



# **Protéase sérique transmembranaire et activité anti- Récepteur Androgénique de l'Artemisia annua : une autre possibilité thérapeutique pour l'infection au COVID-19**

**Dr. Catherine Poisson-Benatouil**

Anesthésiste-Réanimateur

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

[contact@maison-artemisia.org](mailto:contact@maison-artemisia.org)

avec l'aide de

**Jean-Luc Galabert**

Consultant

Bureau d'étude Inter-Culturel Nyamata | Rwanda

[etudes@inter-culturel.net](mailto:etudes@inter-culturel.net)

---

## **Résumé**

En 2011 déjà, des chercheurs avaient remarqué pour le SARS-CoV-2, que lorsqu'une cellule cible exprimait à sa surface deux récepteurs (comme le pneumocyte de type 2), d'une part le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2), une zinc métalloprotéase et d'autre part la protéase sérique transmembranaire TMPRSS2 (TMPRSS2), elle était davantage susceptible d'être infectée. L'expression membranaire de la TMPRSS2, est connue à ce jour, dans la littérature, pour être stimulée par l'expression des récepteurs aux androgènes (RA) à la surface des cellules. Les RA s'expriment par la stimulation des androgènes (A). Pour le SARS-CoV-2, il a été démontré que son entrée cellulaire était bloquée par un inhibiteur spécifique de la protéase TMPRSS2. La première étape à franchir, pour la pénétration cellulaire, est donc l'activation par les RA de l'expression de la TMPRSS2 à la surface membranaire des cellules cibles susceptibles de posséder les deux récepteurs, ACE2 et TMPRSS2. Sur la protéase exprimée se fait l'amorçage initial de la protéine S, péplomère saillant du virus SARS-CoV-2. Ensuite, l'amorçage terminé, la protéase sérique peut provoquer le clivage du récepteur ACE2 présent et ainsi augmenter l'entrée du virus dans la cellule. L'expression par les androgènes des RA et par conséquent de la TMPRSS2 est connue dans les

cellules du poumon, de la prostate, du tube digestif et des voies aériennes supérieures et dans certains tissus cancéreux, prostate et poumon. Cette chaîne d'activation est décrite particulièrement dans les cellules tumorales et métastatiques ces cancers résistants à l'hormonothérapie. L'artémisinine, ses dérivés et l'*Artemisia annua* ont prouvé leur efficacité sur l'inhibition de la croissance des cellules tumorales et métastatiques du cancer de la prostate, in vitro, in vivo et chez l'homme cliniquement. Leur action passe par la diminution de l'expression des RA et subséquemment par celle de la TMPRSS2 impliquée dans la diffusion de messages cellulaires biochimiques stimulant l'apparition des cellules tumorales et métastatiques de la prostate. Si l'artémisinine, dihydroartémisinine et autres dérivés sesquiterpéniques de *Artemisia annua* ont cette capacité inhibitrice via les RA sur la TMPRSS2 dans le cancer de la prostate, elles pourraient de même l'avoir sur les cellules infectées par le SARS-CoV-2 et ainsi inhiber l'amorçage initiale de la protéine S virale première clé de la stimulation du récepteur ACE2 et de la pénétration virale intracellulaire.

## I. Protéase sérique et récepteurs aux Androgènes ( RA) définitions et fonctions

### 1.1 La protéase sérique transmembranaire

La protéase sérique transmembranaire est une enzyme codée par le gène TMPRSS2. Le gène TMPRSS2 code une protéine de la famille des protéases à sérine. Cette protéine contient quatre domaines :

- Un domaine transmembranaire de type II
- Un domaine récepteur de classe A
- Un domaine récepteur nettoyeur, riche en cystéine
- Un domaine protéase

Les protéases à sérine sont connues pour être impliquées dans de nombreux processus physiologiques (homéostasie du fer) et pathologiques par exemple, la fibrose pulmonaire idiopathique, le cancer de la prostate, l'adénocarcinome pulmonaire, le COVID 2003, le COVID 2019, les infections à *Haemophilus influenzae*.

Dans la fibrose idiopathique, l'endothélium lésé entraîne une production de fibronectine et autres cofacteurs qui stimulent la prolifération de fibroblastes. Les de type 2 ne fabriquent plus de surfactant et le maintien de la barrière perméable avec les pneumocytes de type 1.

