# LA FABRIQUE de L'HISTOIRE

De l'hypothèse à la matière



## A- Enoncé du plan : L'HYPOTHÈSE de l'institut de France le 05 juin 2020

L'hypothèse plausible retenue par l'Institut de France : **Le virus SARS-CoV-2 est un agent nicotinique homologue à celui des neurotoxines de serpents ( Cobra Toxin - bungarotoxine)**

https://www.researchgate.net/publication/340889824_A_nicotinic_hypothesis_for_Covid-19_with_preventive_and_therapeutic_implications/fulltext/69a9689e940e2d5e03cd6556/A-nicotinic-hypothesis-for-Covid-19-with-preventive-and-therapeutic-implications.pdf?__cf_chl_tk=6nT2Z9IMn6DtnrlQyTb.zQFeGENKAb_fyCHYt4dKt3s-1781531380-1.0.1.1-MzITTNw6ArL2kBL109Ct2GF1U0WndT0O06mLyPS2Ml4

**Le 05 juin 2020 l'INSTITUT de FRANCE** Académie des sciences par l'intermédiaire du centre Mersenne émet **l'hypothèse suivante** :
« **Une hypothèse nicotinique pour Covid 19** et ses implications préventives et thérapeutiques »
*Jean-Pierre Changeux, Zahir Amoura, Felix A. Rey and Makoto Miyarab,*

*a **Institut Pasteur CNRS** UMR 3571 **Department of Neuroscience** and Collège de France, Paris France*

*b Sorbonne Université, Inserm UMRS,* ***Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses*** *(CIMI-Paris)*

*c* ***Assistance Publique-Hôpitaux de Paris****, Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Médecine Interne 2, Maladies auto-immune et systémiques Institut E3M*

*d* ***Institut Pasteur, Structural Virology Unit, Department of Virology, CNRS*** *UMR 3569, Institut Pasteur Paris France*

*e* ***Assistance Publique-Hôpitaux de Paris****, Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Département d'Immunologie, Paris, France.*

L'étude est la suivante :

« *Des études structurelles ont en outre révélé qu'une région courte dans l'ectodomaine de la glycoprotéine du virus de la rage montre* ***une similitude de séquence avec certaines toxines de serpents*** *[20, 22] qui étaient initialement utilisées pour isoler le nAChR des organes électriques du poisson [23].*

***Ces toxines de serpent*** *[24]* ***sont connues pour se lier avec une affinité élevée et une sélectivité exquise au récepteur musculaire périphérique, ainsi qu'à certains récepteurs cérébraux*** *[25, 26]. (...)*

***L'hypothèse que nous souhaitons explorer est les implications que ces données peuvent avoir pour l'infection par le SRAS-CoV-2 et nous suggérons un rôle fort du nAChR dans le trouble.***

*On suppose que la* ***voie nAChR*** *est liée au syndrome inflammatoire du Covid-19. Le système nerveux, à travers* ***le nerf vague****, peut inhiber de manière significative et rapide la libération du macrophage TNF et atténuer les réponses inflammatoires systémiques [28].*

*Ce mécanisme physiologique, appelé « voie anti-inflammatoire cholinergique », a des implications majeures en immunologie et en thérapie. La production de cytokines des macrophages - l'un des principaux types de cellules trouvés dans le liquide bronchoalvéolaire - est sous le contrôle physiologique de l'acétylcholine auto/paracrine à travers leurs nAChR [29]. Suite à la dérégulation des macrophages nAChR, le profil des cytokines massivement sécrétées comprend Il1, Il6, TNF et Il18.*

*Il est à noter que notre hypothèse pourrait expliquer* ***la forte prévalence de l'obésité et du diabète*** *sucré observée* ***dans les formes sévères de Covid19****.* ***La diminution de l'activité du nerf vague décrite précédemment dans ces deux maladies pourrait être potentialisée par la dérégulation des récepteurs nicotiniques*** *provoquée par le Covid-19, conduisant à un état hyper-inflammatoire souvent signalé chez les patients obèses [29].*

***Un effet protecteur potentiel du tabagisme et de la nicotine sur l'infection par le SRAS-CoV-2 a été noté.***

*Ainsi, l'état actuel du tabagisme semble être un facteur de protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Bien que la chimie de la fumée de tabac soit complexe,* ***ces données sont cohérentes avec***

***l'hypothèse*** *selon laquelle son rôle protecteur a lieu par une action directe sur divers types de nAChR exprimés dans les neurones, les cellules immunitaires (y compris les macrophages), les tissus cardiaques, les poumons et les vaisseaux sanguins.(...)*

***<u>Les mécanismes engagés dans le Covid-19 en tant que maladie nAChR pourraient être provisoirement suggérés.</u>***

***Il existe des preuves structurelles à l'appui de l'hypothèse selon laquelle le virus SARS-CoV-2 est un agent nicotinique****.*

***Il est important de noter que cette boucle exposée de la protéine SRAS-CoV-2 S contient également un motif homologue à celui des <u>neurotoxines de serpents</u> et à la région de type neurotoxine RABV*** *(Figure 1).*

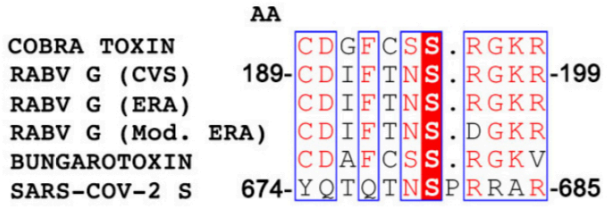



**Figure 1.** The neurotoxin motifs. Amino acid sequence alignment of the motifs found in toxins from snakes of the *Ophiophagus* (cobra) and *Bungarus* genera, in G from three RABV strains and in S from SARS-CoV-2.

