

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES A PROPOS DU SARS-COV-2

Réalisée par le Dr JM Morel

ELLE EST DESTINÉE EXCLUSIVEMENT AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Sommaire

ORIGINE DU SARS-COV-2	2
1. Analyse du génome du virus	
2. Le point sur la situation actuelle	
3. Cartographie des cas et statistiques, en temps réel	
SYMPTOMATOLOGIE DU COVID-19 (PROVOQUEE PAR LE SARS-COV-2)	3
1. Selon la DGS (22/03/2020)	
2. L'orage cytokinique ou tempête de cytokines (« cytokine storm » des anglosaxons)	
3. L'obésité pourrait constituer un facteur de risque de formes graves chez des jeunes	
4. COVID-19 et prise d'AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens)	
5. Les fumeurs seraient relativement protégés de l'infection et de ses complications	
6. L'Anses met en garde contre la consommation de compléments alimentaires à effet anti-inflammatoire pouvant perturber la réponse immunitaire	
6.1. Commentaires	
7. Intérêt du diagnostic précoce	
THERAPEUTIQUE ET ESSAIS EN COURS	9
1. Liste des essais thérapeutiques en cours dans le monde	
2. Chloroquine et hydroxychloroquine	
2.1. Surveillance d'éventuels effets indésirables	
3. Cartographie mondiale des pays où l'hydroxychloroquine (ou la chloroquine) est recommandée	
4. Repositionnement de médicaments	
4.1. Synergie hydroxychloroquine et zinc ?	
5. Deux études internationales en cours (Discovery et Solidarity)	
6. Étude HYCOVID	
7. Autres drogues antimalariques ayant des propriétés antivirales	
8. Sérothérapie par plasma de convalescents du COVID-19	
QUELLES SONT LES CIBLES DE TRAITEMENT IDENTIFIEES	17
1. Rôle des récepteurs ACE-2	
2. Que faire avec les traitements anti-hypertenseurs IEC et ARAII	
3. Action sur les protéases	
4. COVID-19 et vaccination BCG	
5. Études de métagénomique	

PLANTES ET MOLECULES NATURELLES CANDIDATS A LA PREVENTION OU AU TRAITEMENT DE COVID-19

19

1. Études de modélisation moléculaire
2. Exemple de molécules utiles : propriétés antivirales de la quercétine (flavonoïde)
3. Autres flavonoïdes et polyphénols
4. La Médecine Traditionnelle Chinoise explore sa pharmacopée
5. Madagascar fait de même avec sa propre pharmacopée
6. L'Inde explore sa Médecine Traditionnelle Ayurvédique
7. Autres (anthraquinones : émodyne, lactones sesquiterpéniques : alantolactone, saponosides triterpéniques : glycyrrhizine, alcaloïdes : lycorine)
8. Huiles essentielles (à largement compléter, explorer le mode d'action antiviral)
 - 8.1. Efficacité des citrals
 - 8.2. Propriétés intéressantes du 1,8-cinéole en prévention du Covid-19 (et peut-être de ses complications ?)
 - 8.3. Tropisme pulmonaire des monoterpènes alpha-pinène et bêta-pinène
 - 8.4. Le bêta-caryophyllène

QUELQUES PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES EN PHYTO-AROMATHERAPIE

32

1. À propos de l'armoise chinoise *Artemisia annua*, complément à la monographie WikiPhyto

ATTENTION, TOUTES LES PROPOSITIONS PRÉCÉDENTES NE SONT QUE THÉORIQUES, ET SONT DESTINÉES À LA RÉFLEXION DES PROFESSIONNELS, NOUS DÉCONSEILLONS FORMELLEMENT L'AUTOMÉDICATION

ORIGINE DU SARS-COV-2

1. Analyse du génome du virus

Un nouveau coronavirus vraisemblablement issu d'un mécanisme de recombinaison entre un virus hébergé par une chauve-souris et un autre non encore identifié (le rôle du pangolin comme hôte-intermédiaire a été suspecté), aboutissant à un virus potentiellement capable d'infecter une nouvelle espèce hôte (l'homme). Dans cette hypothèse, le coronavirus SARS-CoV-2 posséderait donc un ARN chimérique formé à partir de deux fragments d'origine différente.

> [The conversation](#)

Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13 ;7(1) :11. Doi : 10.1186/s40779-020-00240-0. PMID 32169119

2. Le point sur la situation actuelle. Virologie, épidémiologie, pathogénie

Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W., Duan G., Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19, *Viruses* 2020, 12, 372.
<https://www.mdpi.com/1999-4915/12/4/372> (texte intégral)

Informations actualisées de Santé Publique France :

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde>

Revue de littérature mondiale d'articles acceptés de l'INSERM :

https://reacting.inserm.fr/wp-content/uploads/2020/04/Literature_COVID2019_09-04-2020-min.pdf

Suivi des patients marseillais testés par l'IHU Méditerranée Infection, statistiques à extrapoler à la population générale (3 avril 2020)

Sur plus de 20 000 Marseillais testés, 16,6% sont positifs au SARS-CoV-2

<https://www.mediterranee-infection.com/point-sur-lepidemie-de-covid-19-a-marseille/>

3. Cartographie des cas et statistiques, en temps réel dans le monde, pays par pays :

<https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

En France :

<https://mapthenews.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/5df19abcf8714bc590a3b143e14a548c>

SYMPTOMATOLOGIE DU COVID-19 (PROVOQUEE PAR LE SARS-COV-2)

1. Selon la DGS (22/03/2020)

« Les signes cliniques les plus fréquents du Covid-19 sont ceux d'une infection respiratoire aiguë, allant de formes pauci-symptomatiques ou évoquant une pneumonie, sans ou avec signes de gravité (syndrome de détresse respiratoire aiguë, voire défaillance multi-viscérale). Toutefois des formes avec symptomatologie digestive, état confusionnel, initialement non fébriles sont souvent au premier plan chez les personnes âgées.

Symptomatologie atypique du Covid-19 chez les sujets âgés, indépendamment des signes respiratoires plus classiques, se traduisant par des signes digestifs (notamment diarrhée), un état confusionnel ou des chutes, une fébricule avec variations de température entre hyper et hypothermie.

Recrudescence d'anosmie brutale sans obstruction nasale, parfois isolée qui pourrait être en relation avec le Covid-19. Toujours chercher ce symptôme devant un patient suspect de

Covid-19 ; en présence d'une anosmie sans obstruction nasale et avec une agueusie, le diagnostic de Covid-19 est à considérer comme vraisemblable et ces patients doivent être de facto isolés. »

Selon d'autres sources :

Outre la fièvre et la toux, la dyspnée qui nécessite un suivi, on trouve en associations variables : hyperesthésies, douleurs articulaires, impressions de bouffées de chaleur sans fièvre, asthénie intense avec contractures musculaires, signes digestifs (diarrhées, douleurs abdominales en barre).

A propos de l'anosmie et des troubles de l'olfaction (étude multicentrique du 6 avril 2020) : Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R. *et al.*, Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study, *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

Auto-test du Gouvernement français à effectuer avant téléconsultation : <https://maladiecoronavirus.fr>

Risque d'aggravation brutale entre J7 et J10 en raison d'un orage cytokinique avec détresse respiratoire => hospitalisation, scanner thoracique (aspect en "verre dépoli" pathognomonique, qui peut être observé sur des patients peu symptomatiques), signes radiologiques maximaux à J10, réanimation prolongée qui engorge les services hospitaliers concernés. Il faut préconiser un maintien de l'isolement pendant deux semaines après la guérison clinique.

« Chez certains patients, la COVID-19 semble déclencher un syndrome de libération des cytokines, ou orage cytokinique, qui pourrait être à la racine de nombreuses complications sévères. Chez ces malades, des taux sanguins élevés d'interleukines 6, 2, 7 et 10, de G-CSF, de TNF alpha et de protéines induites par l'interféron gamma ont été observés. »

« Chez certains patients, sous l'action des virus, on observe une prolifération importante de lymphocytes T et de monocytes inflammatoires sécrétant des quantités considérables d'interleukines, de GM-CSF et de G-CSF, de TNF alpha, etc. Dans le choc cytokinique, la production de cytokines est à la fois excessive et auto-entretenu » (source : Vidal News du 26/03/2020).

2. L'orage cytokinique ou tempête de cytokines (« cytokine storm » des anglosaxons)

La "tempête de cytokines" est une perturbation de la chronologie dans la signalisation des cytokines, et constitue l'aggravation principale (certains auteurs la nomment « lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire ») :

Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG., Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012 Mar; 76(1): 16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11. PMID 22390970

L'élévation du taux sérique d'IL-6 serait un bon marqueur de l'évolution péjorative du COVID-19 :

Zhang J.C., Zhang X., Wu G., Yi J., The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.01.20029769v1.full.pdf>

La pathogénie des cas mortels causés par le virus de la grippe pandémique H1N1 en 2009 a fait état de lésions alvéolaires diffuses étendues dans le parenchyme pulmonaire, avec des cytokines élevées dans les tissus pulmonaires : la protéine antagoniste des récepteurs de l'IL-1, l'IL-6, le TNF- α , l'IL-8, la protéine chémoattractante des monocytes, la protéine inflammatoire des macrophages 1- β et la protéine 10 inductible par l'interféron :

Gao R, Bhatnagar J, Blau DM, Greer P, Rollin DC, Denison AM, DeLeon-Carnes M, Shieh WJ, Sambhara S, Tumpey TM, Patel M, Liu L, Paddock C, Drew C, Shu Y, Katz JM, Zaki SR., Cytokine and chemokine profiles in lung tissues from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1): role of the host immune response in pathogenesis, *Am J Pathol.*, 2013 Oct; 183(4): 1258-1268. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.06.023. PMID 23938324

La recherche se concentre sur les inhibiteurs de l'IL-6, une cytokine qui pourrait être à l'origine du « cytokine storm », et les activateurs de l'expression d'IL-6 que sont l'IL-1 β et le TNF- α :

Chi Zhang, Zhao Wu, Jia-Wen Li, Hong Zhao, Gui-Qiang Wang, The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, 105954, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.

> Voir plus loin les molécules naturelles susceptibles de diminuer les cytokines inflammatoires

Prévenir la pneumonie du Covid-19 avec des anticytokines ?

Les antagonistes pharmacologiques des médiateurs de l'inflammation-infliximab, adalimumab (anti-tumor necrosis factor [TNF]) ou encore ustekinumab (anti-interleukin [IL]-12/IL-23) sont couramment utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes mais ils favorisent la réactivation de viroses anciennes (...) Paradoxalement, aucune flambée de cas de Covid-19 n'a été pour l'instant rapportée chez les patients traités par des « anticytokines ». Ce qui fait évoquer l'hypothèse d'une protection relative apportée par ces maladies ou leur traitement face à l'infection par le SARS-Cov-2. La pneumonie associée s'accompagne d'une activation des lymphocytes effecteurs T et d'une surproduction de cytokines pro-inflammatoires, tout particulièrement l'IL-6, avec l'IL-1, le TNF et l'interféron- γ .