Limburg H., Harbig A., Bestle D., Stein DA., Moulton HM., Jaeger J., Janga H. & al.  
**TMPRSS2 Is the Major Activating Protease of Influenza A Virus in Primary Human Airway Cells and Influenza B Virus in Human Type II Pneumocytes**  
Journal of Virology, 2019 Oct 15;93(21). pp. 649-19. Print 2019 Nov 1

Sandrine Hoquet Bresciani

**La fibrose pulmonaire diffuse idiopathique : données actuelles**

Sciences du vivant (q-bo), Thesis · June 2000, Hal-01733711

Cordier JF.

### **Fibroses pulmonaires**

Méd. et sciences, 1994, 10 (12) p 1223-33.

## **1.2 Les récepteurs aux androgènes**

Le récepteur aux androgènes est le récepteur des hormones sexuelles mâles que sont la testostérone et la dihydrotestostérone. Les hormones sont des agonistes du récepteur. Leur expression est connue dans les testicules, la prostate, le poumon, les glandes surrénales, les reins, le cerveau.

Le récepteur ACE2 :

Le récepteur ACE2 est une zinc métalloprotéase capable d'hydrolyser l'angiotensine 1 en Angiotensine 2. C'est une enzyme liée à la face externe des membranes plasmiques des cellules du poumon, des artères, du cœur, du rein et de l'appareil digestif. Elle joue un rôle important dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), qui régule l'homéostasie hydrosodée et la pression artérielle. L'ACE2 est le point d'entrée dans les cellules humaines de certains coronavirus, dont le coronavirus humain NL63 (HCoV-NL63), le SARS-CoV, coronavirus à l'origine du SRAS, et le SARS-CoV-2, à l'origine de la COVID-19.

Mohammed A. R. Chamsi-Pasha, Zhili Shao et W. H. Wilson Tang

#### **Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Therapeutic Target for Heart Failure**

Current Heart Failure Reports, vol. 11, no 1, mars 2014, p. 58-63

Annamaria Mascolo, Konrad Urbanek, Antonella De Angelis, Maurizio Sessa & al

#### **Angiotensin II and angiotensin 1-7: which is their role in atrial fibrillation?**

Heart Failure Reviews, vol. 25, no 2, mars 2020, p. 367-380

Anthony R. Fehr et Stanley Perlman,

#### **Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis**

Coronaviruses, vol. 1282, 12 février 2015, p. 1-23

Fang Li

#### **Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus » Antiviral Research**

vol. 100, no 1, octobre 2013, p. 246-254

Keiji Kuba, Yumiko Imai, Shuan Rao, Hong Gao, Feng Guo, & al.

#### **A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury**

Nature Medicine, vol. 11, no 8, 10 juillet 2005, p. 875-879

Peng Zhou, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, & al

#### **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin**

Nature, vol. 579, no 7798, 3 février 2020, p. 270-273

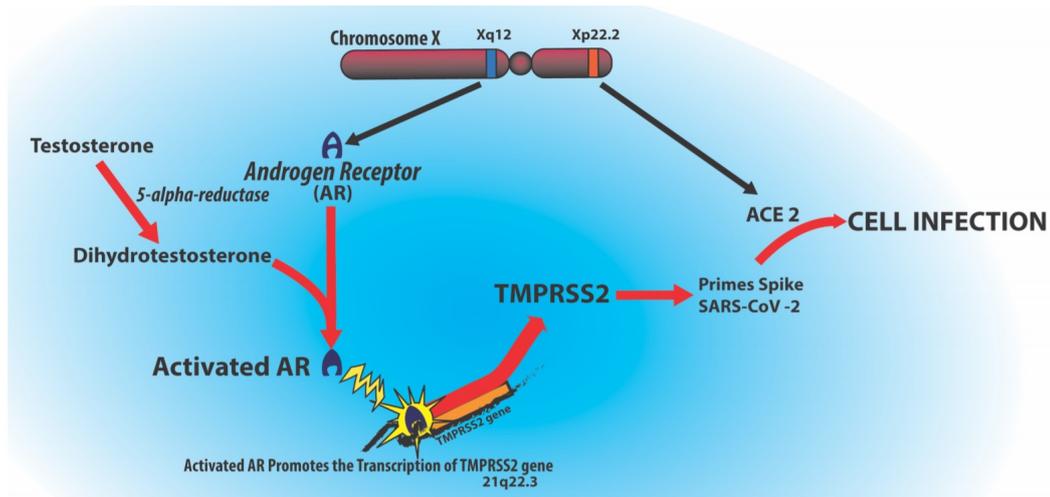
## **II. Protéase sérique, récepteur ACE2 : deux clés à activer pour entrer dans la cellule cible du virus et lien avec le Coronavirus**

