li Q, Liu XC, Kan XX, Chen X, Zhu XX, Kmoníèková E, Zidek Z
Flavonoids casticin and chrysosplenol D from *Artemisia annua* L. inhibit inflammation in vitro and in vivo
Toxicology and Applied Pharmacology, 17 Apr 2015, 286(3): 151-158

Les quercétines appartiennent au groupe des bioflavonoïdes, elles ont des activités antivirales contre les virus HSV1, HSV2, le Cytomégalovirus et quelques types d'Adénovirus.

Dans l'étude suivante, les quercétines expriment une activité *in vitro* anti virale significative (sur la réplication) contre le virus ARN de la dengue de type 2 :

Keivan Zandi, Boon Teong Teoh, Sing – Sin Sam, Pool, Fong Wong & al
**Antiviral activity of four types of bioflavonoid
against dengue virus type-2**
Virology Journal 2011, 8, 560

D'autres flavonoïdes, comme par exemple la casticine et le chryso splénol 6-D, ont réduit l'inflammation *in vitro* et *in vivo*.

Li YJ, Guo, Yang Q, Weng XG, Yang L, Wang YJ, Chen Y, Zhang D, Li Q, Liu XC,
Kan XX, Chen X, Zhu XX, Kmoníèková E, Zidek Z
**Flavonoids casticin and chryso splenol D from *Artemisia annua* L.
inhibit inflammation in vitro and in vivo**
Toxicology and Applied Pharmacology, 17 Apr 2015, 286(3): 151-158

Acides dicaféylquiniques / acide chlorogénique

Les *Artemisia* et l'*Artemisia annua* en particulier sont riches en acides chlorogéniques et autres acides caféoylquiniques qui sont utilisés dans le traitement des hépatites virales et autres viroses.

Zhao Wen-wen, Zhang Wei-na, Chen Yu-ru, Yang Fengping, Cao Qiming & al
**Identification and purification of novel chlorogenic acids
in *Artemisia annua* L.**
Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences
October - 2015; Volume – 3(V) ISSN 2320 – 8694.

Yi-hang Wu, Bing-jie Hao, Hong-cui Cao, Wei Xu, Yongjun Li, Lanjuan Li
**Anti-Hepatitis B Virus Effect and Possible Mechanism of Action of 3,4-
O-Dicaffeoylquinic Acid In Vitro and In Vivo**
Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine
June 2012 (1, supplement): 356806

Xueyun Zheng, Ryan S. Renslow, Mpho M. Makola, Ian K. Webb, Liulin Deng & al,
**Structural Elucidation of *cis/trans* Dicaffeoylquinic Acid
Photoisomerization Using Ion Mobility Spectrometry-Mass Spectrometry**
The Journal of Physical Chemistry Letters, 2017, 8, 1381-1388.

Mpho M. Makola, Ian A. Dubery, Gerrit Koorsen, Paul A. Steenkamp, et al.
**The Effect of Geometrical Isomerism of 3,5-Dicaffeoylquinic Acid
on Its Binding Affinity to HIV-Integrase Enzyme:
A Molecular Docking Study**

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016, Article ID 4138263

Stérols

Les stérols de l'*Artemisia annua* ont des propriétés d'inhibition virale connues depuis des années par les Chinois, supérieures aux autres molécules de cette plante telles que l'artémisinine ou l'arteannuin B.

L'activité antivirale d'*Artemisia annua* s'est distinguée parmi celles de 20 autres plantes médicinales étudiées. Les stérols interfèrent avec la synthèse de l'enveloppe de cholestérol du virus Influenza et diminuent de façon marquée son pouvoir pathogène.

Xiangjie Sun and Gary Wittaker

Role of Influenza Virus envelope Cholesterol in virus entry and infection

Journal of Virology, 2003 Dec; 77(23): 12543–12551.

L'interleukine 6 (IL6) est élevée dans les infections au VIH. Les produits contenant des phytostérols abaissent la concentration d'interleukine 6.

Breen EC, Rezai AR, Nakajima K, Beall GN, Martinez-Maza O

Infection with HIV is associated with elevated IL 6 levels and production.