*Cette observation soutient l'hypothèse selon laquelle* ***le virus SARS-CoV-2 lui-même est un bloqueur nAChR.***
*La nicotine peut être suggérée comme un agent préventif potentiel contre l'infection au Covid-19. Les preuves épidémiologiques/cliniques et les résultats in silico peuvent suggérer que l'infection au Covid-19 est* ***une maladie nAChR*** *qui pourrait être évitée et contrôlée par la nicotine.*
*La nicotine serait alors en concurrence stérique ou allostérique avec la liaison du SRAS-CoV-2 au nAChR.*

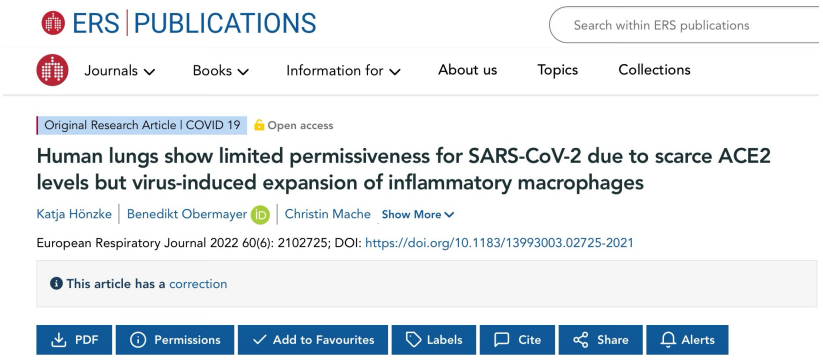
*Cela légitime l'utilisation de la nicotine comme agent de protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2 et les déficits ultérieurs qu'elle provoque dans le SNC. Ainsi, afin de prévenir l'infection et la rétropropagation du virus à travers le SNC, nous planifions un test thérapeutique contre le Covid-19 avec des patchs de nicotine (et d'autres agents nicotiniques) ou d'autres méthodes d'administration (comme le reniflement/mâchonnement) chez les patients hospitalisés et dans la population générale(...)*

*En conclusion,* ***nous proposons, et essayons de justifier, l'hypothèse selon laquelle les nAChR jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie de l'infection par le SRAS-CoV-2*** *et,* ***par conséquent, nous proposons la nicotine et les agents orthostériques et/ou allostériques nicotiniques comme thérapie possible pour l'infection par le SRAS-CoV-2.***

*Fait intéressant, **l'ivermectine** , qui a récemment été démontrée pour inhiber la réplication du SRAS-CoV-2 dans les cellules in vitro [53], **est un modulateur allostérique positif de α7 nAChR** [54].*

*L'hypothèse nicotinique pourrait être encore remise en question par des études cliniques supplémentaires et par des observations expérimentales qui déterminent si le SRAS-CoV-2 interagit physiquement avec le nAChR in vitro, par exemple par des enregistrements électrophysiologiques, des EM à haute résolution et par des études de modèles animaux.*

***D'autres travaux devraient également préciser les relations encore énigmatiques entre ACE2 et nAChR dans le système nerveux.** »*
Il est pertinent de soulever ici que l'ensemble des travaux se sont finalement concentrés sur le récepteur ACE2 malgré leur faible représentativité au niveau pulmonaire, au détriment de l'hypothèse à confirmer ou à infirmer du rôle du SARS-CoV-2 sur le récepteur nAChR




https://publications.ersnet.org/content/erj/60/6/2102725

En effet l'étude ci-dessus démontre que : ***La faible expression d'ACE2 limite la permissivité alvéolaire pour le SRAS-CoV-2.*** *L'absorption virale par les macrophages alvéolaires entraîne une activation immunitaire spécifique. Le SDRA COVID-19 est probablement causé par une immunopathogenèse secondaire plutôt que par des lésions virales alvéolaires directes (...)*
***L'ECA2 est à peine exprimé dans le compartiment alvéolaire humain** (...)*
*Cependant, la mesure dans laquelle l'ACE2 contribue à la pathogenèse alvéolaire pouvant entraîner une insuffisance pulmonaire ultérieure reste difficile à déterminer (...)*

Ce que ne manque pas de corroborer l'Institut de France dans sa publication :

*Le nAChR apparaît comme un indice hypothétique pour les principales manifestations cliniques du Covid-19. Il est admis que l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) représente la principale molécule réceptrice du SRAS-CoV-2 [4–6]. **L'ECA2** est exprimé au niveau transcriptomique dans le poumon, l'intestin grêle et le côlon, dans le rein, dans le testicule, dans le muscle cardiaque et dans le cerveau, mais la protéine **n'est pas détectée dans le poumon** [7] (...)*
***Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) sont présents dans l'épithélium pulmonaire.** Le système cholinergique non neuronal contribue à la régulation des fonctions cellulaires telles que l'interaction intercellulaire, l'apoptose et la prolifération, et il est bien établi que **les cellules épithéliales bronchiques humaines contiennent des nAChR.***

***<u>Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) sont impliqués dans la régulation de la perfusion pulmonaire</u>, qui semble perturbée dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë atypique observé chez les patients atteints de Covid-19*** *[3].*

https://www.caducee.net/actualite-medicale/3550/une-proteine-endogene-se-fixe-aux-recepteurs-de-la-nicotine.html

**Caducee.net**
**Une protéine endogène se fixe aux récepteurs de la nicotine**
Des chercheurs du Howard Hughes medical Institute (Maryland, EU) ont découvert qu'une protéine endogène, prénommée lynx-1, qui ressemble à la toxine du venin de cobra, modulait la sensibilité des récepteurs à la nicotine en jouant sur la perméabilité cellulaire. Ces découvertes placent lynx-1 comme une molécule potentiellement thérapeutique dans le traitement des dépendances aux drogues.