Il a été démontré, en 2011, pour le SARS-CoV-2003, génétiquement très proche du SARS-CoV2, que lorsqu'une protéine S (Péplomère saillant du virus, du SARS COV) se liait au récepteur ACE2 de sa cellule hôte, le complexe virus et cellule était traité protéolytiquement par la protéase transmembranaire de type 2 TMPRSS2, ce qui conduisait au clivage de l'ACE 2 et à l'activation de la protéine spirale S virale, selon un procédé similaire à celui observé pour la grippe ou le métapneumovirus humain (MPVH). Ce processus facilite ainsi la pénétration du virus dans sa cellule cible.

On sait que la protéine ACE2 est actuellement un des récepteurs connus du COVID 19. Une hypothèse émise en 2011 était que, lorsqu'une cellule, présentait conjointement, à sa surface, les deux récepteurs ACE 2 et TMPRSS2, exemple le pneumocyte de type deux, elle était davantage susceptible d'être infectée par le SARS-CoV. Pour la SARS-CoV-2 en 2019 il a été établi que son entrée dans la cellule est bloquée par un inhibiteur spécifique de la protéase. Le virus utilise la sérine protéase TMPRSS2 pour l'amorçage de sa protéine S puis le récepteur ACE2, clivé par le TMPRSS2 pour l'entrée dans la cellule cible.

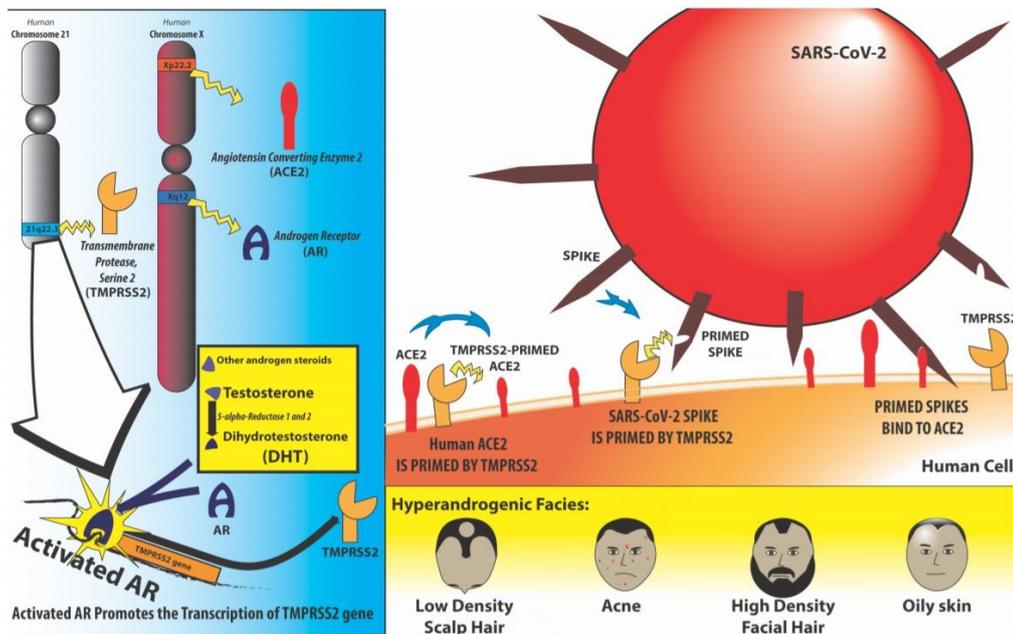
Les androgènes stimulent l'expression des récepteurs aux androgènes et les récepteurs aux androgènes (RA) sont actuellement les seuls stimulateurs connus de l'expression du gène de la protéase sérique TMPRSS2 de la membrane cellulaire chez l'homme. Les RA sont présents dans de nombreux organes (poumons, voies aériennes supérieures, intestin, prostate, testicule et reins). Par ailleurs l'expression de la protéase TPMRSS2 est retrouvée chez l'homme dans les cellules de la prostate et s'expriment in vivo, dans des cellules d'adénocarcinomes pulmonaires A 549 injectées à des souris stimulées par les RA.