Journal of Immunology, 1990 Jan 1 (V. 1444 (2) : 480 6 484.

Parmi 21 plantes médicinales évaluées, les extraits d'*Artemisia annua* ont montré la plus grande activité inhibitrice antivirale contre Tomabovirus. Les stérols comme le sistostérol et le stigmastérol sont à l'origine de cette activité inhibitrice dans l'*Artemisia annua*.

MM Abid Ali Khan, DC Jain, RS. Bhakuni, Mohd. Zaim, RS Thaku.

Occurrence of some antiviral sterols in *Artemisia annua*

Plant Science. Volume 75, Issue 2, 1991, Pages 161-165 .

Bêta-sitosterols et Bêta-sitostérol glucosides

Les β -sitostérols et les β -sitostérols glucosides, antiviraux, sont également présents dans l'*Artemisia annua*. Elles stimulent la réponse immunitaire cellulaire qui contrôle la réplication virale.

Cette activité antivirale a été démontrée chez des patients infectés par le HIV. Elles stabilisent le taux des CD4 des personnes infectées et réduisent la production de l'interleukine 6.

Patric Jacques Desire Bouic

Use of a combination of beta-sitosterol and beta-sitosterol glucoside for treating HIV infection

European Patent Office 0858806A1.

Artemisia annua augmente également le nombre de lymphocytes D activés.

Constant Kansango Tchandema, Pierre Lutgen

In vivo trials on the therapeutics effects of encapsulated *Artemisia annua* and *Artemisia Afra*

Global Journal For Research Analysis, Volume V, Issue VI, June 2016

Les extraits aqueux de branches et de feuilles d'*Artemisia annua* entraînent une prolifération des lymphocytes T , CD4 et CD8.

Mohamed Islamuddin, Garima Chouhan Abdullah Farooque

Th1-Biased Immunomodulation and therapeutic potential of *Artemisia annua* in murine Visceral Leishmaniasis.

PloS Neglected Tropical Diseases. January 8, 2015 9

Dihydroartémisinine ou dihydro qinghaosu DQHS ou DHA

Les extraits de l'*Artemisia annua* et ses dérivés dihydroartémisinine (DHA) et l'artéméther et l'artésunate sont utilisés pour le traitement du paludisme et de nombreuses autres parasitoses aiguës ou chroniques, dans lesquelles la réaction inflammatoire de l'organisme est parfois inadaptée et trop importante, mal régulée.

La tisane d'*Artemisia annua* est ainsi utilisée efficacement pour le traitement du paludisme :

Munyangi J, Cornet-Vernet L, Idumbo M, Lu C, Lutgen P, Perronne C, Ngombe N, Bianga J, Mupenda B, Lalukala P, Mergeai G, Mumba D, Towler M, Weathers.
***Artemisia annua* and *Artemisia afra* tea infusions vs. artesunate-amodiaquine (ASAQ) in treating *Plasmodium falciparum* malaria in a large scale, double blind, randomized clinical trial.**
Phytomedicine, 2019, 57, 49- 56.

La Dihydroartémisinine (DHA) est utilisée dans des arthrites chroniques ce qui indique qu'elle intervient dans le rééquilibrage de la réponse immunitaire chez des individus dont l'immunité est altérée.

Chez des souris saines infectées avec *Toxoplasme Gondii* et *Plasmodium Berghei*, puis traitées avec de la DHA, l'étude de la réponse immunitaire retrouve une augmentation de l'index splénique (élargissement de la rate) provoquée par la genèse de Lymphocytes CD4 et de lymphocytes CD8 supplémentaires dans la rate et la circulation. La DHArtemisine augmente la proportion de cellules T folliculaires auxiliaires Tfh (T follicular helper cells) et de cellules CD8+ T et diminue le nombre de cellules B circulatoires et spléniques. La DHA pourrait réduire la production de cytokines pro-inflammatoires. Outre ses actions antiparasitaires, la DHA module la réponse immunitaire de l'hôte infecté.

Zhang T, Zhang Y, Jiang N, Zhao X, Sang X, Yang N, Feng Y, Chen R, Chen Q
DiHydroartemisinin regulates the immune system by promotion of CD8 T⁺ lymphocytes and suppression of B cell response
Science chine life science 2019 july 8.