Quand aux récepteurs nAChR il est important de noter que ces derniers sont largement représentés dans le SNC selon l'étude suivante :

*Article*

## Dissection optique du rôle des récepteurs nicotiniques neuronaux à l'aide de récepteurs photo-contrôlables

**Optically dissecting brain nicotinic receptor function with photo-controllable designer receptors**

**Romain Durand-de Cuttoli, Sarah Mondoloni et Alexandre Mourot***

Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, CNRS, Neuroscience Paris Seine – Institut de Biologie Paris Seine (NPS – IBPS), 75005 Paris, France

* Auteur de correspondance : almourot@gmail.com

**Reçu :** 10 Août 2017

https://www.biologie-journal.org/articles/jbio/abs/2017/02/jbio170022/jbio170022.html

*Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (nAChR) sont des récepteurs canaux largement distribués dans le système nerveux central (SNC) et en périphérie (...)*
*La grande diversité des nAChR neuronaux en termes d'assemblage moléculaire (sous-unités α2-10 et β2-4), de localisation tissulaire (cortex, mésencéphale, striatum...) mais aussi sub-cellulaire (pré- vs post-synaptique, dendritique vs axonale...) contribue aux rôles variés qu'ont ces récepteurs. (...)*

Rappelons que l'Alignement des séquences d'acides aminés trouvés dans les toxines des serpents des genres Ophiophagus (cobra) et Bungarus, se retrouvent en G de trois souches de RABV et en S du SRAS-CoV-2 .
Cela confirme que nous sommes donc bien face à deux neurotoxines de serpents: Cobra royal et Krait chinois.
Le krait tout comme le cobra font partie de la famille des Elapidae.Ce sont des serpents extrêmement venimeux.
A dose identique, le venin du Krait est bien plus violent que celui du cobra.
Les articles ci-dessous permettrons d'argumenter l'hypothèse selon laquelle deux toxines de serpents sont identifiés.

A ce titre l'Institut de France dans son hypothèse de départ pense que « **Les mécanismes engagés dans le Covid-19 en tant que maladie nAChR pourraient être provisoirement suggérés. Il existe des preuves structurelles à l'appui de l'hypothèse selon laquelle le virus SARS-CoV-2 est un agent nicotinique**. »

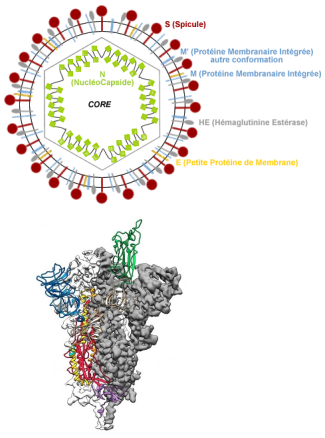
## B - Carlo BROGNA (03/02/21) de l'hypothèse aux matières fécales.

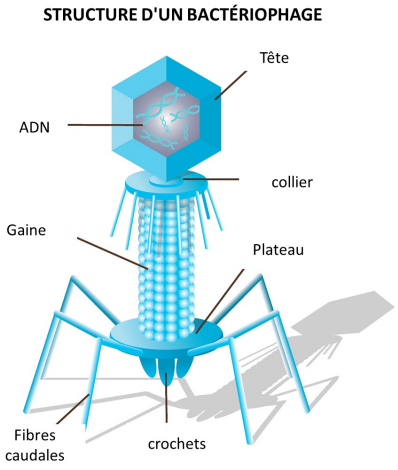
« En 1951, quand les **Coronavirus** ont été décrits pour la première fois, ceux-ci ont été catalogués comme des microorganismes **capables d'infecter les cellules de type épithélial**, comme celles qui composent par exemple la peau, les poumons, le foie.

**Le point crucial de ce nouvel horizon que nous sommes sur le point d'illustrer, réside dans le fait d'avoir réalisé une étude scientifique qui démontre comment le SARS-COV-2 est capable d'infecter également des cellules diverses de celles épithéliales.**

Nous pouvons affirmer avec certitude et témoigner avec le support de la documentation photographique que **SARS-COv 2** est même **un bactériophage**, c'est-à-dire un virus capable d'infecter les bactéries, et dans le cas présent des recherches effectuées , d'infecter aussi les bactéries qui constituent la flore intestinale humaine normale. »

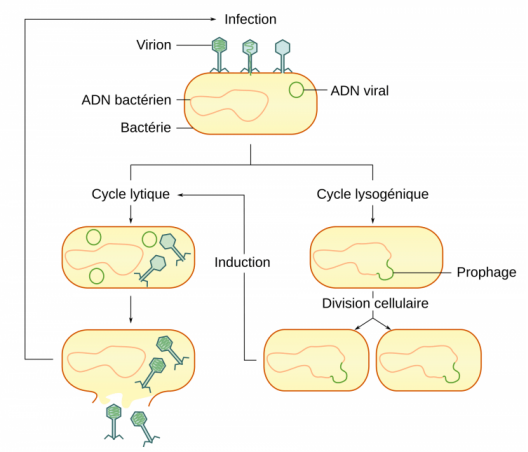
Le SARS-CoV-2 accompagné de sa protéine de pointe (Spike) se comporte comme un bacteriophage.



« Ce processus génère une série d'évènements microbiologiques et biochimiques, avec des résultats cliniques qui n'ont JAMAIS été pris en considération jusqu'alors. »

**RAPPEL** : Un bactériophage (virus qui infecte une bactérie) se reproduit selon deux grands types de mécanismes : le cycle lytique (qui détruit la bactérie) et le cycle lysogénique (où le virus reste dormant). Leur cycle de reproduction d'un bactériophage commence toujours par la fixation du virus sur la cellule hôte et l'injection de son ADN.
Les étapes communes du début :

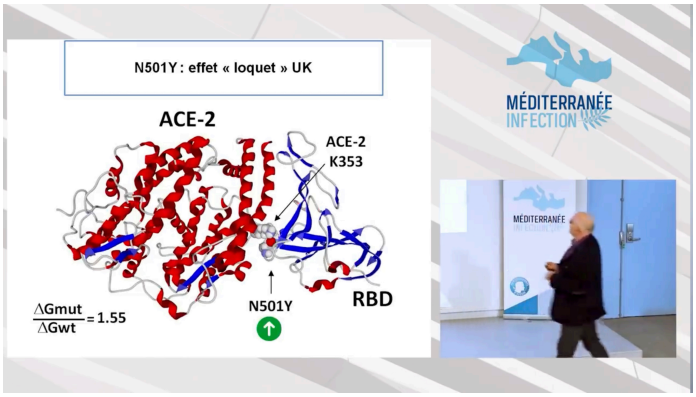



Fixation : Le phage se pose sur un récepteur précis de la paroi de la bactérie.
Injection : Le virus injecte son matériel génétique (ADN ou ARN) à l'intérieur de la cellule. La coque vide reste à l'extérieur.