Il est établi désormais que pour le SARS-CoV-2 (COVID19) la première étape à franchir pour que la pénétration cellulaire ait lieu, est l'activation par les récepteurs aux androgènes (RA) de l'expression du gène de la TMPRSS2 de la membrane cellulaire. C'est sur cette protéase que se fait l'amorçage de la protéine S du virus.



**Figure 1.** Le récepteur aux androgènes (AR), activé par les androgènes stimule secondairement la transcription du gène de la protéase sérique TPMRSS2. Extrait de Carlos Gustavo Wambier, MD, PhD, Andy Goren, MD. « **Sars-Cov2 infections is likely to be androgen mediated** ». *Journal of the American academy of dermatology* (2020) <https://doi.org/10.1016/J.jaad.2020.04.032>

L'activation des récepteurs aux androgènes, par les androgènes est nécessaire à la transcription du gène de la TPMRSS2. Par la suite la protéase sérique TPMRSS2 s'étant exprimée, l'amorçage de la protéine S du virus SARS-CoV-2 a lieu sur ce récepteur cellulaire (exemple le pneumocyte de type 2 ou les cellules intestinales). Pour finir la protéase sérique peut provoquer le clivage de l'ACE2 pour augmenter l'entrée du virus dans la cellule.



**Figure 2 :** Amorçage de la protéine S du virus SARS-CoV-2 par la protéase sérique exprimée et clivage secondaire du récepteur ACE2 de la cellule infectée par le virus COVID19. Extrait de Carlos Gustavo Wambier, Andy Goren, (op. cit.)

Cette implication des récepteurs aux androgènes dans la physiopathologie du COVID 19 expliquerait les données épidémiologiques et cliniques actuelles concernant l'atteinte prédominante des hommes par le COVID 19 et la sévérité de leur pathologie. Il existe par ailleurs de grandes variabilités interindividuelles et liées au sexe dans l'expression des récepteurs aux androgènes dans leurs répartitions tissulaires.

Ces mécanismes permettent de comprendre l'atteinte des organes cibles constatée cliniquement et liée à la présence des deux récepteurs conjointement. L'entrée virale via les cellules des fosses nasales et des voies aériennes supérieures, l'atteinte olfactive, gustative et secondairement du système nerveux central (clinique et scanographique), l'insuffisance respiratoire aiguë et la pneumonie interstitielle fibrosante, la diarrhée, l'insuffisance rénale, insuffisance cardiaque.

Carlos Gustavo Wambier, MD, PhD, Andy Goren, MD.  
**Sars-Cov2 infections is likely to be androgen mediated**  
Journal of the American Academy of Dermatology (2020)  
<https://doi.org/10.1016/J.jaad.2020.04.032> (Preprint)

Jing Qi, PHD, yang Zhou PHD, Jiao Hua, Liying Zhang & al.  
**The SCRNA – seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organsusceptible to COVID infection**  
Preprint (PDF Available) · April 2020

Laura Mikkonen, Päivi Pihlajamaa, Biswajyoti Sahu, et al  
**Androgen receptor and androgen-dependent gene Expression in lung**  
Molecular and cellular endocrinology, volume 317, issue 1-2,;14-24 (2010)

Heurich A, Hoffman Winkler, h Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlman S  
**TMPRSS2 and ADAM 17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike protein**  
Journal of Virology, 2014 Jan; 88(2): 1293–1307

Lucas JM, Heinlein C, Kim T, et al  
**The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis**  
Cancer Discovery 2014 Nov; 4(11): 1310-25.

Lucas JM, Heinlein C, Kim T, et al  
**The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis**  
Cancer Discovery 2014 Nov; 4(11): 1310-25.