Le niveau des anticorps anti-ds-DNA et du facteur TNF α (tumor necrosis factors α) étaient plus bas dans le groupe de souris BXSB ayant une néphrite lupique et recevant une dose forte et modérée de DiHydroArtemisinine que dans le groupe contrôle. La diHydroartemisinine pourrait inhiber la production d'anticorps anti - ds- DNA et la sécrétion de TNF α et améliorer les lésions pathologiques de la néphrite lupique chez les souris BXSB.

Yan-jun Dong, Wei-dong Li, You-you Tu
Effect of dihydro-qinghaosu on auto-antibody production, TNF alpha secretion and pathologic change of lupus nephritis in BXSB mice
Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi (Chinese journal of integrated traditional and Western medicine) 2003 Sep;23 (9): 676-9.

II.2 Capacité oxydative/ anti-oxydative d'*Artemisia annua* et rôle de la plante dans l'immunomodulation

L'*Artemisia annua* a des propriétés oxydatives et non oxydatives qui interviennent de façon équilibrée, à différentes étapes, vis-à-vis des microorganismes pathogènes infestant l'hôte.

Notre organisme produit en permanence de l'hydrogène peroxyde. Les peroxydases des globules blancs bloquent les molécules organiques et génèrent comme sous-produits des H₂O₂. L'hydrogène peroxyde participe à l'élimination des virus et des bactéries.

Les H₂O₂ sont générés et détruits par des enzymes spécifiques ce qui suggère que la concentration en H₂O₂ intracellulaire est minutieusement régulée.

La superoxyde dismutase catalyse la dismutation du radical superoxyde en H₂O et une molécule d'oxygène.

L'Arginine, il y en a beaucoup dans l'*Artemisia annua*, peut également générer de l'H₂O₂ via les enzymes iNO synthase anti-oxydant.

L'H₂O₂ peut réagir avec le fer ou le cuivre pour produire des radicaux OH hautement réactifs.

Dans le foie, à côté de ses effets cytotoxiques, l'H₂O₂ joue un rôle essentiel en tant que molécule régulant l'activation de la défense immunitaire cellulaire.

Le support naturel d'H₂O₂ dans l'organisme attaqué par un virus peut être épuisé, un apport H₂O₂ d'une plante médicinale dans ce contexte pourrait être bénéfique et améliorer la réponse immunitaire cellulaire.

Les molécules telles que l'acide artémisinique et l'arteannuin B aussi jouent un rôle dans le stress oxydatif. Une étude analysant la concentration de ces composés dans de l'*Artemisia annua* chinoise (branches) a montré qu'ils génèrent un taux élevé de H₂O₂ au test PPVPP.

H₂O₂ active les lymphocytes:

Los Dröge W, Stricker K, Baeuerle PA, Schulze- Osthoff K
Hydrogen peroxide as a potent activator of T lymphocyte functions.
European Journal of Immunology. 1995 Jan ; 25 (1) : 1596 165.

H₂O₂ agit comme également un messenger intracellulaire dans les lymphocytes activés :

Reth M
Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation.
Nat Immunol. 2002 Dec ; 3 (12): 1129 – 34.

Les enzymes du cytochrome P450 ont une activité distincte dans la production d'hydrogène peroxyde et de grandes quantités sont présentes dans les microsomes du foie.

Parmi ces enzymes, les plus actifs sont CYP1A1 et CYP3A4. L'*Artemisia annua* est inductrice du CYP3A4 conduisant à l'accélération de son propre métabolisme et de celui d'autres xénobiotiques.

Vladimir Mishin Diane E.Heck , Debra Laskin and Jeffrey D Laskin
Human recombinant cytochrome P450 enzymes display distinct hydrogen peroxide generating activities during substrate independent NADPH oxidase reactions
Toxicological Sciences. 2014 Oct; 141(2): 344-52

Scopolétine

La scopolétine est en grande quantité dans l'*Artemisia annua* est un puissant antioxydant et un scavenger du peroxyde d'hydrogène.