Article du Journal International de Médecine, publié le 08/04/2020

Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R. *et al.*, Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study, *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

3. L'obésité pourrait constituer un facteur de risque de formes graves chez des patients jeunes

Une plus grande prévalence de cas d'obésité a été constatée chez les patients admis en services de soins intensifs au cours du Covid-19 :

Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M, Lille Intensive Care COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation, *Obesity (Silver Spring)*, 2020 Apr 9. doi: 10.1002/oby.22831. PMID 32271993

Jennifer Lighter, Michael Phillips, Sarah Hochman, Stephanie Sterling, Diane Johnson, Fritz Francois, Anna Stachel, Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa 415, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>

4. COVID-19 et prise d'AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens)

Une recommandation de l'ANSM datée du 18/04/2019 précise qu'il faut éviter les AINS tels que l'ibuprofène et le kétoprofène en cas de fièvre ou d'infection même bénigne (virale ou bactérienne), en raison d'un risque de complications infectieuses graves. « Il s'agit d'infections sévères de la peau et des tissus mous (dermohypodermes, fasciites nécrosantes,...), de sepsis, d'infections pleuro-pulmonaires (pneumonies compliquées d'abcès, de pleurésie), d'infections neurologiques (empyèmes, abcès cérébraux,...) ou ORL compliquées (cellulites, médiastinites,...), à l'origine d'hospitalisations, de séquelles voire de décès ».

Il ne semble donc pas que la prise d'AINS aggrave plus spécifiquement une infection à SARS-CoV2 (COVID-19) que d'autres infections :

Source : ANSM, <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information>

Selon le Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques des Hôpitaux Universitaires de Genève, « les AINS pourraient augmenter la sévérité des infections par trois mécanismes principaux:

- Un effet inhibiteur sur la fonction phagocytaire ;
- Une augmentation de la production des cytokines inflammatoires telles que TNF- α , IL-1, IL-6 ;
- Une inhibition de l'hydrolase à sérine (FAAH), responsable de la dégradation de l'anandamide, un des principaux médiateurs du système endocannabinoïde, dans la mesure où les endocannabinoïdes sont évoqués dans l'aggravation de l'infection bactérienne – notamment le sepsis » :

A. Lingenberg, L. Bovet, C. Samer, AINS et COVID-19 : évaluation pharmacologique. 27.03.2020, Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève (https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/ains_et_covid-19.pdf)

Mise au point de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique.
Anti-inflammatoires non-stéroïdiens et infection COVID-19 : <https://sfpt-fr.org/covid19>

5. Les fumeurs seraient relativement protégés de l'infection COVID-19 et de ses complications

Des études épidémiologiques révèlent que le tabagisme actif pourrait être un facteur de protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2 :

Miyara M, Tubach F, Martinez V, Panzini-Morelot C, Pernet J, Haroche J, Morawiec E, Gorochoy G, Caumes E, Hausfater P, Combes A, Similowski T, Amoura Z., Low incidence of daily active smokers in patients with symptomatic COVID19, *Qeios*, 2020.
<https://doi.org/10.32388/WPP19W.3>

Une hypothèse : le récepteur nicotinique de l'acétylcholine (nAChR) jouerait un rôle clé dans la physiopathologie de l'infection Covid-19 et pourrait représenter une cible pour la prévention et le contrôle de l'infection :

Jean-Pierre Changeux, Zahir Amoura, Felix Rey, Makoto Miyara, A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications, *Qeios* 1, Apr 21, 2020
<https://doi.org/10.32388/FXGQSB> / <https://www.qeios.com/read/FXGQSB>

6. L'ANSES met en garde contre la consommation de compléments alimentaires à effet anti-inflammatoire pouvant perturber la réponse immunitaire, le 17/04/2020

« Certaines plantes contenues dans les compléments alimentaires peuvent perturber les défenses naturelles de l'organisme en interférant notamment avec les mécanismes de défense inflammatoires utiles pour lutter contre les infections et, en particulier, contre le COVID-19. Les plantes visées par l'avis de l'ANSES sont : le saule, la reine des prés, l'harpagophytum, le curcuma, les échinacées, le bouleau, le peuplier, la réglisse... »

« Plusieurs plantes ont été identifiées comme présentant des effets contre-productifs dans la défense contre le coronavirus. Il s'agit des plantes contenant des dérivés de l'acide salicylique (analogues de l'aspirine), telles que le saule, la reine des prés, le bouleau, le peuplier, la verge d'or, les polygalas mais aussi des plantes contenant d'autres anti-inflammatoires végétaux, telles que l'harpagophytum, les échinacées, le curcuma, la griffe du chat (appelée aussi liane du Pérou), les plantes des genres *Boswellia* et *Commiphora* (connues pour leurs gommés-oléorésines appelées respectivement « encens » et « myrrhe »).

« Compte tenu de ces travaux d'expertise, l'Anses recommande : aux personnes consommant ces compléments alimentaires dans un but préventif de suspendre immédiatement la consommation de compléments alimentaires contenant ces plantes dès l'apparition des premiers symptômes du COVID-19 ; aux personnes consommant ces compléments alimentaires dans le contexte de pathologies inflammatoires chroniques de discuter impérativement avec leur médecin de la pertinence de poursuivre ou non leur consommation. »

<https://www.anses.fr/fr/content/l'anses-met-en-garde-contre-la-consommation-de-compléments-alimentaires-pouvant-perturber-la>

[Le document complet \(51 pages\) peut être téléchargé à cette adresse.](#)

L'ANSES s'est autosaisie de la problématique liée aux AINS dans le COVID-19, en extrapolant aux anti-inflammatoires végétaux, tout en reconnaissant d'ailleurs leurs propriétés sur ce plan. Il faut bien préciser qu'il ne s'agit que d'éviter la prise de certaines de ces plantes au début de la maladie, en appliquant un principe de précaution.

Commentaires

Le mode d'action d'un extrait de plantes n'est pas le même que celui d'une molécule isolée, et la teneur en un principe actif dans une synergie moléculaire est en général très faible en comparaison de celle d'un médicament monomoléculaire. Par exemple, si on prend l'hypothèse d'une teneur en dérivés salicylés de 3 à 4 % dans la reine des prés, sachant que 1 ml de salicylate de méthyle pur équivaut à 1,4 g d'acide acétylsalicylique, la quantité d'aspirine dans une tisane est très inférieure à celle correspondant à un dosage nourrisson... :

Poukens-Renwart P., Tits M., Wauters J. N., Angenot L., Densitometric evaluation of spiraeoside after derivatization in flowers of *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, (1992), 10(10), 1085-1088.

Un extrait de plante médicinale est un exemple typique de structure complexe en biologie. On découvre que les complexes moléculaires végétaux agissent en réseau, ainsi les anti-inflammatoires végétaux contenant des dérivés salicylés induiraient une activation simultanée de cytokines pro- et anti-inflammatoires, ce qui pourrait moduler la réactivité immunologique cellulaire :

Ulrich-Merzenich G, Hartbrod F, Kelber O, Müller J, Koptina A, Zeitler H. Salicylate-based phytopharmaceuticals induce adaptive cytokine and chemokine network responses in human fibroblast cultures, *Phytomedicine*, 2017 Oct 15; 34: 202-211. doi: 10.1016/j.phymed.2017.08.002. PMID 28899503

L'approche multicible semble être plus prometteuse que celle privilégiant une cible unique, en modulant par exemple les réseaux complexes de cytokines pro-inflammatoires :

H. Wagner, H.D. Allesscher (Eds.), Multitarget Therapy - the Future of Treatment for More than Just Functional Dyspepsia, *Phytomedicine*, vol 13 (2006), pp. 122-129

L'introduction des technologies « -omiques » ouvre de nouvelles perspectives pour rationaliser la compréhension des effets des phytocomplexes en médecine, qui sont parfaitement adaptés à la prévention, au traitement des maladies multifactorielles et à l'individualisation de la thérapeutique. Soigner un individu n'est pas que rechercher une molécule qui se fixe sur un récepteur.

G. Ulrich-Merzenich, D. Panek, H. Zeitler, H. Wagner, H. Vetter., New perspectives for synergy research with the "omic"-technologies, *Phytomedicine*, Volume 16, Issues 6–7, 2009, Pages 495-508, <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.04.001>.

L'approche novatrice de la « méta-omique », utilisant des modélisations informatiques et les méthodes du « big data », permet d'appréhender dans leur globalité des systèmes biologiques complexes et dynamiques. La phytogénomique, la transcriptomique, la protéomique, jusqu'à la métabolomique, permettent de comprendre de mieux en mieux les effets de mélanges complexes de molécules et leurs propriétés cohérentes d'adaptation à une situation pathologique spécifique :

Gertsch, J. (2011) Botanical drugs, synergy, and network pharmacology: forth and back to intelligent mixtures, *Planta medica*, 77(11), 1086-1098.

C'est toute la problématique du « totum » qui est en question. Tous les phytothérapeutes mettent en avant cette supériorité des extraits végétaux totaux fonctionnant en synergie, avec un excellent rapport efficacité/tolérance :

Wagner H, Ulrich-Merzenich G., Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals, *Phytomedicine*, 2009 Mar; 16 (2-3): 97-110. doi: 10.1016/j.phymed.2008.12.018. PMID 19211237

7. L'ANSES recommande des précautions avec les diffusions d'huiles essentielles par voie atmosphérique, le 28/04/2020

Sprays et diffuseurs à base d'huiles essentielles : l'Anses appelle à la vigilance
[https://www.anses.fr/fr/content/sprays-et-diffuseurs-à-base-d'huiles-essentielle-l-anses-appelle-à-la-vigilance-0](https://www.anses.fr/fr/content/sprays-et-diffuseurs-à-base-d-huiles-essentielle-l-anses-appelle-à-la-vigilance-0)

Réponse du Consortium HE (Comité Interprofessionnel des Huiles Essentielles Françaises)
<http://www.consortium-he.org/2020/04/27/covid-19-et-huiles-essentielle/>

8. Intérêt du diagnostic précoce

Le diagnostic précoce de COVID-19 est essentiel pour pouvoir isoler les cas confirmés et empêcher une chaîne de contamination interhumaine :

Amrane S, Tissot-Dupont H, Doudier B, Eldin C, Hocquart M, Mailhe M, Dudouet P, Ormières E, Ailhaud L, Parola P, Lagier JC, Brouqui P, Zandotti C, Ninove L, Luciani L, Boschi C, La Scola B, Raoult D, Million M, Colson P, Gautret P., Rapid viral diagnosis and ambulatory management of suspected COVID-19 cases presenting at the infectious diseases referral hospital in Marseille, France, - January 31st to March 1st, 2020: A respiratory virus snapshot, *Travel Med Infect Dis.*, 2020 Mar 20:101632. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101632. PMID 32205269

THERAPEUTIQUE ET ESSAIS EN COURS

En privilégiant les produits utilisables en ambulatoire et en « première barrière défensive », par les médecins généralistes, qui n'ont pas été sollicités lors de cette pandémie dans la plupart des pays industrialisés.