Eva Böttcher, Tatyana Matrosovich et al.  
**Proteolytic Activation of Influenza Viruses by Serine Proteases TMPRSS2 and HAT from Human Airway Epithelium**  
Journal of Virology, vol 80, 19 October 2006, page 9896 -98

Markku H. Vaarala; Katja S. Porvari et al.  
**Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in Mouse and human Tissues**  
Journal of Pathology, vol 193, 1 Janvier 2001, p 134 140.

Lin B, Ferguson C, White JT, Wang S, Vessella R, True LD, Hood L, Nelson PS  
**Prostate-localized and Androgen-regulated Expression of the Membrane-bound Serine Protease TMPRSS2**

Cancer research, vol 59, 17, September 1999, p 4180 -4184.

Genome Browsers

**Transmembrane protease serine 2 TMPRSS2** [Homo sapiens (human)]

HGNC. Primary source: HGNC:HGNC:11876

Yu J., Yu J, Mani RS., Cao Q., Brenner CJ., Cao X., Wang X. & al.

**An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression**

Cancer Cell, Vol. 17, 5, Mai 2010, pages 443-454

Markus Hoffman Hannah Kleine Weber, Simon Schroeder, and col

**SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor**

Cell. 2020 Apr 16; 181(2): 271–280

Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E et al.

**Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response**

Journal of virology 2011 May; 85 (9): 4122–4134

Heurich A, Hoffman Winkler, h Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlman S

**TMPRSS2 and ADAM 17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike protein**

Journal of Virology, 2014 Jan; 88(2): 1293–1307

Rafal Butowt and Katarzyna Bilinska

**SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection**

ACS Chemical Neuroscience, April 13, 2020: <https://dx.doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00172>

Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C. et al.

**SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes**

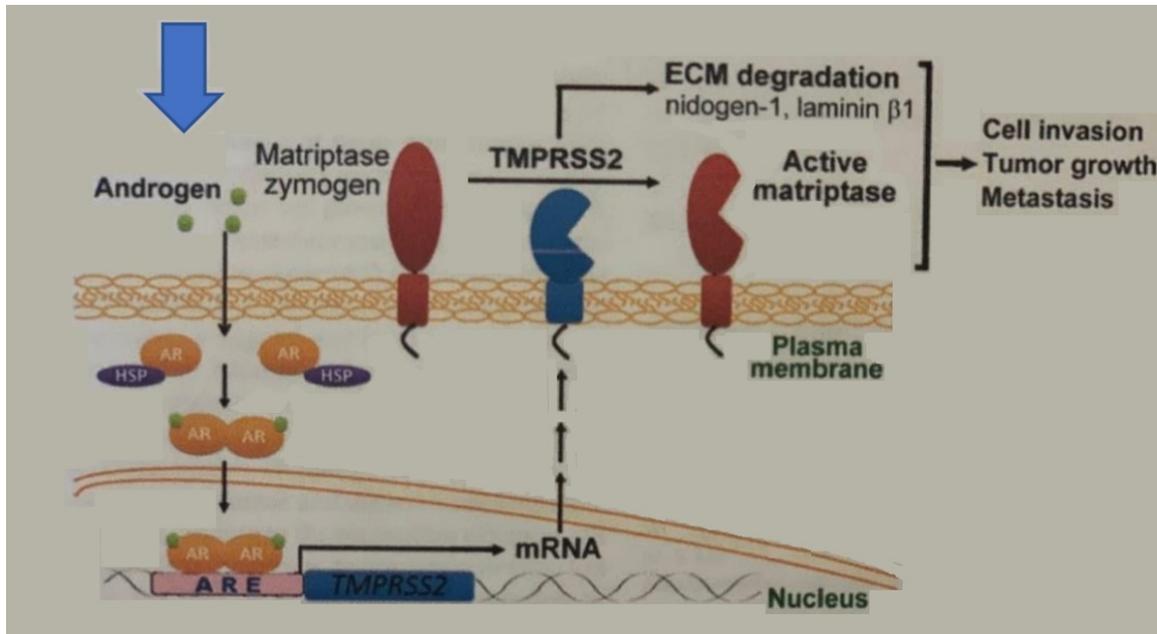
Nature Medecine (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>

### **III La protéase sérique TMPRSS2 dans les tissus pulmonaire et prostatiques sains et cancéreux :**

Le gène de la serine protéase TMPRSS2 est situé sur le chromosome 21. Il s'exprime hautement à la surface des cellules de l'épithélium prostatique par rapport à son expression dans d'autres tissus humains (Pneumocyte II, cellules de l'intestin, cellules des voies aériennes supérieures, vessie et reins).