Le cycle lytique (destruction rapide de l'hôte)
Ce cycle mène à la mort de la bactérie en un temps très court (souvent 20 à 40 minutes) :
*Détournement* : L'ADN du virus prend le contrôle de la machinerie de la bactérie.
*Synthèse* : La cellule fabrique les pièces détachées du virus (têtes, queues, ADN viral).
*Assemblage* : Les nouveaux phages se forment à l'intérieur.
*Lyse* : La bactérie éclate (explose) et libère de nouveaux virus prêts à infecter d'autres cellules.

Le cycle lysogénique (sommeil du virus)
Ce cycle concerne les phages dits « tempérés » :
*Intégration* : L'ADN viral s'intègre directement dans le chromosome de la bactérie. Il devient un prophage.
*Multiplication discrète* : À chaque fois que la bactérie se divise, elle copie aussi l'ADN du virus sans être détruite.
*Induction* : En cas de stress (comme des UV ou un danger pour la cellule), le prophage peut sortir du chromosome de la bactérie hôte et basculer vers un cycle lytique classique.

**<u>Pendant ce temps</u>** :
https://youtu.be/uDgTPmyQGdA?is=m3HK9DeTwqby73hR
IHU Marseille 26/04/21
L'ACE2 la cible privilégiée du SARS-CoV-2
***Dynamique structurale des variants du SARS-CoV-2Pr. Jacques Fantini - Professeur de Biochimie UMR - Unité de Neurobiologie.***




« Les EXPÉRIENCES

Intrigués par le fait que l'un des **symptômes plus fréquents du COVID-19**, c-à-d **la réduction de l'odorat (hyposmie)**, se présente seulement dans 1/3 des asymptomatiques, nous avons commencé à enquêter sur les causes possibles de cette manifestation clinique diffuse de façon hétérogène parmi la population infectée et symptomatique.

Les possibilités prises en consideration étaient deux :
• <u>La première: le SARS-Cov-2 infecte les cellules nerveuses du bulbe olfactif</u>, provoquant des altérations inflammatoires qui en détériorent le correct fonctionnement, empêchant le "captage" des odeurs.
• <u>La seconde</u>: le captage des odeurs s'effectue normalement, mais **la transmission de l'information, due à un neurotransmetteur connu comme <u>l'acétylcholine</u> se bloque** durant le trajet sans jamais atteindre le cortex cérébral temporel, où se réalise l'expérience "odeur".

<u>En enquêtant plus à fond sur la seconde possibilité, il fallait établir le motif pour lequel se bloquait le fonctionnement de l'acétylcholine.</u>
On procéda pour cela, à l'analyse du génome à RNA du SARS-CoV-2, mis à disposition par les collègues <u>chinois</u>, <u>démontrant</u> ainsi que **le virus, une fois la cellule infectée, serait capable de programmer la synthèse de certaines protéines qui présentent des similitudes avec les toxines produites par certaines espèces animales venimeuses.**
Des observations effectuées par le Dr. Clark nous éclairent sur la possibilité que les Coronavirus puissent contenir l'information génétique nécéssaire pour la **synthèse des conotoxines** (…)»

**<u>En même temps sur CNN</u>** :

CNN 22 Janvier 2020 : « Snakes - the Chinese krait and the Chinese cobra
- may be the original source of the newly discovered coronavirus that has triggered an outbreak of a deadly infectious respiratory illness in China this winter. »

(Serpents - Le krait chinois et le cobra chinois peuvent être la source originale du coronavirus nouvellement découvert qui a déclenché une épidémie d'une maladie respiratoire infectieuse mortelle en Chine cet hiver.)

https://www.facebook.com/story.php?story_fbid=10157990477964641&id=cnninternational
https://edition.cnn.com/2020/01/22/health/snakes-wuhan-coronavirus-outbreak-conversation-partner




« Nonobstant le nombre restreint des patients consensuels sur lesquels cette étude a été réalisée, on a réussi, grâce à la **spectrométrie de masse** (https://doi.org/10.5281/zenodo.4139341), à prélever à partir du plasma et de l'urine de chacun d'eux, plus de 80 protéines ayant divers effets biologiques. Cependant ces mêmes protéines étaient absentes dans le plasma et l'urine des patients sains. La recette était ainsi élaborée. »

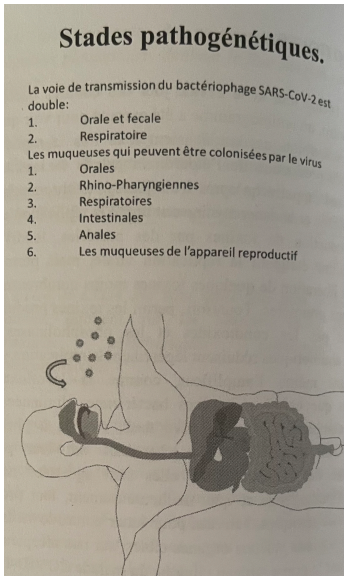
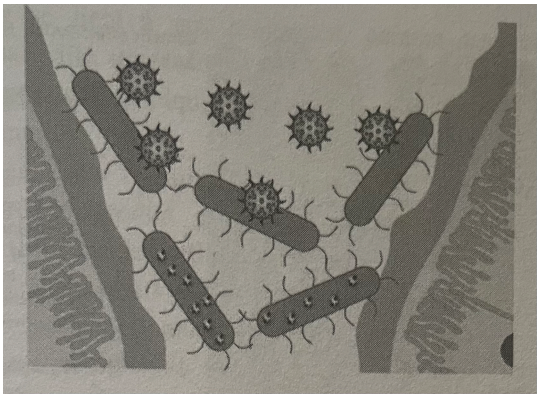