1. Liste des essais thérapeutiques en cours dans le monde

Use of Approved Therapies for Treatment of n-CoViD-19 Disease :
https://docs.google.com/document/d/12q8ynuyLij_qC-VOgvK5DCkQPjGwXpcDu6yXDCyNFVY/edit#heading=h.wv0njz975xqw

US National Library of Medicine ClinicalTrials.gov
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>

J.M. Sanders, M.L. Monogue, T.Z. Jodlowski, J.B. Cutrell *et al.*, Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review, *JAMA*, Published online April 13, 2020.
doi:10.1001/jama.2020.6019

2. Chloroquine et hydroxychloroquine

Plusieurs essais cliniques sont en cours pour ces molécules antipaludiques (qui alcalinisent le phagolysosome, un pH acide étant nécessaire pour la fusion virale, ont des effets immunomodulateurs en supprimant la production et la libération de TNF- α et d'IL-6, et des effets d'inhibition de l'autophagie, qui diminuent l'infection et la réplication virales). Les effets secondaires sont déjà bien connus (mais très limités, rétinopathies maculaires, pb cardiaques, pour des traitements prolongés) en raison de leur usage en prophylaxie et traitement du paludisme depuis un demi-siècle. Il n'existe pas encore à ce jour de consensus pour une large utilisation dans l'infection à SARS-CoV 2, mais il y a bcp d'arguments en faveur du repositionnement de ces médicaments :

Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 :
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300820>

Golden EB, Cho HY, Hofman FM, Louie SG, Schönthal AH, Chen TC., Quinoline-based antimalarial drugs: a novel class of autophagy inhibitors, *Neurosurg Focus*, 2020 Mar; 38(3): E12. doi: 10.3171/2014.12.FOCUS14748. PMID 25727221

Posologies proposées : 500 mg x 2 par jour pour la chloroquine ou 200 mg x 3 par jour pour l'hydroxychloroquine pendant 10 jours, soit :
NIVAQUINE 100 mg (chloroquine) cp sécable 4,55 euros les 100 comprimés à 100 mg. Demi-vie d'élimination longue : 10 à 30 jours
PLAQUENIL 200 mg (hydroxychloroquine) cp pellic, 4,17 euros les 30 comprimés. Demi-vie d'élimination : 1 à 2 mois.

Il serait utile d'associer hydroxychloroquine et azithromycine pour le Pr Didier RAOULT de l'IHU Méditerranée Infection de Marseille. L'azithromycine éviterait les surinfections mais elle a une activité antivirale propre (elle a montré une efficacité sur le virus Zika).

Posologie : Azithromycine 500 mg le premier jour, 250 mg par jour les 4 jours suivants.

Retallack H., Di Lullo E., Arias C., Knopp K.A., Laurie M.T., Sandoval-Espinosa C., Pollen A. A. (2016) Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(50), 14408-14413.

Bosseboeuf E., Aubry M., Nhan T., Pina J., Rolain J., Raoult D., Musso D. (2018) Azithromycin Inhibits the Replication of Zika Virus, *Journal of Antivirals & Antiretrovirals*, 10. 10.4172/1948-5964.1000173.v

Qui est Didier RAOULT : l'expert des maladies transmissibles le mieux noté dans le monde <http://www.expertscape.com/ex/communicable+diseases>

Il défend l'idée que les vieux médicaments font partie de notre patrimoine médical, même s'ils ne rapportent plus à l'industrie (thème cher aux phytothérapeutes).

Raoult D., Hsueh P.R., Stefani S., Rolain J.M. (2020) Covid-19 Therapeutic and prevention, [*International Journal of Antimicrobial Agents*](#), vol 55, n°4, 105937.

L'hydroxychloroquine s'est avérée plus puissante que la chloroquine pour inhiber le SRAS-CoV-2 *in vitro* :

Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D., 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. PMID 32150618

Nouveau mécanisme d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine par modélisation moléculaire et structurelle (avril 2020) : inhibition de la liaison avec les acides saliques et les gangliosides, ce qui diminue la liaison de la protéine virale S avec le récepteur ACE-2 et les radeaux lipidiques :

Fantini J, Scala CD, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection, *Int J Antimicrob Agents*, 2020 Apr 3: 105960. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.

Surveillance d'éventuels effets indésirables

Effets indésirables cardiaques connus de l'hydroxychloroquine avec allongement de l'intervalle QT, surtout en cas de co-administration avec d'autres agents, tels que l'azithromycine (surveiller la kaliémie et l'ECG) :

Fihn SD, Perencevich E, Bradley SM., Caution Needed on the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019, [*JAMA Netw Open*](#), 2020;3 (4.23): e209035. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.9035

3. Cartographie mondiale des pays où l'hydroxychloroquine (ou la chloroquine) est recommandée

<https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-pays-ou-lhydroxychloroquine-est-recommandee/>

4. Repositionnement de médicaments

Selon des chercheurs chinois, « le repositionnement de médicaments peut être la seule solution pour répondre rapidement à une épidémie de maladies infectieuses émergentes ». Cette équipe a analysé toutes les protéines codées par les gènes du SRAS-CoV-2 et prédit leurs structures, ils ont effectué un criblage de ligands virtuels à partir de bibliothèques de médicaments et de produits naturels. Les cibles ont été la protéase de type 3-chymotrypsine (3CLpro), la protéine de surface Spike, l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp) et la protéase de type papaine (PLpro) :

Canrong Wu, Yang Liu, Yueying Yang, Peng Zhang, Wu Zhong, Yali Wang, Qiqi Wang, Yang Xu, Mingxue Li, Xingzhou Li, Mengzhu Zheng, Lixia Chen, Hua Li., Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>.

Repositionnement de médicaments : étude en pré-print sur le dépistage virtuel assisté par ordinateur d'inhibiteurs de la protéase du SRAS-CoV-2. :

Seo S, Park JW, An D, *et al.*, Supercomputer-aided Drug Repositioning at Scale: Virtual Screening for SARS-CoV-2 Protease Inhibitor, *ChemRxiv*; 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.12101457.v1.

[Étude de Didier RAOULT publiée sur \(hydroxychloroquine et azithromycine – Covid-19\)](#)

Autres publications récentes :

Christian A. Devaux, Jean-Marc Rolain, Philippe Colson, Didier Raoult, New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19 ?, *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>

[Andreani J. *et al.*, In vitro testing of Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect](#)

Synergie hydroxychloroquine et zinc ?

Le Zn (2+) inhibe *in vitro* l'activité des polymérase de certains virus à ARN comme le SARS-CoV et pourrait entraver efficacement sa réplication, les transporteurs de zinc pourraient avoir un intérêt complémentaire :

te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ, Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture, *PLoS Pathog.*, 2010 Nov 4; 6(11): e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176. PMID 21079686

Le zinc interfèrerait lui-même avec l'activité de l'ARN polymérase. L'hydroxychloroquine fonctionnant comme un ionophore de zinc, leur association aurait ainsi un intérêt surtout chez les patients âgés, diabétiques, atteints de maladies cardiovasculaires et pulmonaires chroniques :

Scholz M., Derwand R., Does Zinc Supplementation Enhance the Clinical Efficacy of Chloroquine/Hydroxychloroquine to Win Today's Battle Against COVID-19 ?, Preprints 2020, 2020040124 (doi: 10.20944/preprints202004.0124.v1).

5. Deux études internationales en cours (Discovery et Solidarity)

Infos VIDAL :

https://www.vidal.fr/actualites/24532/covid_19_un_essai_europeen_et_un_essai_mondial_pour_evaluer_plusieurs_strategies_therapeutiques/

Énormes intérêts financiers en jeu ! Discovery va évaluer divers médicaments en quatre bras : remdésivir, lopinavir/ritonavir, seul ou avec interféron bêta, hydroxychloroquine.

Solidarity lancé par l'OMS ne testera pas l'hydroxychloroquine.

Recommandations du HCSP (Haut Conseil de Santé publique) : la conduite à tenir est fonction de la présentation clinique des patients atteints de COVID-19 :

- cas de COVID-19 pauci-symptomatiques (...) : pas de traitement spécifique
- cas nécessitant une hospitalisation (...) en présence de signes de gravité : une molécule à effet antiviral attendu (association fixe lopinavir ritonavir, voire le remdésivir dans les cas les plus sévères) ou à défaut, de l'hydroxychloroquine.

Une étude randomisée publiée par le *New England Journal of Medicine (NEJM)* aurait mis en évidence que la combinaison du lopinavir et du ritonavir (Kaletra®) n'avait pas d'effet probant sur les infections provoquées par le SARS-CoV-2 (Covid-19) :

Bin Cao, Yeming Wang, Danning Wen, Wen Liu, Jingli Wang, Guohui Fan, Lianguo Ruan, Bin Song, Yanping Cai, Ming Wei, Xingwang Li, Jiaan Xia *et al.*, A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19, *The New England Journal of Medicine*, March 18, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282

Remarque : la chloroquine n'agirait plus sur les formes graves nécessitant une réanimation, dans lesquelles le virus n'est plus le problème. Elle diminuerait la charge virale, donc serait utile pour raccourcir la durée de contagiosité.

L'étude chinoise citée par Didier RAOULT (mars 2020) :

Gao J, Tian Z, Yang X. ; Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies, *Biosci Trends*, 2020 Mar 16; 14(1): 72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047. PMID 32074550

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) virus is spreading rapidly, and scientists are endeavoring to discover drugs for its efficacious treatment in China. Chloroquine phosphate, an old drug for treatment of malaria, is shown to have apparent efficacy and acceptable safety against COVID-19 associated pneumonia in multicenter clinical trials conducted in

China. The drug is recommended to be included in the next version of the Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Pneumonia Caused by COVID-19 issued by the National Health Commission of the People's Republic of China for treatment of COVID-19 infection in larger populations in the future.

Consensus d'experts chinois de mars 2020 :

Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):185-188. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009. PMID 32164085 [Article in Chinese]

In order to guide and regulate the use of chloroquine in patients with novel coronavirus pneumonia, the multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia developed this expert consensus after extensive discussion. It recommended chloroquine phosphate tablet, 500mg twice per day for 10 days for patients diagnosed as mild, moderate and severe cases of novel coronavirus pneumonia and without contraindications to chloroquine.

> Traduction : 500 mg de chloroquine deux fois par jour pendant 10 jours pour les patients diagnostiqués comme cas légers, modérés et sévères de pneumonie à coronavirus en l'absence de contre-indication.

Revue de littérature toute récente qui indique qu'il existe des preuves précliniques suffisantes concernant l'efficacité de la chloroquine pour le traitement du COVID-19 : Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S., A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *J Crit Care*, 2020 Mar 10: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. PMID 32173110.

Dans l'évolution du COVID-19, le passage au syndrome de détresse respiratoire aiguë est très probablement dû à une libération incontrôlée de cytokines. L'hydroxychloroquine inhiberait la tempête de cytokines en supprimant l'activation des lymphocytes T, avec un profil clinique plus sûr que la chloroquine et peut convenir aux femmes enceintes :

Dan Zhou, Sheng-Ming Dai, Qiang Tong, COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, dkaa114, <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>.

Un point du Collège de la Médecine Générale : Covid-19 et hydroxychloroquine: connaître les enjeux pour informer les patients.

<https://lecmg.fr/wp-content/uploads/2020/03/InfogChloroquine-1.pdf>

Une étude en preprint avant reviewing de l'hôpital Renmin en Chine montre des résultats cliniques positifs pour l'hydroxychloroquine dans la COVID-19 modérée (30 mars 2020) :

Zhaowei Chen, Jijia Hu, Zongwei Zhang, Shan Shan Jiang, Shoumeng Han, Dandan Yan, Ruhong Zhuang, Ben Hu, Zhan Zhang, Efficacy of hydroxychloroquine in patients with

COVID-19: results of a randomized clinical trial. doi:
<https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>

Autres études chloroquine / hydroxychloroquine :

Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST, Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread, *Virology*, 2005 Aug 22; 2: 69. PMID 16115318. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>.

Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R, Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.*, 2003 Nov; 3(11): 722-7. PMID 14592603.

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 Oct 8; 323(1): 264-8. PMID 15351731.