La scopolétine, outre son pouvoir antioxydant majeur, a un effet anti-inflammatoire via son activité inhibitrice des prostaglandines E 2 (PGE2) et elle inhibe fortement la production de iNO synthase.

L'*Artemisia annua* est également riche en vitamine E et en zinc et en Potassium, trois autres antioxydants majeurs.

Sugunya, Saranya Auparakkitanonand Prapon Willairat
Synergism and antimalarial antibiotics with hydrogen peroxide in inhibiting Plasmodium Falciparum growth in culture.
Southeast Asian J Prop Med Public Health, 2014, 45, 165.

XYao, ZDing, Y Xia, Y Dai
Inhibition of monosodium urate crystal induced inflammation by Scopoletin
Internal Immunopharmacology, 2012, 14, 454-462.

Polyphénols

L'*Artemisia annua* est riche en polyphénols qui génèrent des peroxydes d'hydrogène. Par ailleurs les polyphénols sont connus pour leur activité anti-agrégante plaquettaire. Ils pourraient inhiber la formation des microthromboses et stabiliser le taux des plaquettes au cours de l'évolution sévère de la maladie.

Iqbal Hussain, Farhat ali Khan, Muneeb Ur, Muhammad Muneeb ur Rehman
Khattak

**Evaluation of Inorganic Profile of Selected Medicinal Plants
of Khyber Pakhtunkhwa Pakistan**

World Applied Sciences Journal 12(9):1464-1468 · September 2011

Christian Neu

Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales

Thèse Sciences pharmaceutiques 2011, HAL 01731807

Polysaccharides

Chez la souris, les polysaccharides, extraits de l'*Artemisia annua*, utilisés comme adjuvants du vaccin de l'hépatite C, augmentent la sécrétion de l'interféron gamma et de l'interleukine 4. L'interféron gamma est une cytokine TH1 et l'Interleukine 4 est une cytokine TH2. La sécrétion d'IFN gamma est supérieure à celle de l'Interleukine 4, ce qui suggère que dans ce cas, l'*Artemisia annua* est plus efficace pour induire une réponse immune cellulaire.

Cependant la sécrétion d'IFN gamma pourrait aussi directement faciliter la différenciation des cellules B et, entre-temps, stimuler leur sécrétion d'anticorps et ainsi potentialiser la réponse immunitaire humorale.

Bao LD, Ren XH, Ma RL, Wang Y, Yuan HW, Lv HJ

**Efficacy of *Artemisia annua* polysaccharides as an adjuvant
to hepatitis C vaccination**

Genetics and molecular research 1' (2): 4957- 4965 (2015)

Le microbiote intestinal de l'hôte infesté intervient aussi dans les défenses de l'organisme et sa composition pourrait constituer un facteur de risque dans les infections virales graves comme c'est le cas dans les infections parasitaires à *Plasmodium falciparum*.

Parmi les polysaccharides présents dans l'*Artemisia annua* se trouve l'Inuline, en quantité importante. Outre son rôle dans la stimulation directe des lymphocytes B, c'est un prébiotique, indigestible qui améliore l'effet probiotique de microorganismes tels que *Lactobacillus Rhamnosus* ou *Bifidobacterium Lactis* qui équilibrent le microbiote intestinal de l'hôte infecté.

Villarino NF, Gary R, Leclair, Joshua E, Denny, Sarah S et al.
Composition of the gut microbiota modulates the severity of Malaria
Proc Natl Acad Sci U.S.A. 2016, 13; 113(8): 2235-40.

Monika Roller, Gerhard Rechkemmer and, Bernhard Watzl
Prébiotique Inulin Enriched with oligofructose in combination with the probiotics Lactobacillus Rhamnosus and Bifidobacterium lactis modulates intestinal immune function in rats
Nutritional Immunology- Research Communication 2004, 153-156.

Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH
Selective stimulation of bifidobacteria in a human colon by oligofructose and inulin
Gastroenterology. 1995 Apr ; 108(4): 975-82.