Dans le cancer de la prostate, la serine protéase TMPRSS2 ancrée dans la membrane cellulaire stimule une cascade protéolytique qui agit, via une endopeptidase comme

médiateur de l'invasion des cellules cancéreuses, de la croissance et des métastases tumorales. C'est la matriptase qui sert de substrat à la TMPRSS2. L'activation de la matriptase est induite par les androgènes, via l'expression des Récepteur Androgéniques (RA), qui augmentent l'expression de la TMPRSS2.



**Figure 3** : expression génique de la protéase sérique TMPRSS2 sur la membrane cellulaire de la cellule cancéreuse de la prostate via la stimulation des récepteurs aux androgènes. (RA) Activation secondaire de la Matriptase qui stimule la production des cellules cancéreuses métastatiques et la croissance tumorale.

Ko Chung-Jung, Huang Cheng-Chung, Lin Hsin-ying et al.

**Androgen-Induced TMPRSS2 Activates Matriptase and Promotes Extracellular Matrix Degradation, Prostate Cancer Cell Invasion, Tumor Growth, and Metastasis**

Cancer Res. 2015 Jul 15;75(14):2949-60. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3297. Epub 2015 May 27

Daniel E. H. Afar, Igor Vivanco, Rene S. Hubert, James Kuo, Emily Chen, Douglas C. Saffran, Arthur B. Raitano and Aya Jakobovits

**Catalytic Cleavage of the Androgen-regulated TMPRSS2 Protease Results in Its Secretion by Prostate and Prostate Cancer Epithelia**

Cancer Research, 1686–1692, February 15, 2001

Bioyang Lin, Camari Ferguson, James T, White et al. et al.

**Prostate-localized and Androgen-regulated Expression of the Membrane-bound Serine Protease TMPRSS2**

Cancer research, 59, 4180–4184, September 1, 1999

Les pneumocytes de type 2 tapissent les alvéoles pulmonaires et secrètent le surfactant. Ce sont les cellules souches des pneumocytes de type 1 et ils permettent le renouvellement et la restauration cicatricielle de l'épithélium pulmonaire.

Les récepteurs aux androgènes ont été mis en évidence dans des lignées cellulaires humaines cancéreuses pulmonaires dérivées des pneumocytes de type 2 humain. (Lignées A549 dérivées d'adénocarcinome). Après exposition de ces cellules aux androgènes, le taux de récepteurs aux androgènes augmente et régule à la hausse l'expression du gène de la protéase sérique TPMS2.

Laura Mikkonen, Päivi Pihlajamaa, Biswajyoti Sahu, et al  
**Androgen receptor and androgen-dependent gene Expression in lung**  
Molecular and cellular endocrinology, volume 317, issue 1-2,;14-24 (2010)

#### **IV. L'artémisinine et l'artésunate dans le traitement du cancer de la prostate in vivo, in vitro et clinique et dans l'adénocarcinome pulmonaire (pneumocyte de type 2) in vivo**

En 2010, furent étudiés, in vitro, les effets de la dihydroartémisinine et de deux dimères de l'artémisinine sur l'apoptose et la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate. Toutes les molécules étudiées montraient une augmentation de l'apoptose cellulaire, et un arrêt de la croissance des cellules métastatiques et des cellules tumorales originales. Le traitement cellulaire par un des dérivés de l'artémisinine faisait décroître les récepteurs aux androgènes et s'associait à une perte concomitante du cycle cellulaire régulateur des protéines Cyclines D1 et C Myc. L'étude démontrait le potentiel des dérivés de l'artémisinine dans le traitement du cancer de la prostate et de ses métastases en particulier chez les patients présentant une résistance à l'hormonothérapie ;

En 2017, une autre étude s'intéresse au traitement des cancers métastasés de la prostate et résistants aux traitements anti-androgéniques. Dans un modèle cellulaire PCA 22 RVL, in vitro et in vivo, l'artésunate en deux doses quotidiennes retrouve une régression des cellules tumorales et une diminution significative des cellules des métastases osseuses et pulmonaires. Les récepteurs aux androgènes sont fortement diminués. Il est constaté aussi que l'artésunate supprime la croissance des cellules cancéreuses et métastatiques du cancer de la prostate en inhibant l'expression des récepteurs aux androgènes et en réduisant l'expression secondaire de la serine protéase TPMS2.