Wang M, Cao R, Zhang L, *et al* (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*, *Cell Res*, 30: 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

Différentes pistes thérapeutiques :

Sarma P, Prajapat M, Avti P, Kaur H, Kumar S, Medhi B, Therapeutic options for the treatment of 2019-novel coronavirus: An evidence-based approach, *Indian J Pharmacol [serial online]*, 2020 [cited 2020 Mar 17] ; 52 : 1-5. Available from : <http://www.ijponline.com/text.asp?2020/52/1/1/280269>

6. Étude HYCOVID

Toute récente (Source : Journal International de Médecine 1/04/2020), l'étude HYCOVID coordonnée par le professeur Vincent Dubée, infectiologue au CHU d'Angers, étudiera l'impact de l'hydroxychloroquine chez les patients Covid à haut risque d'aggravation, sur 1300 patients.

C'est un essai en double aveugle regroupant 33 établissements dans l'ouest de la France, encore peu touchée par l'épidémie.

Elle se distingue de l'essai européen Discovery par des critères d'inclusion de formes moins graves, et peut-être plus adaptés au profil de cette molécule.

Critères d'éligibilité : l'infection par SARS-CoV-2 devra être mise en évidence par test PCR ou à défaut par scanner thoracique et le diagnostic devra avoir été établi depuis moins de 48 heures.

Les patients devront présenter au moins un des deux facteurs de risque d'évolution compliquée suivants : être âgé de plus de 75 ans ou présenter une oxygénodépendance avec saturation capillaire périphérique en oxygène $\leq 94\%$ en air ambiant.

Les patients pour lesquels l'hydroxychloroquine représente un risque élevé de toxicité sont exclus, et la survenue d'effets secondaires cardiaques graves conduira à la suspension de l'étude.

Parallèlement, un test sérologique ultra-rapide qui facilitera la sortie du confinement aurait été mis au point (NG-Test® IgG-IgM COVID-19), fournissant un résultat en 15 minutes, après prélèvement d'une goutte de sang.

Journal International de Médecine 31/03/2020.

Le revue Prescrire rapporte les résultats d'un nouvel essai randomisé, non aveugle, comparant hydroxychloroquine à une posologie particulièrement élevée (1200 mg par jour durant 3 jours, puis 800 mg par jour sur une durée allant jusqu'à 2 à 3 semaines) versus soins standard chez 150 patients hospitalisés à Shanghai pour Covid-19. Il n'a pas été démontré d'effet antiviral de l'hydroxychloroquine, des événements indésirables ont été notés pour environ 30 % des patients du groupe hydroxychloroquine.

<https://www.prescrire.org/fr/203/1845/58635/0/PositionDetails.aspx>

7. Autres drogues antimalariques ayant des propriétés antivirales

Une revue récente, parue en janvier 2020, les recense :

D'Alessandro S, Scaccabarozzi D, Signorini L, Perego F, Ilboudo DP, Ferrante P, Delbue S, The Use of Antimalarial Drugs against Viral Infection, *Microorganisms*, 2020 Jan 8; 8(1). pii: E85. doi: 10.3390/microorganisms8010085. PMID 31936284

Par exemple :

L'artésunate (dérivé de l'artémisinine) inhibe la réplication du cytomégalo virus (mais virus à ADN double brin) *in vitro* et *in vivo* :

Kaptein SJ, Efferth T, Leis M, Rechter S, Auerochs S, Kalmer M, Bruggeman CA, Vink C, Stamminger T, Marschall M, The anti-malaria drug artesunate inhibits replication of cytomegalovirus *in vitro* and *in vivo*, *Antiviral Res.*, 2006 Feb; 69(2): 60-9. PMID 16325931

Efferth T, Marschall M, Wang X, Huong SM, Hauber I, Olbrich A, Kronschnabl M, Stamminger T, Huang ES, Antiviral activity of artesunate towards wild-type, recombinant, and ganciclovir-resistant human cytomegaloviruses, *J Mol Med (Berl)*, 2002 Apr; 80(4): 233-42. PMID 11976732.

Activité antivirale d'analogues de la chloroquine (par diminution de l'acidification des endosomes pendant la réplication), avec des effets immunomodulateurs bénéfiques pour les complications inflammatoires sévères de plusieurs maladies virales :

Al-Bari MAA, Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases, *Pharmacol Res Perspect*, 2017; 5(1): e00293. doi:10.1002/prp2.293 PMID 28596841

Autres antiparasitaires :

Ivermectine

Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M., The FDA- approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*, *Antiviral Research*, [2]

8. Sérothérapie par plasma de convalescents du COVID-19

En Chine, des traitements de cas graves ont été initiés par sérothérapie avec le plasma de convalescents du COVID-19 ayant développé des anticorps :

Shen C, Wang Z, Zhao F, *et al.*, Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma, *JAMA*, Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783.

Roback JD, Guarner J., Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges, *JAMA*, Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4940.

Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y, Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19, *Lancet Infect Dis.*, 2020 Feb 27; S1473-3099 (20) 30141-9. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9. PMID 32113510.

Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF, Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding immunotherapies, *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.*, 2020 Mar 1 ; 36(0) : E005. Chinese. Doi : 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088. PMID 32114747.

QUELLES SONT LES CIBLES DE TRAITEMENT IDENTIFIEES ?

Cibles médicamenteuses :

Tong TR., Drug targets in severe acute respiratory syndrome (SARS) virus and other coronavirus infections, *Infect Disord Drug Targets*, 2009 Apr; 9(2): 223-45. PMID 19275708.

Le repositionnement d'anciennes molécules thérapeutiques est une stratégie pertinente :

Zhou Y., Hou Y., Shen J. *et al.*, Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2, *Cell Discov*, 6, 14 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3>

1. Rôle des récepteurs ACE-2

Les coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) utilisent les récepteurs humains ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine humaine II), pour fusionner avec la membrane et entrer dans les cellules :

Ge X., Li J., Yang X. *et al.*, Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor, *Nature*, 503, 535–538 (2013). <https://doi.org/10.1038/nature12711>.

Ho TY, Wu SL, Chen JC, Wei YC, Cheng SE, Chang YH, Liu HJ, Hsiang CY, Design and biological activities of novel inhibitory peptides for SARS-CoV spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction, *Antiviral Res*, 2006 Feb; 69(2): 70-6. PMID 16337697.

Kuhn JH, Li W, Choe H, Farzan M, Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus, *Cell Mol Life Sci*, 2004 Nov; 61(21): 2738-43. PMID 15549175.

Chen J., Jiang Q., Xia X., Liu K., Yu Z., Tao W., Gong W., Han J.J., Individual Variation of the SARS-CoV2 Receptor ACE2 Gene Expression and Regulation, Preprints 2020, 2020030191.

2. Que faire avec les traitements anti-hypertenseurs IEC et ARAII

ACE2, IEC/ARAII et infections à COVID-19 par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (24/03/2020)

<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/ace2,-iecaraii-et-infections-a-covid-19>

Un consensus international se dessine pour la poursuite des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) chez les patients hypertendus traités atteints de Covid-19 :

Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers, *JAMA Cardiol.*, Published online April 03, 2020.

doi:10.1001/jamacardio.2020.1282

3. Action sur les protéases

Deux protéases coronavirales, la protéase de type papaïne (PLpro) et la protéase de type chymotrypsine 3C (3CLpro), sont essentielles pour la réplication de l'ARN du virus, et sont reconnues comme des cibles intéressantes pour le développement d'agents anti-SRAS :

Báez-Santos YM, St John SE, Mesecar AD., The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds, *Antiviral Res*, 2015 Mar; 115: 21-38. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.12.015. PMID 25554382.

Ramajayam R, Tan KP, Liu HG, Liang PH., Synthesis, docking studies, and evaluation of pyrimidines as inhibitors of SARS-CoV 3CL protease, *Bioorg Med Chem Lett.*, 2010 Jun 15; 20(12): 3569-72. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.04.118. PMID 20494577.

Les inhibiteurs de protéases peuvent être de bons traitements de prévention :

Wang H, Xue S, Yang H, Chen C., Recent progress in the discovery of inhibitors targeting coronavirus proteases, *Viral Sin*, 2016 Feb; 31(1): 24-30. doi: 10.1007/s12250-015-3711-3. PMID 26920707

4. COVID-19 et vaccination BCG

Une étude épidémiologique a étudié l'impact de la maladie COVID-19 selon les politiques vaccinales par le BCG dans les pays étudiés, montrant que la vaccination BCG pourrait protéger contre les infections respiratoires et le COVID-19 :

Miller A., Reandelar M., Fasciglione K., Roumenova V., Li Y., Otazu G. (2020) Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. 10.1101/2020.03.24.20042937. [disponible ici](#)

5. Études de métagénomique

Différentes études, analysant le métagénome des populations bactériennes rencontrées dans des prélèvements nasopharyngés de patients COVID-19, ont retrouvé une sur-représentation d'espèces anaérobies (dont *Prevotella*) :

Chakraborty S. (2020) The usual anaerobic bacterial suspects extracted from a global metagenomic database of Covid19 patients from Peru, Cambodia, China, Brazil and the

US-Prevotella, Veillonella, Capnocytophaga, Fusobacterium, Oribacterium and Bacteroides should be monitored for colonization, OSF PREPRINTS <https://osf.io/dh8f4>.

Des niveaux élevés de D-dimères chez les patients Covid19 suggèrent une dégradation de l'hémoglobine entraînant une coagulation intravasculaire. Une hypothèse est la surreprésentation des bactéries anaérobies, qui expriment des protéines dégradant l'hémoglobine, « pillent » le fer, et séquestrent l'oxygène, induisant une hypoxie cellulaire. Les auteurs préconisent une antibiothérapie ciblant les anaérobies (comme la doxycycline/métronidazole) pour compléter l'azithromycine :

Chakraborty S., Das G. (2020) Secondary infection by anaerobic bacteria possibly ensues a battle for oxygen in SARS-Cov2 infected patients: anaerobe-targeting antibiotics (like doxycycline/Metronidazole) to supplement Azithromycin in the treatment regimen of COVID19 ?, OSF PREPRINTS <https://osf.io/s48fv>

Ces co-infections bactériennes peuvent justifier l'utilisation de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine utilisées dans certains essais cliniques :

Chakraborty S., Metagenome of SARS-Cov2 from a patient in Brazil shows a wide range of bacterial species-Lautropia, Prevotella, Haemophilus-overshadowing viral reads, which does not even add up to a full genome, explaining false negatives, 2020. OSF PREPRINTS <https://osf.io/2xt3w>

Il a été démontré récemment que le poumon sain lui-même n'est pas stérile, et qu'il possède son microbiote spécifique, avec un lien encore mal connu entre le poumon et le tractus gastro-intestinal, certaines situations pathologiques entraînant une augmentation de la perméabilité intestinale associée à une hyper-perméabilité alvéolo-capillaire, comme cela semble être le cas dans la maladie COVID-19 :

Vassilios Fanos, Maria Cristina Pintus, Roberta Pintus, Maria Antonietta Marcialis, Lung microbiota in the acute respiratory disease: from coronavirus to metabolomics, *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, Vol 9, No 1 (2020)

PLANTES ET MOLECULES NATURELLES CANDIDATS A LA PREVENTION OU AU TRAITEMENT DE COVID-19

1. Études de modélisation moléculaire

Les études de modélisation moléculaire se multiplient, une étude identifie de nombreuses molécules naturelles issues de plantes (certaines sont actives sur les Rhinovirus, les sites actifs des protéases seraient similaires à ceux du SARS-CoV) :

- Flavonoïdes et biflavonoïdes : amentoflavone (biflavonoïde), apigénine, lutéoline, quercétine (flavones)

- Terpénoïdes : ferruginol, célastrol, pritimérine, tingénone, iguestérine

- Diterpénoïdes (type abiétane) : acide bétulinique, savinine (= isohibalactone)

Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, Hayashi Y, Jung SH., An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors:

Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy, J Med Chem, 2016 Jul 28; 59(14): 6595-628. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01461. PMID 26878082.