*Figure13:* ***Premier stade*** *L'attaque du virus aux bactéries des muqueuses .Dr C. Brogna*
*Fig 14 :* ***Deuxième stade*** *: Production de la cascade de toxines par les bactéries.*



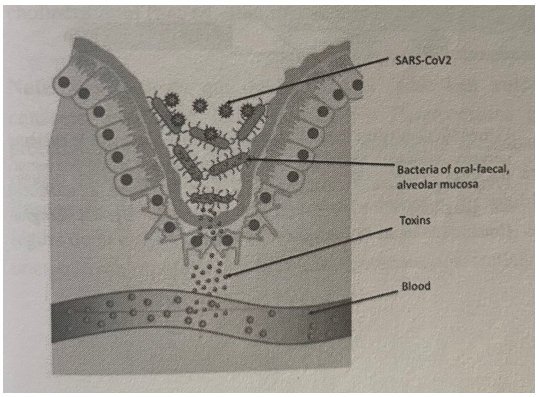



*Fig 15 : **Troisième stade** : Libération et circulation des toxines produites.*

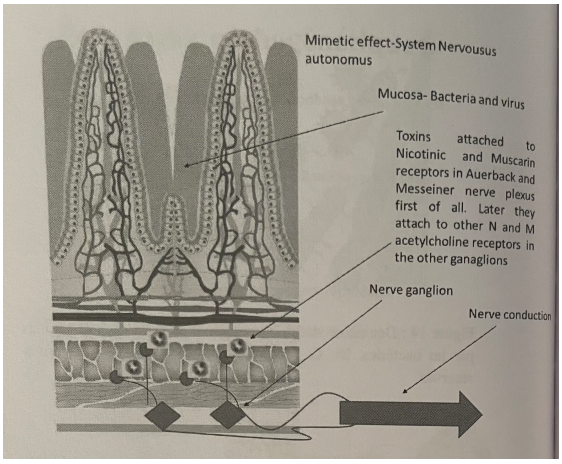
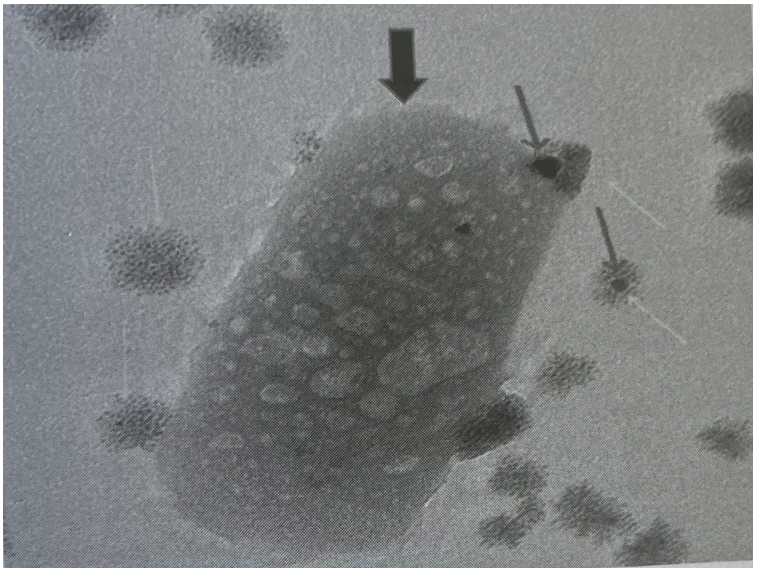



***Fig 16** : **Quatrième stade** :*
*Certaines toxines attaquent le système nerveux autonome entérique (plexus d'Auerbach et de Meissner, sympathique et parasympathique)*
*En même temps, ils attaquent les ganglions du système nerveux autonome*

*« Parmi ces protéines obtenues grâce à l'intéraction entre bactérie et virus, **on trouve diverses formes de conotoxines** (puissantes neurotoxines utilisées comme arme chimique par les escargots coniques pour capturer leurs proies).*
Certaines de ses protéines sont capables de bloquer les sites récepteurs nerveux auxquels se lie l'acetylcholine pour transmettre l'information olfactive au cerveau. »

***Figure 1**: Image Microscope TEM :*
***Une bactérie indéfinie** (grande flèche) et SARS-CoV-2 (flèche rouge) dans un échantillon fécal après 7 jours de culture. Les toxines/protéines sont marquées par des flèches jaunes.*



L'observation de diverses formes de conotoxines identifiées durant les expériences, démontre que **certaines conotoxines se différencient seulement sur la base de petites séquences d'acides aminés.** Cette situation suggérait que l'existence de chacune de ces conotoxines eut été le résultat "**d'erreurs de montage**", conduisant à la production de molécules avec de petits défauts de fabrication par rapport au projet initial, c-à-d la recette contenue dans l'ARN du SARS-Cov-2. Etant donné que ces défauts de fabrication sont typiques de la synthèse protéique des bactéries, synthèse beaucoup plus tumultueuse, rapide et approximative par rapport à celle des cellules eucaryotes (cellules épithéliales humaines, par exemple), **on décida alors d'enquêter si les toxines identifiées étaient produites par des cellules bactériennes et non pas par celles épithéliales.**
De cela est née l'idée selon laquelle **le SARS-CoV-2 utilise les cellules bactériennes de la flore intestinale pour la production des toxines** trouvées dans le plasma et dans les urines des patients COVID-19.