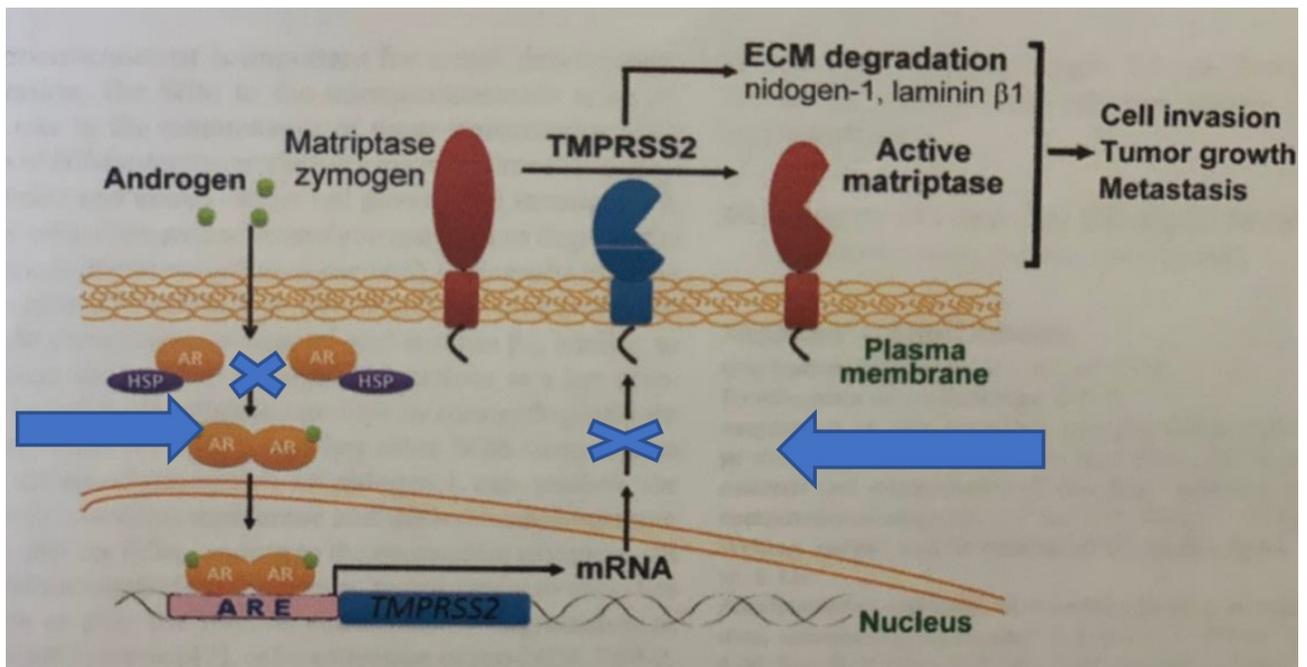


Figure 4 : action de l'Artésunate (flèche bleue) : inhibition de l'expression du gène de la protéase sérique TMPRSS2 via son action inhibitrice sur les récepteurs aux androgènes (RA)

Zhenzhong Wang, Chao Wang, Ziyu WU, JUN XUE, Baixin Shen, Wei Zuo

**Artesunate Suppresses the Growth of Prostatic Cancer Cells through Inhibiting Androgen Receptor**

Biological and Pharmaceutical Bulletin, 40, 479-485 (2017)

Nunes JJ, Pandey SK, Yadav A, Goel S, Ateeq B.

**Targeting NF-kappa B Signaling by Artesunate Restores Sensitivity of Castrate-Resistant Prostate Cancer Cells to Antiandrogens**

Neoplasia. 2017 April ; 19(4): 333-345

Colm Morrissey, Byron Gallis, Jeffrey W, Solazzi, Byung Ju Kim et al.