Triterpènes

Les triterpènes contenus dans la plante interfèrent avec les plaquettes et ont une activité antiagrégante plaquettaire. Les extraits de plantes d'*Artemisia annua* augmentent et stabilisent le taux de plaquettes au cours du paludisme et augmentent la survie des patients. Ce sont les Pentacycliques triterpènes de la plante qui sont impliqués dans ce phénomène. Dans une étude menée au Brésil, les patients traités par la tisane d'*Artemisia annua* ont des temps de saignement plus courts que ceux traités par Coartem (artémisinine). Et ceux-ci avaient un taux de plaquettes plus bas que ceux du groupe traité par la tisane d'*Artemisia annua*.

Pierre Lutgen & Jérôme Munyangi
Platelets, eryptosis, amiodarone aspirin, Artemisia
Pharmacy and pharmacology International Journal 2018 (6) : 377-381

Christian Neu
Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales
Sciences pharmaceutiques 2011, HAL 01731807

II.3 Études de biomolécules : les minéraux contenus dans la plante

Sélénium

Le sélénium disponible dans la plante, participe à la régulation des cytokines (régulation à la baisse de l'interleukine 8) et l'augmentation des CD4 lors des infections virales aiguës ou chroniques.

Les plantes de la famille des Artemisia accumulent beaucoup de minéraux, dont le Sélénium. Des concentrations de Sélénium dix fois supérieures à celles d'autres fruits et les légumes y sont retrouvées.

Thelma F. Harms

**Summary statistics for selenium in vegetation
from Us Geological Survey data
1999 Bulletin 2117.**

Le Sélénium est retrouvé en quantité importante dans les tissus immuns tels que ceux du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques.

La baisse du taux des CD4 est un marqueur du Syndrome de l'Immuno-Déficience Humaine. Les rétrovirus tel que le HIV abaissent le taux de Sélénium de leur hôte et réduisent le niveau du Gluthation. Cela entraîne une réduction du nombre de CD4. Chez des souris supplémentées en Sélénium pendant 8 semaines, il apparait une augmentation du nombre de CD4 qui est proportionnelle à la dose de sélénium reçue dans leur régime.

La supplémentation en Sélénium régule la production d'Interleukine 2 conduisant à la prolifération de cellules lymphocytaires NK. La supplémentation en Sélénium régule à la baisse l'hyper production d'interleukine 8 présente lors de l'inflammation.

Baum MK, Miguez – Burbano MJ, Campa A, Shor – Posner G
**Selenium and interleukins in persons infected with human
immunodeficiency virus type 1**
J Infect Di. 2000 Sep; 182 Supplem.

Le rôle du Sélénium dans l'évolution des pathologies virales et leur progression ou non selon sa concentration est décrite dans :

Paweł Zagrodzki

Selenium and the Immune System

Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej
(Advances in Hygiene and Experimental Medicine) 58:140-9 · April 2004

John R. Arthur, Roderick C. McKenzie, Geoffrey J. Beckett

**Immunity Enhanced by Trace Elements :
Selenium in the Immune System**

The Journal of Nutrition, Volume 133, Issue 5, May 2003, Pages 1457S–1459S

Peter R. Hoffmann and Marla J. Berry

The influence of selenium on immune responses

Molecular Nutrition & Food Research, 2008 Nov; 52(11): 1273–1280.

En Chine, les fièvres hémorragiques à Hanta virus sont associées à des carences en Sélénium. L'apport de Sélénium conduit à la diminution de la réplication virale.

Li- QunFang, Marco Goeijenbier, Shu-Quing Zuo,

**The Association between Hantavirus Infection and Selenium Deficiency
in Mainland China**

Viruses, 2015, 7, 333-351.

Gallium

Présent dans la plante, le gallium participe à la régulation des cytokines : régulation à la baisse de l'interleukine 6 et du TNF alpha et des cytokines de l'inflammation.

Le gallium s'accumule dans les lésions inflammatoires. L'indice de perméabilité des tissus inflammatoires est plus élevé que dans les tissus sains. Le gallium reste dans ces tissus en se liant à l'acide mucopolysaccharide présent également dans ces tissus inflammatoires. La surproduction de TNF est l'un des mécanismes majeurs responsables de l'apparition de fièvre dans les infections. Les nitrates de gallium inhibent la production de médiateurs de l'inflammation tel que l'Interleukine 6, le TNF alpha.