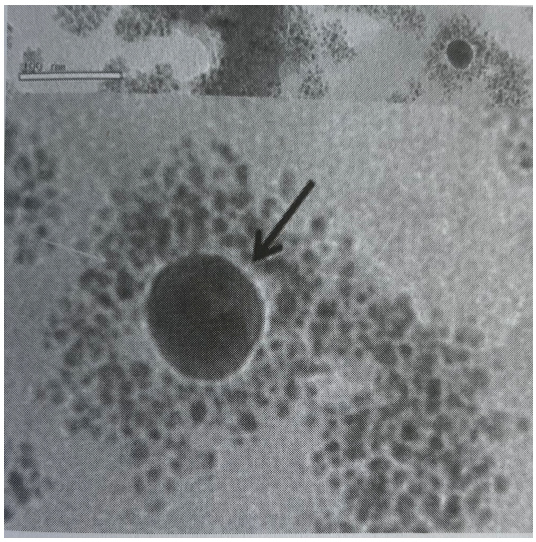
Pour valider cette hypothèse, il fallait démontrer que le virus était capable d'infecter aussi les cellules procaryotes comme les bactéries. Personne ne s'était préoccupé jusqu'alors de cette demande, se contentant depuis 1951 de la thèse selon laquelle les coronavirus infectent seulement les cellules épithéliales.

Pour ce faire, **on inocula le SARS-CoV-2 in vitro aux fèces des patients sains** et **cela confirma la réplication du virus à l'intérieur des fèces.**

Cela signifiait que **le virus avait trouvé un terrain fertile pour se reproduire** dans les fèces et plus précisément, dans les bactéries présentes dans les fèces des patients sains, comme en témoignent également les images photographiques.

En termes médicaux, **le SARS-CoV-2 était classifiable comme un bactériophage, c'est-à-dire un virus capable d'infecter et de se répliquer à l'intérieur des bactéries et d'en stimuler la synthèse des protéines.** Ce processus, à cause de la frénétique activité métabolique, ne se réalise toujours pas defaçon parfaite et fidèle au projet initial. »

***Figure 8**: Image de Tem. L'échantillon fécal après 7 jours de culture. Photo aggrandie d'une particule du virus SARS-Cov-2.*
*Sa couronne est visible (flèche noire), les protéines / toxines (flèche blanches autour de la couronne).*
***« Certaines protéines produites par les bactéries de la flore intestinale, à cause de la présence du virus, étaient en effet défectueuses et dysfonctionnelles.***

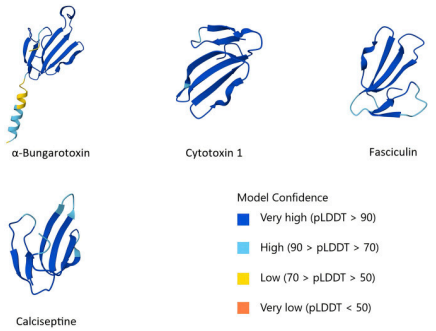


Dans le cas des conotoxines, ces protéines n'étaient **pas capables de bloquer l'acétylcholine**. Somme toute, **la transmission nerveuse à travers les voies olfactives se bloque et cause l'hyposmie, seulement chez les patients dont les bactéries intestinales ont produit d'importantes quantités de doses de conotoxines "normalement formées et fonctionnelles" et donc capables d'envahir les récepteurs de l'acètylcholine**. »

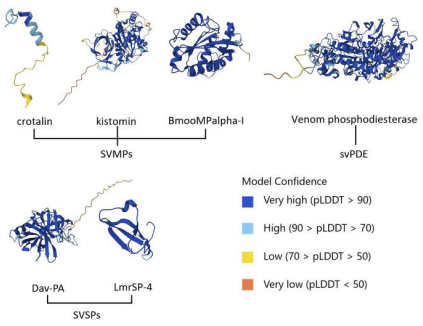
Autrement dit chez les patients microbiome compatible.

« L'ANALYSE

**Il existe une possibilité concrète que la symptomatologie due aux "intoxications" COVID-19 doit être attribuée à une sorte d' « empoisonnement » »**




**1**




**2**

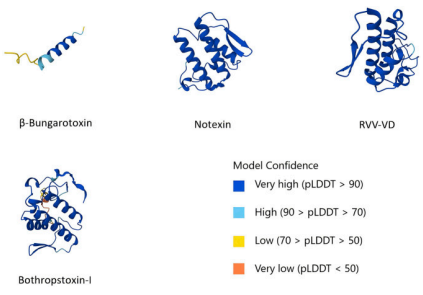
1 -Structural diagram of common snake venom three-finger toxins. Source from: UniProt (https://www.uniprot.org).
2-Structural diagram of common snake venom proteases.

« Cette affirmation peut sembler dure, cependant dans les échantillons de plasma et d'urine de tous les patients symptômatiques pris en examen, on a trouvé des **protéines semblables à celles qui sont présentes dans certains poisons typiques de certaines espèces animales** (ces mêmes protéines sont absentes dans les échantillons prélevés chez les patients sains).

Une fois infectées par le SARS-COV-2, les bactéries normales intestinales commencent à synthétiser les protéines à travers un mécanisme d'intoxication:
Les conotoxines sont de puissantes neurotoxines produites par les escargots coniques des zones tropicales et sub-tropicales, capables de renforcer l'activité du système nerveux parasympathique autant que les médicaments tonifiants (par ex.Les médicaments anti-hypertenseurs);

• **Phospholipase A2**, c'est une protéine qui provoque une série d'évènements biochimiques qui aboutit à une augmentation de la coagulation sanguine (Thrombose) déterminant ainsi ce que relèvent les données cliniques recueillies par de nombreux experts du secteur: les micro-embolies présentes chez les malades COVID-19.
Et à une forte constriction bronchique (Leucotriène).
Ces deux effets sont renforcés par les médicaments anti-inflammatoires (acide acétylsalilylique, Ibuprofene etc). »

Structural diagram of common snake venom phospholipases A2.



« • **Métalloprotéinases.**
Le dernier exemple de peptides de type toxine identifié concerne ceux reconnus comme des métalloprotéinases présentes dans les venins animaux, des enzymes dépendantes du zinc de poids moléculaires variables ayant une organisation multidomaine.