- Thymoquinone, salvinorine A, bilobalide, citral, menthol, ginkgolide A, noscapine, forskoline, bêta-sélinène montrent des propriétés d'interaction avec le site actif de la protéase du nouveau virus SARS Cov-2 :

Shaghghi N. (2020) Molecular Docking Study of Novel COVID-19 Protease with Low Risk Terpenoid Compounds of Plants. [10.26434/chemrxiv.11935722](https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11935722).

- Herbacétine, isobavachalcone, quercétine 3-β-d-glucoside, héliochrysetine bloquent l'activité enzymatique du coronavirus MERS-CoV 3CLpro :

Jo S, Kim H, Kim S, Shin DH, Kim MS, Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors, *Chem Biol Drug Des*, 2019 Dec; 94(6): 2023-2030. Doi : 10.1111/cbdd.13604. PMID 31436895.

Les constituants du mûrier de Chine ou mûrier à papier, *Broussonetia papyrifera* (L.) L'Hér. Ex Vent., Moraceae (originaire du Sud-Est asiatique) sont des candidats prometteurs pour le développement d'agents anti-coronaviraux potentiels :

Park JY, Yuk HJ, Ryu HW, Lim SH, Kim KS, Park KH, Ryu YB, Lee WS. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors, *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2017 Dec ; 32(1) : 504-515. Doi : 10.1080/14756366.2016.1265519. PMID 28112000.

Selon Stephen Harrod Buhner, dans son livre : « Herbal Antivirals Natural Remedies for Emerging Resistant Viral Infections » contrairement à la grippe, le SRAS s'attache à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2). Il s'agit d'une protéine membranaire présente dans le cœur, les cellules vasculaires et les reins, entre autres. Il est impliqué dans la régulation du système rénine-angiotensine (SRA), dans l'homéostasie rénale, pulmonaire, splénique et ganglionnaire et la vasoconstriction.

Réglisse, scutellaire chinoise, marronnier d'Inde, *Polygonum* spp., *Rheum officinale*, sureau, cannelle, plantes riches en cyanidines et lectines, lutéoline, sont utiles.

Dès que le virus se fixe à ACE-2, celui-ci voit sa fonction se détruire peu à peu. La fonction ACE-2 est moins active avec l'âge, d'où les effets négatifs de l'infection par le SRAS chez les séniors.

Kudzu, *Salvia miltiorrhiza* et ginkgo protègent ACE-2.

Lors de l'infection par le virus du SRAS, comme dans la grippe, les cytokines inflammatoires sont fortement régulées à la hausse. IFN-γ, CXCL10, IL-1β, TNF-α et IL-6 d'abord, puis RANTES, MCP-1 et IL-8, élevés chez environ la moitié des personnes infectées.

La voie MAPK p38 est fortement stimulée et à mesure que l'infection progresse, les niveaux de PGE2 et de TGF-β augmentent.

Angelica sinensis, *Astragalus mongholicus* abaisse les taux de TGF.

Pendant l'infection, la cascade de cytokines initie une migration massive des cellules immunitaires, une infiltration et une accumulation dans les tissus pulmonaires.

La renouée du Japon, *Polygonum cuspidatum*, la racine de *Senega* sp. chinoise, la scutellaire chinoise, le cordyceps, le kudzu sont utiles.

L'hypoxie cellulaire génère des niveaux élevés de radicaux libres (peroxyde d'hydrogène et superoxyde), des lésions d'ischémie-reperfusion, induisant des dommages massifs aux tissus pulmonaires, lymphatiques et spléniques.

Rhodiola rosea prévient les dommages oxydatifs induits par l'hypoxie, augmente la diffusion intracellulaire de l'oxygène.

2. Exemple de molécules utiles : propriétés antivirales de la quercétine (flavonoïde)

Rani N., Velan L.P.T., Vijaykumar S. *et al.*, An insight into the potentially old-wonder molecule—quercetin: the perspectives in foresee, *Chin. J. Integr. Med.*, (2015).
<https://doi.org/10.1007/s11655-015-2073-x>

Prophylaxie de la grippe :

Wu W, Li R, Li X, He J, Jiang S, Liu S, Yang J. Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry, *Viruses*, 2015 Dec 25; 8(1). pii: E6. doi: 10.3390/v8010006. PMID 26712783.

Une thérapie antioxydante à base surtout de polyphénols pourrait constituer une thérapie complémentaire des complications graves associées à la grippe :

Uchide N, Toyoda H., Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza-associated complications, *Molecules*, 2011 Feb 28; 16(3): 2032-52. doi: 10.3390/molecules 16032032. PMID 21358592.

Inhibition *in vitro* de la pénétration du virus Ebola par la quercétine-3-O-glucoside :

Qiu X, Kroeker A, He S, Kozak R, Audet J, Mbikay M, Chrétien M., Prophylactic Efficacy of Quercetin 3-β-O-d-Glucoside against Ebola Virus Infection, *Antimicrob Agents Chemother.*, 2016 Aug 22; 60(9): 5182-8. doi: 10.1128/AAC.00307-16. Print 2016 Sep. PMID 27297486.

Activité antivirale vis-à-vis du virus Zika :

Wong G, He S, Siragam V, Bi Y, Mbikay M, Chretien M, Qiu X., Antiviral activity of quercetin-3-β-O-D-glucoside against Zika virus infection, *Virol Sin*, 2017 Dec; 32(6): 545-547. doi: 10.1007/s12250-017-4057-9. PMID 28884445.

Activité antivirale vis-à-vis du virus de l'hépatite C :

Rojas Á, Del Campo JA, Clement S, Lemasson M, García-Valdecasas M, Gil-Gómez A, Ranchal I, Bartosch B, Bautista JD, Rosenberg AR, Negro F, Romero-Gómez M., Effect of Quercetin on Hepatitis C Virus Life Cycle: From Viral to Host Targets, *Sci Rep.*, 2016 Aug 22; 6: 31777. doi: 10.1038/srep31777. PMID 27546480.

Activité antivirale contre Epstein-Barr virus EBV et antitumoral contre le carcinome gastrique humain :

Lee M, Son M, Ryu E, Shin YS, Kim JG, Kang BW, Cho H, Kang H., Quercetin-induced apoptosis prevents EBV infection, *Oncotarget*, 2015 May 20; 6(14): 12603-24. PMID 26059439.

La quercétine atténue la progression de la maladie pulmonaire induite par le rhinovirus dans un modèle murin de BPCO :

Farazuddin M, Mishra R, Jing Y, Srivastava V, Comstock AT, Sajjan US., Quercetin prevents rhinovirus-induced progression of lung disease in mice with COPD phenotype, *PLoS One*, 2018 Jul 5; 13(7): e0199612. doi: 10.1371/journal.pone.0199612. eCollection 2018. PMID 29975735.

Certains Coronavirus :

Chioh KH, Phoon MC, Putti T, Tan BK, Chow VT., Evaluation of antiviral activities of *Houttuynia cordata* Thunb. extract, quercetin, quercetrin and cinanserin on murine coronavirus and dengue virus infection, *Asian Pac J Trop Med*, 2016; 9(1): 1–7. doi:10.1016/j.apjtm.2015.12.002.

Park, H. R., Yoon, H., Kim, M. K., Lee, S. D., & Chong, Y. (2012) Synthesis and antiviral evaluation of 7-O-arylmethylquercetin derivatives against SARS-associated coronavirus (SCV) and hepatitis C virus (HCV), *Archives of pharmacal research*, 35(1), 77-85.

Quercétine et autres polyphénols, épigallocatechine gallate, gallocatechine gallate :

Nguyen T.T.H., Woo H., Kang H. *et al.*, Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*, *Biotechnol Lett*, 34, 831–838 (2012). <https://doi.org/10.1007/s10529-011-0845-8>

Des composés nouveaux, synthétisés à partir de la quercétine-3-β-galactoside, sont des inhibiteurs efficaces de la protéase 3CL du coronavirus du SARS (SARS-CoV 3CL pro), et pourraient être développés comme des médicaments pour le SRAS :

Lili Chen, Jian Li, Cheng Luo, Hong Liu, Weijun Xu, Gang Chen, Oi Wah Liew, Weiliang Zhu, Chum Mok Puah, Xu Shen, Hualiang Jiang, Binding interaction of quercetin-3-β-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: Structure–activity relationship studies reveal salient pharmacophore features, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Volume 14, Issue 24, 2006, Pages 8295-8306, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.09.014>.

3. Autres flavonoïdes et polyphénols

Myricétine, scutellaréine : inhibition de l'hélicase coronavirale :

Yu MS, Lee J, Lee JM, Kim Y, Chin YW, Jee JG, Keum YS, Jeong YJ., Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13, *Bioorg Med Chem Lett*, 2012 Jun 15; 22(12): 4049-54. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.04.081. PMID 22578462.

Keum YS, Jeong YJ., Development of chemical inhibitors of the SARS coronavirus: viral helicase as a potential target, *Biochem Pharmacol*, 2012 Nov 15; 84(10): 1351-8. doi: 10.1016/j.bcp.2012.08.012. PMID+6 22935448.

Intérêt des flavonoïdes comme antiviraux :

Zakaryan H, Arabyan E, Oo A, Zandi K., Flavonoids: promising natural compounds against viral infections, *Arch Virol*, 2017 Sep; 162(9): 2539-2551. doi: 10.1007/s00705-017-3417-y. PMID 28547385.

Visintini Jaime MF, Redko F, Muschietti LV, Campos RH, Martino VS, Cavallaro LV, *In vitro* antiviral activity of plant extracts from Asteraceae medicinal plants, *Virology*, 2013 Jul 27; 10: 245. doi: 10.1186/1743-422X-10-245. PMID 23890410

Akram M, Tahir IM, Shah SMA, Mahmood Z, Altaf A, Ahmad K, Munir N, Daniyal M, Nasir S, Mehboob H., Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review, *Phytother Res*, 2018 May; 32(5): 811-822. doi: 10.1002/ptr.6024. PMID 29356205.

Liu AL, Wang HD, Lee SM, Wang YT, Du GH., Structure-activity relationship of flavonoids as influenza virus neuraminidase inhibitors and their *in vitro* antiviral activities, *Bioorg Med Chem*, 2008 Aug 1; 16(15): 7141-7. doi: 10.1016/j.bmc.2008.06.049. PMID 18640042

Jeong HJ, Ryu YB, Park SJ, Kim JH, Kwon HJ, Kim JH, Park KH, Rho MC, Lee WS., Neuraminidase inhibitory activities of flavonols isolated from *Rhodiola rosea* roots and their *in vitro* anti-influenza viral activities, *Bioorg Med Chem*, 2009 Oct 1; 17(19): 6816-23. doi: 10.1016/j.bmc.2009.08.036. PMID 19729316

Kaul T.N., Middleton E. Jr., Ogra P.L. (1985) Antiviral effect of flavonoids on human viruses, *J. Med. Virol.*, 15: 71-79. doi:10.1002/jmv.1890150110

Lutéoline :

Yi L, Li Z, Yuan K, Qu X, Chen J, Wang G, Zhang H, Luo H, Zhu L, Jiang P, Chen L, Shen Y, *et al.* Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells, *J Virol*, 2004 Oct; 78(20): 11334-9. doi: 10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004. PMID 15452254

Herbacétine, rhoifoline, pectolarine :

Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS., Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids, *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2020 Dec; 35(1): 145-151. doi: 10.1080/14756366.2019.1690480. PMID 31724441

Dérivés du kaempférol :

Schwarz S, Sauter D, Wang K, *et al.*, Kaempferol derivatives as antiviral drugs against the 3a channel protein of coronavirus, *Planta Med*, 2014; 80(2-3): 177-182. Doi :10.1055/s-0033-1360277. PMID 24458263

Bacaléine (flavone) de *Scutellaria baicalensis*. Potentialités dans le traitement du coronavirus SARS-CoV :

F Chen, K.H Chan, Y Jiang, R.Y.T Kao, H.T Lu, K.W Fan, V.C.C Cheng, W.H.W Tsui, I.F.N Hung, T.S.W Lee, Y Guan, J.S.M Peiris, K.Y Yuen, *In vitro* susceptibility of 10 clinical isolates

of SARS coronavirus to selected antiviral compounds, *Journal of Clinical Virology*, Volume 31, Issue 1, 2004, Pages 69-75, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.03.003>.