Min-fu Tsan,

Mechanism of Gallium-67 accumulation in inflammatory lesions

The journal Of Nuclear Medicine, 26, 88-92. 1985.

Les nitrates de gallium sont très efficaces pour diminuer voire supprimer les douleurs articulaires.

George Eby

Elimination of arthritis pain and inflammation for over 2 years with a single 90 minutes, topical 14% gallium nitrates treatment : case reports and review of actions of gallium III.

Medical Hypotheses, volume 65, issue 6 (2005) 11-15.

Les nitrates de gallium sont également prescrits dans le lupus érythémateux et les douleurs articulaires chroniques.

Zinc

Artemisia annua est un des trois végétaux les plus riches en zinc. Elle est considérée comme un super accumulateur de zinc. Le zinc intervient dans tout le système immunitaire.

Il a un rôle pivot dans la résistance de l'hôte aux infections virales, fongiques et bactériennes. Le zinc fonctionne aussi comme un anti oxydant. Il protège la cellule contre les dommages des radicaux libres d'oxygène générés lors de l'activation immunitaire.

L'homme n'a aucune réserve de zinc en conséquence un apport quotidien de zinc est nécessaire et une supplémentation aide à vaincre les infections virales graves. Une carence ou l'absence d'apport en zinc nuit fortement au système immunitaire, en particulier en ce qui concerne la défense adaptative des lymphocytes T. Cela conduit à une réduction du nombre des cellules CD4 et des cellules T, une diminution du ratio des cellules T helpers de type 1 et 2 avec une diminution de la production des cellules T helpers de type 1 et une altération de la défense immunitaire issue de ces cellules.

Les perturbations de l'homéostasie du zinc entraînent une augmentation du risque d'infection et les suppléments en zinc restaurent les fonctions immunitaires. L'évolution des pathologies virales peut être ainsi influencée par les apports en zinc. Les lymphocytes T helpers de type 1 stimulent les macrophages qui phagocytent les pathogènes agresseurs.

Un ratio élevé de CD4/CD8 indique une meilleure activité immunitaire. Le Zinc stimule ainsi le système immunitaire en augmentant le nombre de CD4.

Hönscheid A, Rink L, Haase H.

**T- Lymphocytes : a target for stimulatory
and inhibitory effects of zinc ions.**

Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets
2009 Jun ; 9(2) : 132-44 Review.

Dans les tuberculoses pulmonaires, une étude menée à Mexico a montré que la disparition plus précoce du bacille des crachats était associée à l'amélioration de l'apport en zinc qui était lié à une meilleure réponse des lymphocytes helpers de type 1.

Dans cette étude clinique, cette thérapie adjuvante raccourcissait le temps de contagion des patients tuberculeux.

Armijos RXI, Weigel MM, Chacon R, Flores L, Campos A,

Adjunctive micronutrient supplementation for pulmonary tuberculosis

Salud Publica Mex 2010 May – June ; 52 (3) : 185 – 189.

La supplémentation en zinc améliore la réponse immunitaire cellulaire en augmentant les CD4 et le ratio des CD4/CD8 comme cela a été trouvé dans une étude randomisée chez 76 enfants en Inde.

Une telle supplémentation pourrait avoir un impact sur la morbidité des diarrhées chez les enfants.

Sazawal S. Bentley M. Black RE. Dhinga P, Georges S, Bhan MK,

**Effect of Zinc supplementation on observed activity in low
socioeconomic Indian Preschool children.**

Pediatrics, 1996 Dec; 98 (6 Pt 1) : 1132-7.

La Papaïne-like Protéases (I PLP) du coronavirus est une nouvelle deubiquitinase. C'est un antagoniste de l'Interféron et elle inhibe ainsi la réponse immunitaire innée de l'hôte. De fortes doses de Zinc inhibent cette protéase.

Manisha Prajapa, Phulen Sarma and Bikash Medhi

Drug Targets for coronavirus: A systematic review

Indian Journal of Pharmacology, 2020 DOI; 10.4103/ijp.IJP_115 120

Baez-Santos YM, Barraza SJ, Wilson MW, Agius MP, Mielech AM, Davis NM et al
Xray structural and biological evaluation of a series of potent and highly selective inhibitors of human coronavirus Papaine like protease.