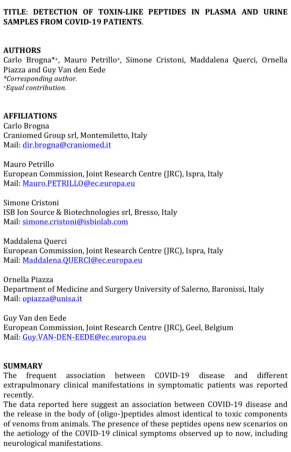
Ces enzymes toxiques provoquent une hémorragie, une myonécrose locale, des lésions cutanées et une réaction inflammatoire.

Il a été rapporté que les patients symptomatiques atteints de COVID-19 ont des niveaux de zinc significativement inférieurs par rapport aux témoins et que les patients déficients en zinc développent plus de complications.
La présence de ce groupe spécifique de peptides de type toxine, qui capturent le zinc, peut être l'une des raisons de ces niveaux de zinc significativement bas chez les patients COVID-19 symptomatiques. »

L'article ci-dessous nous démontre toute l'importance de la **metalloprotéinase** :
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24205428/




*Les métalloprotéinases du venin de serpent (SVMP) font partie des* ***enzymes clés qui contribuent à la forte toxicité du venin de serpent****(...) activant le système du complément (C) en favorisant le clivage direct des composants C et en générant des anaphylatoxines, contribuant ainsi à la pathologie et à la propagation du venin.*
*Résultats :*
*Nous montrons ici qu'une métalloprotéinase P-I provenant du venin de serpent Bothrops pirajai a activé le système du complément par clivage direct des composants C centraux, c'est-à-dire* ***C3, C4 et C5****, générant ainsi des fragments biologiquement actifs, tels que des anaphylatoxines, et en fendant l'inhibiteur C1,* ***ce qui peut affecter le contrôle de l'activation du complément.***
*Ces résultats suggèrent que l'activation directe du complément par les SVMP peut jouer un rôle dans la progression des symptômes qui suivent l'empoisonnement.*



**TITLE: DETECTION OF TOXIN-LIKE PEPTIDES IN PLASMA AND URINE SAMPLES FROM COVID-19 PATIENTS.**


**AUTHORS**
Carlo Brogna*,, Mauro Petrillo, Simone Cristoni, Maddalena Querci, Ornella Piazza and Guy Van den Eede
*Corresponding author.
Equal contribution.

**AFFILIATIONS**
Carlo Brogna
Craniomed Group srl, Montemiletto, Italy
Mail: dir.brogna@craniomed.it

Mauro Petrillo
European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italy
Mail: Mauro.PETRILLO@ec.europa.eu

Simone Cristoni
ISB Ion Source & Biotechnologies srl, Bresso, Italy
Mail: simone.cristoni@isbiolab.com

Maddalena Querci
European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italy
Mail: Maddalena.QUERCI@ec.europa.eu

Ornella Piazza
Department of Medicine and Surgery University of Salerno, Baronissi, Italy
Mail: opiazza@unisa.it

Guy Van den Eede
European Commission, Joint Research Centre (JRC), Geel, Belgium
Mail: Guy.VAN-DEN-EEDE@ec.europa.eu



**SUMMARY**
The frequent association between COVID-19 disease and different extrapulmonary clinical manifestations in symptomatic patients was reported recently.
The data reported here suggest an association between COVID-19 disease and the release in the body of [oligo-]peptides almost identical to toxic components of venoms from animals. The presence of these peptides opens new scenarios on the aetiology of the COVID-19 clinical symptoms observed up to now, including neurological manifestations.


Autres protéines similaires :
https://doi.org/10.5281/zenodo.4139341

**Pendant ce temps** :
IHU Marseille 19/01/22
Idriss Aberkane - ***Venins et Biomolécules rares : de nouvelles avenues thérapeutiques.***

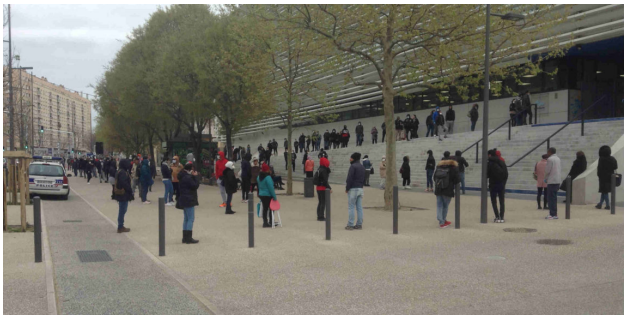



https://youtu.be/ch5nXDNnomo?is=R4v-O9wpDUqwS2OG

« La découverte du rôle des bactéries dans la réplication du virus, en outre, change non seulement l'approche thérapeutique, mais aussi celui épidémiologique de la maladie, puisqu'on relève dans les selles des patients la présence active du SARS-Cov-2 encore capable d'infecter et de se répliquer.

La découverte du rôle des bactéries dans la réplication du virus, en oûtre, change non seulement l'approche thérapeutique, mais aussi celui épidémiologique de la maladie, puisqu'on relève dans les selles des patients la présence active du SARS-Cov-2 encore capable d'infecter et de se répliquer. »

**Pendant ce temps** :
La Provence 25/08/20 :
***Coronavirus - Dépistage : à l'IHU de Marseille, des files d'attente interminables.***
https://www.laprovence.com/actu/en-direct/6087180/coronavirus-depistage-a-lihu-de-marseille-des-files-dattente-interminables.html



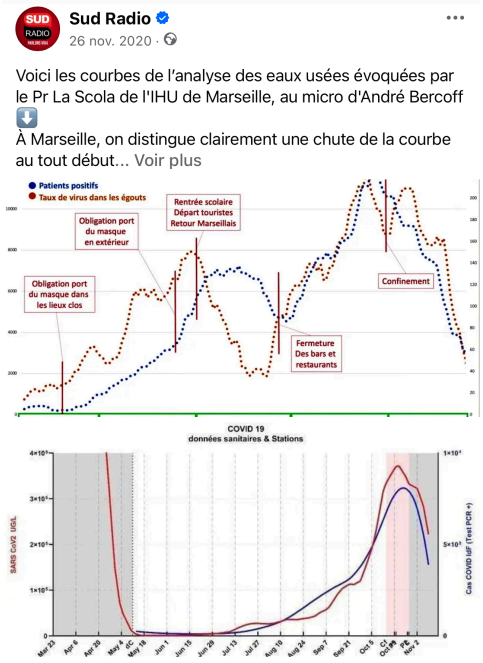
**« Cela signifie que la contagiosité d'un patient, déclaré sain par la négativité à un tampon naso-pharyngé, en réalité, est encore en cours et peut se produire par voie oro-fécale, c'est-à-dire par contact direct avec des surfaces infectées.**