Yuen K.Y., Chen F., Chan K.H., Kao Y.T., Guan Y., Poon L.L. M., Peiris J. (2005) Baicalin, and its derivatives as a treatment for SARS coronavirus infection or other related infections. WO2005044291.

4. La Médecine Traditionnelle Chinoise explore sa pharmacopée

Un document très récent donne des perspectives :

La protéase de type 3-chymotrypsine (3CLpro), indispensable à la réplication virale, est inhibée par la sinigrine, l'aloé-émodine, l'indigotine, l'hésperétine, la quercétine, l'épigallocatechine gallate, le gallocatéchine gallate, l'herbacétine, la rhoifoline, la pectolarine, l'isobavachalcone, la quercétine 3-β-D-glucoside, l'hélichrysétine. L'hélicase du SARS-CoV est inhibée par *Sinomenium acutum*, *Coriolus versicolor*, *Ganoderma lucidum*, la scutellaréine et la myricétine.

Les saikosaponines, la glycyrrhizine, la quercétine inhibent la pénétration virale du SARS-CoV

L'émodine, la baicaline, la scutellaréine, la lutéoline inhibent l'interaction entre la protéine S du SARS-CoV et le récepteur ACE2.

Un produit à base de plantes nommé « Qing Fei Pai Du Tang » issu de la Médecine Traditionnelle Chinoise a permis de soulager considérablement les principaux symptômes du COVID-19, tels que la fièvre et la toux et a favorisé la récupération.

La formule « Qing Fei Pai Du Tang » contient 21 plantes dont certaines non autorisées en France (par exemple *Ephedra sinica*), et il est déconseillé de l'utiliser. La liste indiquée ici de 9 plantes est incomplète, fournie uniquement au titre de documentation scientifique :

Huang Qin - *Radix scutellariae* (*Scutellaria baikalensis*)
Xing Ren - *Semen pruni Artmeniaca* (*Prunus armeniaca*)
Gui Zhi - *Ramulus Cinammomi* (*Cinnamomum cassia*)
Sheng Jiang - *Rhiz Zingiberis Off* (*Zingiber officinale*)
Shi Gao - *Gypsum Fibrosum*. (pierre de gypse ou sulfate de calcium)
Ban Xia - *Rhizoma Pinalliae Tern* (*Pinellia ternata*)
Shan Yao - *Radix Dioscoreae Opp.* (*Dioscorea opposita*)
Fu Ling - *Poriae Cocos* (*Poria cocos*)
Chen Pi - *per Citri Reticulatae* (*Citrus reticulata*)

Les remèdes principaux utilisés au cours de l'épidémie de COVID-19 :

(Nom latin – nom chinois Pin Yin)

Astragalus membranaceus - Huangqi
Glycyrrhizae uralensis - Gancao
Saposhnikovia divaricata - Fangfeng
Rhizoma Atractylodis Macrocephalae - Baizhu
Lonicerae Japonicae Flos - Jinyinhua
Fructus Forsythiae - Lianqiao

Atractylodis Rhizoma - Cangzhu
Radix platycodonis - Jiegeng
Agastache rugosa - Huoxiang
Cyrtomium fortune - Guanzhong
Eupatorii Herba - Peilan
Ophiopogon japonicas - Maidong
Scrophularia ningpoensis - Xuanshen
Rhizoma phragmitis - Lugen
Adeinophora stricta - Shashen
Dendrobium nobile – Shihu

Yang Y, Islam MS, 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.*, 2020 Mar 15; 16(10): 1708-1717. doi: 10.7150/ijbs.45538. eCollection 2020. PMID 32226288

De très nombreux documents en chinois :

Zhong JQ, Li B, Jia Q, Li YM, Zhu WL, Chen KX, Advances in the structure-activity relationship study of natural flavonoids and its derivatives, *Yao Xue Xue Bao*, 2011 Jun ; 46(6) : 622-30. Chinese. PMID 21882520.

Intérêt de l'association traitement conventionnel - Médecine traditionnelle chinoise dans la prise en charge du SARS entre 2002 et 2006. 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, Siyan Zhan, Effect of integrated traditional Chinese medicine and western medicine on the treatment of severe acute respiratory syndrome: A meta-analysis, *Pharm Pract (Granada)*, 2007 Jan-Mar; 5(1): 1–9. PMID 25214911

Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la COVID-19 (2019-nCoV), publiée en février 2020 dans la revue de Recherche Médicale Militaire en Chine, et intégrant des éléments diagnostiques et thérapeutique en Médecine Traditionnelle Chinoise :

Jin, Y., Cai, L., Cheng, Z. *et al.*, A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version), [Military Med Res](#), 7, 4 (2020).

5. Madagascar fait de même avec sa propre pharmacopée

Le Ministère de la Santé à Madagascar va mener une expérimentation sur les ressources de la pharmacopée locale, un mélange avec des huiles essentielles de ravintsara (*Cinnamomum camphora* feuilles ct cinéole), rambiazina (*Helichrysum gymnocephalum*), kinimpotsy ou kininimpotsy (*Eucalyptus globulus*), mandravasarotra (*Cinnamosma fragrans*), niaouli (*Melaleuca quinquenervia*), va être expérimenté en tant que remède anticoronavirus SARS-CoV-2. Les espèces en cause vont être interdites d'exportation ([L'Express de Madagascar](#), La mixture d'huiles essentielles étudiée par les autorités).

Le Ministère de la Santé malgache va expérimenter entre autres, la plante antimalarique *Artemisia annua* et divers pourparlers sont en cours avec des pays d'Afrique <https://maison-artemisia.org/CP-Traiter-Covid19-Artemisia-27032020.pdf>

6. L'Inde explore sa Médecine Traditionnelle Ayurvédique

Une formulation ayurvédique obtenue après études de modélisation moléculaire, agréée par le « Ministry of Ayurveda, Yoga and Naturopathy, Unani, Siddha and Homoeopathy of the Government of India », est testée pour le traitement du COVID-19.

Elle contient les plantes suivantes : *Sida acuta*, *Adhatoda vasica*, *Andrographis paniculata*, *Tinospora cordifolia*, *Costus speciosus*, *Plectranthus ambonicus* (« gros thym » en créole) :

Gangarapu Kiran, P Sathiyarajeswaran, K Kanakavalli, KM Kumar, D Ramesh Kumar, MS Shreedevi , L Karthi, In Silico Computational Screening of Kabasura Kudineer - Official Siddha Formulation and JACOM - Novel Herbal Coded Formulation Against SARS-CoV-2 Spike protein, April 13, 2020.

https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3577581

7. Autres (anthraquinones : émodine ; lactones sesquiterpéniques : alantolactone ; saponosides triterpéniques : glycyrrhizine ; alcaloïdes : lycorine)

Après criblage de 312 plantes médicinales chinoises (supervisé par le Comité de médecine et de pharmacie chinoises à Taïwan), les auteurs ont identifié trois plantes chinoises de la famille des Polygonaceae, qui inhibent l'interaction de la protéine SARS-CoV S et de l'ACE2 de manière dose-dépendante, et inhibent l'infectiosité du virus, par l'intermédiaire d'une anthraquinone, l'émodine :

Ho TY, Wu SL, Chen JC, Li CC, Hsiang CY, Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction, *Antiviral Res*, 2007 May; 74(2): 92-101.

Zhang L. & Liu Y. (2020) Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review, *Journal of medical virology*.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25707>

L'émodine cible les canaux ioniques viraux et pourrait inhiber la libération du virus :

Schwarz S, Wang K, Yu W, Sun B, Schwarz W, Emodin inhibits current through SARS-associated coronavirus 3a protein, *Antiviral Res*, 2011 Apr; 90(1): 64-9. doi:

10.1016/j.antiviral.2011.02.008. PMID 21356245

Certaines plantes de la Pharmacopée chinoise sont intéressantes pour la prévention du COVID-19, entre autres : *Radix astragali* (Huangqi), *Radix glycyrrhizae* (Gancao), *Radix saposnikoviae* (Fangfeng), *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* (Baizhu), *Lonicerae Japonicae Flos* (Jinyinhua), and *Fructus forsythia* (Lianqiao).

Luo Hui, Tang Qiao-ling, Shang Ya-xi, Liang Shi-bing, Yang Ming, Robinson Nicola, Liu Jian-ping (2020) Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs, *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 10.1007/s11655-020-3192-6.

Liu X, Zhang M, He L, Li YP, Kang YK, Chinese herbs combined with Western medicine for severe acute respiratory syndrome (SARS), *Cochrane Database Syst Rev.*, 2006 Jan 25; (1): CD004882. doi: 10.1002/14651858.CD004882.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD004882. PMID 16437501.

Herrmann F., Romero M.R., Blazquez A.G., Kaufmann D., Ashour M.L., Kahl S., Marin J.J., Efferth T., Wink M., Diversity of Pharmacological Properties in Chinese and European Medicinal Plants: Cytotoxicity, Antiviral and Antitrypanosomal Screening of 82 Herbal Drugs, *Diversity*, 2011, 3(4,) 547-580.

Zhang P, Liu X, Liu H, Wang W, Liu X, Li X, Wu X., Astragalus polysaccharides inhibit avian infectious bronchitis virus infection by regulating viral replication, *Microb Pathog*, 2018 Jan; 114: 124-128. doi: 10.1016/j.micpath.2017.11.026. PMID 29170045.

Le gingembre frais est antiviral vis-à-vis du virus respiratoire syncytial :

Jung San Chang, Kuo Chih Wang, Chia Feng Yeh, Den En Shieh, Lien Chai Chiang, Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 145, Issue 1, 2013, Pages 146-151, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.10.043>.

Le gingembre est antiviral vis-à-vis des rhinovirus (sesquiterpènes) :

Clive V. Denyer, Peter Jackson, David M. Loakes, Malcolm R. Ellis, David A. B. Young, Isolation of Antirhinoviral Sesquiterpenes from Ginger (*Zingiber officinale*), *J. Nat. Prod.*, 1994, 57, 5, 658-662, May 1, 1994 <https://doi.org/10.1021/np50107a017>

Effet antiviral du gingembre sur le virus de l'hépatite C (VHC) :

El-Wahab A, Eladawi Hala, El Demellawy Maha (2009) *In vitro* study of the antiviral activity of *Zingiber officinale*, *Planta Medica*, 75, 10.1055/s-0029-1234649.