Journal of Medicinal Chemistry. 2014; 57: 2393 – 2412

Gosh Ak, Takayama J, Rao KV, Ratia K, Chaudhuri R, Mulhearn DC, et al,
Severe acute respiratory syndrome coronavirus papaine like novel protease inhibitors : Design, synthesis, protein ligand X Ray , structure and biological evaluation.

Journal of Medicinal Chemistry. 2010; 53 : 4968-79

Zinc et acides aminés

Artemisia annua est riche en zinc et en arginine. L'arginine forme facilement un complexe Zinc-Arginine et cela dans une large gamme de concentrations.

Emilio Bottari, Maria Rosa Festa, Lorella Gentile

An Investigation on the Equilibria between Arginine and Iron (II) and Iron(III)

Journal of Medicinal Chemistry. Eng. Data Feb.2013, 58, 3, 718-723

L'arginine est présente en grande quantité dans l'*Artemisia annua*, ainsi que la plupart des Acides aminés essentiels. L'arginine produit le NO grâce à la iNO synthase. Elle améliore et participe à la régulation des défenses immunitaires innées de l'organisme.

Virginie Mieulet et Richard F. Lamb

Arginine et réponse immunitaire innée.

Au-delà de la production de monoxyde d'azote

Médecine/sciences (Paris) 2011 ; 27 :461-463

La proline régule à la baisse Les CD4 dans les infections virales. Beaucoup de virus ont des domaines riches en proline. (Virus Herpes, Hépatique, Influenzae).

Le Zinc joue un rôle clé dans le métabolisme des acides aminés. Il se lie à l'enzyme inhibitrice de la Monoxyde d'Azote Synthétase (iNO S) et inhibe la production de NO.

Le Zinc inhibe le transport de la Proline vers les cellules. Il agit en interaction avec d'autres acides aminés :

Cortese- Krott MM, KulatkovL, Oplander C.

Zinc regulates iNOS-derived nitric oxide formation in endothelial cells.

Redox Biology. 2014 JUL 16 ; 2: 945-54

Potassium et saponines

La concentration de potassium est très élevée dans l'*Artemisia annua* ce qui pourrait expliquer ses propriétés antioxydantes. L'*Artemisia annua* ne contient que des traces de sodium.

Les saponines stimulent la biodisponibilité de la plante et activent les canaux calcium dépendants cellulaires.

Iqbal Hussain

Evaluation of inorganic profile of selected medicinal plants of Kyber Pajhtunkhwa Pakistan

World Applied Sciences Journal, SC J 12(9) / 1464-1468 (2011)

H. Oberleithner. C callier. Hede Wardena

Potassium softens vascular endothelium and increase nitric oxide release

PNAS 2009 106,8, 2829-2834.

Mc Manus OB, Harris GH, Giancigiacomo KM et al.

An activator of calcium-dependent potassium channels isolated from medicinal herb

Biochemistry, volume 32, issue 24, 6128-33 (1993)

Les adjuvants utilisant les saponines stimulent l'immunité cellulaire en vue d'améliorer la production d'anticorps, même avec de petites doses :

Zahid Iqbal Rajput; Song-hua Hu; Chen-wen Xiao; Abdullah G. Arijio

Adjuvant effects of saponins on animal immune responses

Journal of Zhejiang University SCIENCE B, volume 8, issue 3, 153-61, March 2007

Conclusion

Dans l'infection au Coronavirus (COVID-19), l'immunité adaptative cellulaire est essentiellement mise à contribution, en particulier les lymphocytes CD8 et les CD4 qui stimulent les lymphocytes B responsables de la production d'anticorps dirigés contre le Coronavirus.

Le taux de CD4 /CD8 est effondré chez les patients infectés et l'abaissement du taux de CD4 pourrait être un facteur prédictif de gravité dans l'évolution de la maladie.