**Effect of artemisinin derivatives on apoptosis and cell cycle in prostate cancer cells**

Anti-cancers Drugs 2012 April; 21(4) : 223-232.

L'activité anticancéreuse de *Artemisia annua* ne se limite pas à l'artémisinine mais elle s'étend aussi à ses dérivés comme l'artémisitène, arteanuineB, la dihydroartémisinine, mais aussi à d'autres biomolécules que sont les scopolétines, le 1, 8 sinéols, la coumarine et les flavonoïdes. Il a été constaté que la résistance des cellules cancéreuses à un composant de la plante n'implique pas de résistance à une autre de ses biomolécules.

Thomas Efferth, Florian Hermann, Ahmed Tahrani Michael Wink

**Cytotoxic activity of secondary metabolites derived from *Artemisia annua* Leaves towards cancer cells in comparison to its designated active constituent artemisinin**

Phytomedicine, 18 (2011) 959-969.

Chez l'homme, aux vues des résultats probants des études in vivo et in vitro, il existe quelques cas rapportés de traitement à long terme avec l'*Artemisia annua* séchée prise en gélule, associée à un traitement à court terme de Bicalitumide. Il est constaté une régression très importante des métastases du carcinome prostatique. IL n'y a pas d'effets secondaires constatés comme avec les autres chimiothérapies. D'autres études ont été menées sur un petit nombre de patients, toujours avec des résultats très positifs.

Enrique Konstat- Korzenny, Jurge Alberto Ascencio- Aragon and col,  
**Artemisinin and its synthetic derivatives as a possible therapy for cancer**  
Medical Sciences 2018, 6, 19

Friedrich Wilhelm Michaelsen, Mohamed E.M. Seed et al.  
**Activity of Artemisia annua and artemisinin derivatives in prostate carcinoma**  
Phytomedicine 22, (2015) volume 22, issue 14 1223-1231

Dina J. Rassias, Pamela Weathers  
**Dried leaf Artemisia Annua efficacy against non-small cell lung cancer**  
Phytomedicine 52 (2019) 247-253

Laura Mikkonen, Pâivi Pihlajamaa, Biswajyoti Sahu, et al  
**Androgen receptor and androgen-dependent gene Expression in lung**  
Molecular and cellular endocrinology, volume 317, issue 1-2,;14-24 (2010)

## **Conclusion : l'*Artemisia annua* une plante à tester dans l'infection au COVID 19**

Si l'artémisinine, dihydroartémisinine et autres dérivés sesquiterpéniques ont des activités anti récepteurs aux androgènes sur les cellules cancéreuses de la prostate, et qu'ils inhibent l'expression de la protéase sérique TPMRSS2 en particulier dans le cancer de la prostate, ils pourraient le faire également dans l'infection au COVID 19 sur les cellules exprimant cette protéase via leurs récepteurs aux androgènes.

L'*Artemisia annua* a déjà fait ses preuves in vivo, in vitro et dans des études cliniques concernant le cancer de la prostate, mais aussi dans des adénocarcinomes pulmonaires in vivo, deux organes où sont retrouvés des cellules avec des récepteurs aux androgènes, en supprimant l'expression de la sérine protéase TMPRSS2 membranaire. Dans ce dernier cas, son activité in vitro est supérieure à celle de l'artémisinine seule.

L'*Artemisia annua* serait donc un espoir thérapeutique, accessible et peu onéreux pour la prise en charge de l'infection au COVID 19 où ces mêmes mécanismes physiopathologiques sont retrouvés. Les doses utilisées dans le cancer de la prostate étant élevées, il est justifié

d'augmenter les doses d'*Artemisia annua* dans la tisane par rapport aux posologies habituelles utilisées dans le traitement du paludisme.

Par ailleurs, l'*Artemisia annua* est également riche en biomolécules qui agissent puissamment sur la réponse immunitaire adaptative de l'organisme et complèteraient l'action inhibitrice de l'artémisinine et ses dérivés sur le récepteur du virus COVID 19. Un traitement préventif pourrait réguler à la baisse l'expression des récepteurs aux androgènes protégeant ainsi les patients au cours d'une pandémie. Il reste à confirmer ces données par une étude clinique randomisée bien conduite et des études biomoléculaires.