L'alantolactone de l'aunée (*Inula helenium*) est anti-inflammatoire sur lésions pulmonaires aiguës :

Ding YH, Song YD, Wu YX, He HQ, Yu TH, Hu YD, Zhang DP, Jiang HC, Yu KK, Li XZ, Sun L, Qian F, Isoalantolactone suppresses LPS-induced inflammation by inhibiting TRAF6 ubiquitination and alleviates acute lung injury, *Acta Pharmacol Sin*, 2019 Jan; 40(1): 64-74. doi: 10.1038/s41401-018-0061-3. PMID 30013035

He G, Zhang X, Chen Y, Chen J, Li L, Xie Y, Isoalantolactone inhibits LPS-induced inflammation via NF-κB inactivation in peritoneal macrophages and improves survival in sepsis, *Biomed Pharmacother*, 2017 Jun; 90: 598-607. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.095. PMID 28407580

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) diminue la mortalité dans l'encéphalite à virus *Herpes simplex* et la pneumonie à virus grippal A, activité antivirale *in vitro* contre le VIH-1, le coronavirus lié au SRAS, le virus respiratoire syncytial, les arbovirus, le virus de la vaccine et le virus de la stomatite vésiculeuse :

Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D, Bielenberg J., Antiviral effects of *Glycyrrhiza* species, *Phytother Res.*, 2008 Feb; 22(2): 141-8. doi: 10.1002/ptr.2295. PMID: 17886224

La glycyrrhizine de la réglisse est plus active que d'autres molécules testées (ribavirine, 6-azauridine, pyrazofurine, acide mycophénolique) sur le coronavirus :

Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW, Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus, *Lancet*, 2003 Jun 14;361(9374):2045-6. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13615-x. PMID 12814717

La glycyrrhizine, administrée par voie intraveineuse, améliore la réponse à l'interféron chez les patients atteints d'hépatite chronique C, diminue les ALAT et la fibrose hépatique après 52 semaines de traitement, tout en étant bien tolérée :

Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, Khomutjanskaja N, Dienes HP, Roskams T, Goldin R, Hehnke U, Inoue H, European SNMC Study Group. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks, *J Viral Hepat*, 2012 Aug; 19(8): 537-46. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01579.x. PMID 22762137

van Rossum TG, Vulto AG, Hop WC, Brouwer JT, Niesters HG, Schalm SW, Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial, *J Gastroenterol Hepatol*, 1999 Nov; 14(11): 1093-9. PMID 10574137.

La glycyrrhizine empêcherait le développement du carcinome hépatocellulaire de l'hépatite C.

van Rossum T, Vulto AG, de Man RA, Brouwer JT, Schalm SW, Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C., *Aliment Pharmacol Ther.*, 1998 Mar; 12(3): 199-205. PMID 9570253.

La glycyrrhizine exerce des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires, elle réduit l'élévation des cytokines induite par le virus H5N1.

Michaelis M, Geiler J, Naczek P, Sithisarn P, Ogbomo H, Altenbrandt B, Leutz A, Doerr HW, Cinatl J Jr., Glycyrrhizin inhibits highly pathogenic H5N1 influenza A virus-induced pro-inflammatory cytokine and chemokine expression in human macrophages, *Med Microbiol Immunol.*, 2010 Nov; 199(4): 291-7. doi: 10.1007/s00430-010-0155-0. PMID 20386921

La glycyrrhizine réduit le syndrome de réponse inflammatoire systémique induit dans certaines circonstances pathologiques (traumatismes importants, brûlures, interventions chirurgicales lourdes) en inhibant la libération excessive de cytokines anti-inflammatoires :

Takei M, Kobayashi M, Herndon DN, Pollard RB, Suzuki F, Glycyrrhizin inhibits the manifestations of anti-inflammatory responses that appear in association with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-like reactions, *Cytokine*, 2006 Sep; 35(5-6): 295-301. PMID 17113306.

L'acide glycyrrhétique est actif contre le coronavirus du SRAS :

Hoever G, Baltina L, Michaelis M, Kondratenko R, Baltina L, Tolstikov GA, Doerr HW, Cinatl J Jr., Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus, *J Med Chem.*, 2005 Feb 24 ; 48(4) : 1256-9. PMID 15715493.

La lycorine (alcaloïde de *Lycoris radiata*) possède des propriétés antivirales contre le SARS-CoV :

Li SY, Chen C, Zhang HQ, Guo HY, Wang H, Wang L, Zhang X, Hua SN, Yu J, Xiao PG, Li RS, Tan X, Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus, *Antiviral Res*, 2005 Jul; 67(1): 18-23. PMID 15885816

8. Huiles essentielles (à largement compléter, explorer le mode d'action antiviral)

Ramy M. Romeilah, Sayed A. Fayed and Ghada I. Mahmoud, Chemical Compositions, Antiviral and Antioxidant Activities of Seven Essential Oils, *Journal of Applied Sciences Research*, 6(1): 50-62, 2010.

Katarzyna Wińska, Wanda Mączka, Jacek Łyczko, Małgorzata Grabarczyk, Anna Czubaszek, Antoni Szumny, Essential Oils as Antimicrobial Agents—Myth or Real Alternative? *Molecules*, 2019 Jun; 24(11): 2130. doi: 10.3390/molecules24112130. PMCID: PMC6612361

Erdogan Orhan Ilkay, Özçelik B., Kartal Murat, Kan Yuksel (2012) Antimicrobial and antiviral effects of essential oils from selected *Umbelliferae* and *Labiatae* plants and individual essential oil components, *Turkish Journal of Biology*, 36. 239-246. 10.3906/biy-0912-30.

Chiang LC, Ng LT, Cheng PW, Chiang W, Lin CC, Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *Ocimum basilicum*, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2005 Oct; 32(10): 811-6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2005.04270.x. PMID 16173941

Jackwood MW, Rosenbloom R, Petteruti M, Hilt DA, McCall AW, Williams SM, Avian coronavirus infectious bronchitis virus susceptibility to botanical oleoresins and essential oils *in vitro* and *in vivo*, *Virus Res*, 2010 Apr; 149(1): 86-94. doi: 10.1016/j.virusres.2010.01.006. PMID 20096315.

M. Mansard, D. Laurain-Mattar, F. Couic-Marinier, Huile essentielle de Ravintsara, *Actualités Pharmaceutiques*, Volume 58, Issue 585, April 2019, Pages 57-59. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2019.02.012>

Efficacité des citrals

L'HE de mélisse *Melissa officinalis* riche en citrals est antivirale vis-à-vis d'herpès virus I et II : Schnitzler P, Schuhmacher A, Astani A, Reichling J., *Melissa officinalis* oil affects infectivity of enveloped herpesviruses, *Phytomedicine*, 2008 Sep; 15(9): 734-40. doi: 10.1016/j.phymed.2008.04.018. PMID 18693101

Allahverdiyev A, Duran N, Ozguven M, Koltas S., Antiviral activity of the volatile oils of *Melissa officinalis* L. against *Herpes simplex virus type-2*, *Phytomedicine*, 2004 Nov; 11(7-8): 657-61. PMID 15636181

L'HE de mélisse est antivirale vis-à-vis de la grippe A H9N2

Pourghanbari G., Nili H., Moattari A. *et al.*, Antiviral activity of the oseltamivir and *Melissa officinalis* L. essential oil against avian influenza A virus (H9N2), *VirusDis.*, 27, 170–178 (2016). <https://doi.org/10.1007/s13337-016-0321-0>

L'HE de lemongrass *Cymbopogon citratus* est active sur *Herpes virus* (mais *Cymbopogon flexuosus* pourrait marcher aussi grâce aux citrals) :

Minami M, Kita M, Nakaya T, Yamamoto T, Kuriyama H, Imanishi J., The inhibitory effect of essential oils on herpes simplex virus type-1 replication *in vitro*, *Microbiol Immunol.*, 2003 ; 47(9) : 681-4. Doi : 10.1111/j.1348-0421.2003.tb03431.x. PMID : 14584615

Propriétés intéressantes du 1,8-cinéole en prévention du Covid-19 (et peut-être de ses complications?)

Le 1,8-cinéole est bon marché, présent et en proportion importante dans de nombreuses huiles essentielles courantes, Myrtaceae surtout : eucalyptus radié (*Eucalyptus radiata*) et eucalyptus globuleux (*Eucalyptus globulus*), myrte (*Myrtus communis*), cajepout (*Melaleuca cajuputi*), niaouli (*Melaleuca quinquenervia*), et d'autres familles : ravintsara (*Cinnamomum camphora*) et cinéole, piment de la Jamaïque (*Pimenta dioica*), fragonia (*Agonis fragrans*), romarin (*Rosmarinus officinalis*) et cinéole, saro (*Cinnamosma fragrans*)...

Expectorant, asséchant des muqueuses respiratoires, mucolytique, améliore la clairance muco-ciliaire :

Hasani A, Pavia D, Toms N, Dilworth P, Agnew JE, Effect of aromatics on lung mucociliary clearance in patients with chronic airways obstruction, *J Altern Complement Med*, 2003 Apr; 9(2): 243-9. PMID 12804077

Améliore les épreuves fonctionnelles respiratoires, anti-inflammatoire bronchique et anti-asthmatique :

Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Repges R, Vetter H., Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial, *Respir Med.*, 2003 Mar; 97(3): 250-6. PMID 12645832

Anti-inflammatoire, inhibition de la production des métabolites de l'acide arachidonique (leucotriène B4 et prostaglandine E2) et des monocytes :

Juergens UR, Stöber M, Schmidt-Schilling L, Kleuver T, Vetter H., Antiinflammatory effects of euclyptol (1.8-cineole) in bronchial asthma: inhibition of arachidonic acid metabolism in human blood monocytes *ex vivo*, *Eur J Med Res.*, 1998 Sep 17; 3(9): 407-12. PMID 9737886

Effet inhibiteur de la production de cytokines responsables de l'inflammation bronchique, stimulées par le LPS et l'IL1-bêta par des monocytes humains *in vitro* (TNF-alpha, interleukine-1bêta, leucotriène B4, thromboxane B2) :

Juergens UR, Stöber M, Vetter H. Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1.8-cineole) in human blood monocytes *in vitro*, *Eur J Med Res.*, 1998 Nov 17; 3(11): 508-10. PMID 9810029

Action sur les cellules mastocytaires

Santos FA, Rao VS., Mast cell involvement in the rat paw oedema response to 1,8-cineole, the main constituent of eucalyptus and rosemary oils, *Eur J Pharmacol.*, 1997 Jul 23; 331(2-3): 253-8. PMID 9274987

Antiviral vis-à-vis du virus Influenza A H3N2, par inhibition du (NF)-kB, en combinaison avec l'oseltamivir :

Lai YN, Li Y, Fu LC, Zhao F, Liu N, Zhang FX, Xu PP, Combinations of 1,8-cineol and oseltamivir for the treatment of influenza virus A (H3N2) infection in mice, *J Med Virol.*, 2017 Jul; 89(7): 1158-1167. doi: 10.1002/jmv.24755. PMID 27966790

Le 1,8-cinéole protège contre l'infection par le virus de la grippe A chez la souris, il réduit le niveau d'IL-4, IL-5, IL-10 et MCP-1 dans les sécrétions nasales, et le niveau d'IL-1 β , IL-6, TNF- α et IFN- γ dans les tissus pulmonaires de souris infectées par le virus, il réduit l'expression de NF-kB p65, de la molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM)-1 et de la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire (VCAM)-1 dans les tissus pulmonaires :

Li Y, Lai Y, Wang Y, Liu N, Zhang F, Xu P, 1,8-Cineol Protect Against Influenza-Virus-Induced Pneumonia in Mice, *Inflammation*, 2016 Aug; 39(4): 1582-93. doi: 10.1007/s10753-016-0394-3. PMID 27351430

Le 1,8-cinéole inhibe la production de TNF- α , c'est un agent prometteur pour lutter contre les pathologies associées au choc septique :

Santos F.A., Silva R.M., Tomé A.R., Rao, V.S.N., Pompeu M.M.L., Teixeira M.J., De Freitas L.A.R., De Souza V.L. (2001) 1,8-Cineole protects against liver failure in an *in-vivo* murine model of endotoxemic shock, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53: 505-511. doi:10.1211/0022357011775604

L'HE de laurier (*Laurus nobilis*) est antivirale, et aurait une activité inhibitrice vis-à-vis de la réplication des virus SARS-CoV et HSV-1 (association de bêta-ocimène, 1,8-cinéole, alpha-pinène, bêta-pinène) :

Loizzo MR, Saab AM, Tundis R, Statti GA, Menichini F, Lampronti I, Gambari R, Cinatl J, Doerr HW, Phytochemical analysis and *in vitro* antiviral activities of the essential oils of seven Lebanon species, *Chem Biodivers*, 2008 Mar; 5(3): 461-70. doi: 10.1002/cbdv.200890045. PMID 18357554.