Par ailleurs, il existe un cyclone cytokinique chez ces patients, responsable de l'emballement de la réponse inflammatoire et de l'aggravation clinique secondaire majeure. L'augmentation de l'Interleukine 10 et du TNF alpha réduit le nombre de CD4 et provoque un épuisement fonctionnel des cellules de l'immunité, induisant, sur leur site d'action (foie, endothélium vasculaire) un emballement de la production et de l'action des protéines de l'inflammation à l'origine de l'aggravation secondaire des patients COVID-19.

L'*Artemisia annua* a une activité antiparasitaire connue, mais également une activité antivirale (anti HSV1, POLIOVIRUS, VSR, anti-virus de l'hépatite C, virus de la dengue de type 2, hanta virus, Cytomégalo Virus humain) et anti VIH *in vitro* grâce aux Flavonoïdes, à la quercétine et aux acides dicaffeoyliquiniques qu'elle contient.

Ces molécules ont montré qu'elles inhibaient l'activité enzymatique du MERS-CoV/3 CLPro (MERSCoV/3 Chymotrypsin-like Protéase), enzyme également produite par le SARS-CoV2.

Les stérols, nombreux dans la plante, interfèrent avec la synthèse de la membrane virale. Par ailleurs les Saponines de la plante stimulent la biodisponibilité de l'Artémisinine, l'immunité cellulaire et améliorent la production d'anticorps. Les polyphénols contenus dans l'*Artemisia annua* génèrent du peroxyde d'hydrogène, un super-oxydant mais la plante contient aussi de la scopolétine, de la vitamine E et d'autres super-antioxydants qui interviennent à différentes étapes pour lutter contre le pathogène et renforcer les défenses de l'hôte.

Les polysaccharides de l'*Artemisia annua* augmentent la sécrétion de l'Interféron gamma et de l'Interleukine 4 qui agissent en augmentant le taux de CD4 et de CD8. La DihydroArtémisinine, diminue la production de cytokines pro-inflammatoires et augmente la quantité de lymphocytes T CD8.

Les triterpènes et les polyphénols présents en quantités sont des antiagrégants plaquettaires, ce qui pourrait être intéressant chez les patients pour prévenir l'apparition des microthromboses décrites dans l'évolution du COVID 19.

La concentration de zinc dans la plante est majeure, l'*Artemisia annua* est un accumulateur de ce minéral. L'homme n'a aucune réserve en zinc. En période d'infection virale, l'apport de zinc est indispensable pour stimuler les défenses immunitaires adaptatives, celles qui sont épuisées par le Coronavirus. Le zinc augmente le taux de CD4 et les lymphocytes T helpers de type 1. A forte dose, il inhibe une enzyme du SARS-CoV-2, la Papaine-like protéase et améliore la production de l'Interféron alpha impliqué dans l'immunité innée. Le zinc fonctionne aussi comme un anti-oxydant. Il protège la cellule contre les dommages des radicaux libres d'oxygène générés lors de l'emballement de la réaction inflammatoire. Enfin, le zinc intervient dans le métabolisme de la proline en inhibant son transport intracellulaire et la régulation à la baisse des CD4 provoquée par cet acide aminé. Le zinc inhibe la production de monoxyde d'azote.

Un autre minéral, le gallium, est connu pour réguler à la baisse la production de l'Interleukine 6, du TNF alpha et d'autres cytokines présentes dans la réaction inflammatoire. Il est présent dans l'*Artemisia annua*

Pour terminer, la concentration en sélénium, non négligeable, de la plante, pourrait abaisser le taux d'interleukine 8, réguler la concentration d'interleukine 2 et stimuler la production de lymphocyte CD4.

La plante est *in fine* riche en Vitamine A et E dont l'une, en supplémentation, est reconnue pour réduire la morbidité et la mortalité dans les infections virales, VIH entre autres, et l'autre est un puissant antioxydant.

Notons également que la tisane d'*Artemisia annua* est pauvre en sodium, riche en potassium, contient tous les acides aminés essentiels dont l'Arginine.

L'ensemble de ces biomolécules actives forme une polythérapie et la prise de l'*Artemisia annua* dans son totum pourrait améliorer d'une part l'immunité adaptative épuisée et d'autre part, moduler l'emballement de la réponse inflammatoire au cours de l'infection au COVID-19, comme cette plante en a déjà fait la preuve dans d'autres infections virales et parasitaires graves.