Une étude toute récente en pré-print montre que l'eucalyptol (1,8-cinéole) est inhibiteur de la principale protéinase virale Mpro du SRAS-CoV-2, qui est nécessaire à la reproduction du coronavirus :

Sharma A.D., Kaur I., Eucalyptol (1,8 cineole) from *Eucalyptus* Essential Oil a Potential Inhibitor of COVID 19 Corona Virus Infection by Molecular Docking Studies, Preprints 2020, 2020030455 (doi: 10.20944/preprints202003.0455.v1).

Idem pour la jensénone, une cétone :

Sharma Arun Dev, Kaur Inderjeet, Molecular docking studies on Jensenone from eucalyptus essential oil as a potential inhibitor of COVID 19 corona virus infection.

Une autre étude de recherche de sites actifs a identifié la nigelle aromatique (*Nigella sativa*) comme un bon candidat à l'inhibition de la protéinase Mpro, non par la thymoquinone, le plus souvent citée, mais par un alcaloïde indazolé, la nigellidine : (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nigellidine>)

Bouchentouf S., Missoum N. (2020) Identification of Compounds from *Nigella Sativa* as New Potential Inhibitors of 2019 Novel Coronavirus (Covid-19): Molecular Docking Study, *ChemRxiv*. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12055716.v1>

Il en est de même pour l'hespéridine et la naringine, flavonoïdes des écorces de *Citrus* : Meneguzzo F., Ciriminna R., Zabini F., Pagliaro M., Accelerated Production of Hesperidin-rich Citrus Pectin from Waste Citrus Peel for Prevention and Therapy of COVID-19. Preprints 2020, 2020030386 (doi: 10.20944/preprints202003.0386.v1).

Tropisme pulmonaire des monoterpènes alpha-pinène et bêta-pinène

Mucolytiques et expectorants, oxygénants respiratoires, sécrétolytiques : Behrbohm H, Kaschke O, Sydow K., Effect of the phytogetic secretolytic drug Gelomyrtol forte on mucociliary clearance of the maxillary sinus, *Laryngorhinootologie*, 1995 Dec; 74(12): 733-7. PMID 8579672

Antiviraux

Astani A, Schnitzler P., Antiviral activity of monoterpenes beta-pinene and limonene against herpes simplex virus *in vitro*, *Iranian Journal of Microbiology*, 2014 Jun; 6(3): 149-155. texte intégral

Le bêta-caryophyllène

Le bêta-caryophyllène inhibe les voies déclenchées par l'activation du complexe récepteur toll like; CD14 / TLR4 / MD2, réduit les processus immuno-inflammatoires : Sharma C, Al Kaabi JM, Nurulain SM, Goyal SN, Kamal MA, Ojha S., Polypharmacological Properties and Therapeutic Potential of β -Caryophyllene: A Dietary Phytocannabinoid of Pharmaceutical Promise, *Curr Pharm Des*, 2016; 22(21): 3237-64. PMID 26965491.

QUELQUES PROPOSITIONS THERAPEUTIQUES EN PHYTO-AROMATHERAPIE

Les médecins de première ligne peuvent éviter l'abstention thérapeutique, et traiter leurs patients au début de la maladie pour éviter les complications graves. La phyto-aromathérapie propose de nombreuses pistes :

Aromathérapie : voie rectale à privilégier en raison de son tropisme pulmonaire, une voie royale pour amener les principes actifs des huiles essentielles rapidement au cœur droit puis au poumon

H.E. Citronnelle des Indes (*Cymbopogon citratus*) (feuilles) (citral antiviraux)
ou H.E. Pin (*Pinus silvestris*) aiguilles (alpha-pinène et bêta-pinène) si les signes pulmonaires sont au premier plan

H.E. Ravintsara (*Cinnamomum camphora*) ct cinéole (feuille) (terpinène-4-ol)
H.E. Thym ct linalol (*Thymus vulgaris*) linaloliferum (plante fleurie) (linalol synergique antiviral)
H.E. Laurier (*Laurus nobilis*) (feuille) (activité évoquée sur le SARS Cov 1)
H.E. Myrte vert (*Myrtus communis*) ct cinéole (plante fleurie) (expectorant, protection pulmonaire)
30 mg de chaque, deux fois par jour (adultes +++)

Voie orale

Spécialité à base d'HE de menthe poivrée (synergie anti-infectieuse du menthol), cannelle, girofle, thym thymol, lavande vraie
Ajouter une goutte d'HE ravintsara (*Cinnamomum camphora*) ct cinéole dans le mélange (mais toute autre HE à 1,8-cinéole fera l'affaire)
25 gouttes + 1 goutte quatre à six fois par jour (adultes +++)

Phytothérapie (quelques propositions, choisir les plantes en fonction de la symptomatologie)

Plantes de la famille des Asteraceae :

Inula helenium +++ en TM ou teinture ou tisane (alantolactone), effets sudorifique, antitussif, mucolytique, et surtout inhibitrice de l'IL-6, prévention des complications ??? (cytokine storm)

Artemisia annua +++ antimalarique, active sur germes intracellulaires et antivirale (voir plus loin)

Eupatorium perfoliatum antiviral (grippe H1N1), empêche l'adhésion virale aux membranes des cellules-hôtes, utile dans les courbatures +++, tout comme *Eupatorium cannabinum* et *Arnica montana*

Neurolaena lobata +++ actif sur virus à ARN (disponible dans les DOM uniquement)

Des Fabaceae, qui ont d'autres modes d'action, plutôt immunomodulants :

Glycyrrhiza glabra sous différentes formes galéniques (voir plus haut) +++

Astragalus membranaceus immunomodulation complexe (prévention du cytokine storm ?)

Des Lamiaceae dont :

Scutellaria baicalensis (baïcaline +++, voir la biblio correspondante)

Autres : *Andrographis paniculata* (antiviral, antigrippal, plutôt préventif)

D'autres plantes adaptogènes sont immunomodulantes et préventives

Mais il faut sans doute éviter les immunostimulants, surtout au début de la maladie, car l'aggravation semble correspondre à un emballement immunitaire

Les privilégier plutôt en convalescence

À propos de l'armoise chinoise *Artemisia annua*, complément à la monographie WikiPhyto

Selon Christian BUSSER Dr en pharmacie et en ethnologie, enseignant en ethnomédecine à l'Université de Strasbourg

Artemisia annua joue un rôle particulier en Chine dans la lutte contre le coronavirus car elle est administrée seule et non pas mélangée à d'autres plantes. Elle est utilisée pour résoudre les symptômes de difficulté respiratoire modérée, c'est à dire les cas qui posent aujourd'hui un problème à nos autorités sanitaires car susceptibles de s'aggraver et d'occuper des places en service de réanimation ainsi que de mobiliser des respirateurs artificiels. *Artemisia annua* a l'avantage de ne provoquer aucun effet secondaire et d'être non toxique. Elle est également disponible en quantité importante tout en étant très peu chère.

Frank van der Kooy, Shawn Edward Sullivan, The complexity of medicinal plants: The Traditional *Artemisia annua* formulation, current status and future perspectives (2013), *Journal of Ethnopharmacology*, p.3

Elle est utilisée pour traiter les fièvres et les syndromes respiratoires et ses vertus antivirales sont aujourd'hui démontrées.

WHO Report - SARS: Clinical Trials on Treatment Using a Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

Les traitements qui hybrident médecine conventionnelle et médecine traditionnelle chinoise pour lutter contre le SARS-CoV ont déjà prouvé leur efficacité. L'Organisation Mondiale de la Santé a commandité en 2004 une étude portant sur une complémentarité entre traitement conventionnel et médecine traditionnelle chinoise dans le cadre du traitement du SARS-CoV. Cette étude souligne que, dans certaines conditions, le traitement conventionnel composé d'antiviraux est plus efficace lorsqu'il est accompagné d'un traitement complémentaire à base de plantes médicinales. Toujours selon cette étude, cette synergie est d'autant plus importante pour les cas modérés à sévères, qui sont ceux qui posent un problème aujourd'hui aux services de santé en mobilisant du personnel, du matériel et des infrastructures dédiées sur une période inhabituellement longue. Plus concrètement, ce traitement de médecine traditionnelle chinoise se présente sous forme de décoctions d'une dizaine de plantes médicinales. La formulation est adaptée à chaque type de cas et *Artemisia annua* est utilisée dans le cas de difficultés respiratoires modérées à sévères.

Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang, Line Meddeb, Mor-gane 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)

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).

Mehrangiz Khajeh Karamoddinia *et al.*, Antiviral activities of aerial subsets of *Artemisia* species against *Herpes Simplex* virus type 1 (HSV1) *in vitro*, *Asian Biomedicine*, Vol. 5 No. 1 February 2011; 63-68 DOI: 10.5372/1905-7415.0501.007

Des études très récentes sur le SARS-CoV-2 confirment encore le potentiel de l'*Artemisia annua* dans la lutte contre l'épidémie. Une étude encore en révision datant du 13/03/2020

tente de simuler numériquement l'inhibition chimique de molécules tests sur la protéase principale du SARS-CoV-2 (PDB ID : 6LU7). Parmi les molécules ayant le plus grand potentiel d'inhibition, quatre font partie des principes actifs que l'on retrouve dans *Artemisia annua* : lutéoline, kaempférol, quercétine et apigénine.

Smith M., Smith J.C., 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)

Martin J. Vincent *et al.*, Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread, *Virology Journal*, 2005, BioMed Central (2005)

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 *Artemisia annua*.

Shi-you Li *et al.*, Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus (2005), *Antiviral Research* 67 (2005) 18–23.

Khaerunnisa, S. 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)

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.

Il serait nécessaire et utile de mener rapidement une étude clinique complémentaire aux études cliniques déjà effectuées en Chine sur *Artemisia annua* avec une dérogation au niveau de la pharmacopée car elle est inscrite à la pharmacopée chinoise mais pas à la pharmacopée française. Le service de santé des armées pourrait mener un telle étude clinique compte tenu de nos liens privilégiés avec l'Afrique qui dispose de ressources considérables et immédiatement disponibles.

ATTENTION
TOUTES LES PROPOSITIONS PRÉCÉDENTES NE SONT QUE THÉORIQUES,
ET SONT DESTINÉES À LA RÉFLEXION DES PROFESSIONNELS,
NOUS DÉCONSEILLONS FORMELLEMENT L'AUTOMÉDICATION