**La négativité du tampon oro-nasal n'est pas nécessairement un indice sûr et certain de non-contagiosité, étant donné que le virus peut avoir une réserve occulte dans l'intestin.**

**La découverte de ces réserves intestinales du virus présuppose que les bactéries modifieront le virus, engendrant plusieurs mutations,** appelées aussi "Editing" (Modèle CRISP), pour ne pas être dépourvues à la prochaine attaque, provoquant ainsi un chaôs dans l'espèce hospitante: l'homme.
Ces conséquences donnent lieu à divers scénarios. »

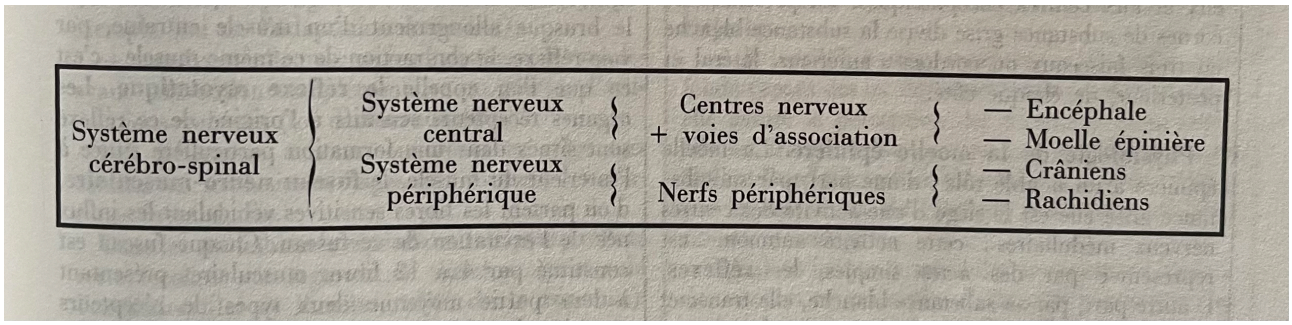
**Pendant ce temps sur Sud Radio** :

https://youtu.be/RkDdNsuIZBE?is=We2LKCXMci1Aj7zD




Sud Radio - Pr La SCOLA *Responsable du parcours maladies infectieuses des microbiotes* : ***Une courbe peu à pas modifié par le confinement***...

**RAPPEL** :




LES RÉCEPTEURS
DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF

Il existe **deux grands types de récepteurs** correspondant aux deux médiateurs chimiques du système nerveux végétatif : les récepteurs **cholinergiques** et les récepteurs **adrénergiques.**
Les récepteurs cholinergiques sont mis en jeu par l'acétylcholine.
Ce médiateur intervient au niveau :

- des terminaisons nerveuses du **parasympathique** (neurone préganglionnaire et post-ganglionnaire);
- des terminaisons du neurone préganglionnaire sympathique, c'est-à-dire au niveau des ganglions sympathiques;
- de la **plaque motrice du muscle strié**.

Ces différents récepteurs ne sont pas identiques:
- les récepteurs situés à la terminaison du neurone post-ganglionnaire du parasympathique sont excités par la **muscarine** (alcaloïde de l'amanita muscaria, champignon vénéneux) et bloqués par l'atropine. En raison de cette action ils sont appelés récepteurs muscariniques;

- Les récepteurs ganglionnaires du sympathique et du parasympathique sont excités par la **nicotine** (alcaloide du tabac) et bloqués par des produits appelés ganglioplégiques. En raison de cette action ils sont appelés récepteurs nicotiniques;
- les **récepteurs de la plaque motrice sont excités par la nicotine** et bloqués par le curare (poisonindien) et produits analogues dits curarisants. Ce sont également des récepteurs nicotiniques.

| VISCÈRES | ACTION SYMPATHIQUE (Noradrénaline) | ACTION PARASYMPATHIQUE (acétylcholine) |
|---|---|---|
| Œil | Mydriase | Myosis ; accommodation |
| Glandes salivaires | Sécrétion | Sécrétion |
| Vaisseaux | Vaso-constriction ; hypertension | Vaso-dilatation ; hypotension |
| Peau | Sudation ; horripilation | Pas d'action |
| Cœur | Accélération | Ralentissement |
| Bronches | Dilatation | Constriction |
| Tube digestif | Diminution du péristaltisme Fermeture des sphincters | Augmentation du péristaltisme Relâchement des sphincters |
| Glandes | Sécrétion d'adrénaline par la médullo-surrénale | Sécrétion du pancréas exocrine |
| Actions diverses | Contraction de la rate | Stimulation des voies biliaires et relâchement du sphincter d'Oddi |

« LES TOXINES

LES CONOTOXINES

Les conotoxines sont de puissantes neurotoxines produites par les escargots coniques des zones tropicales et sub-tropicales, capables de **renforcer l'activité du système nerveux parasympathique grâce à leur relation avec les cholinestérases.**

Les nombreuses et complexes conotoxines-cholinestérases qui se forment, peuvent avoir diverses activités biologiques.
Cependant, il convient d'affirmer, à ce point de la discussion que dans la pathogenèse des manifestations cliniques dues au COVID-19, **le dysfonctionnement du système cholinergique joue un rôle clef.**

L'acétylcholine (ACh) est un des neurotransmetteurs les mieux caractérisés.
Son rôle centrale dans les zones cholinergiques et dans les synapses du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) est bien connu.
L'acétylcholine a été la première molécule identifiée comme neurotransmetteur et semble aussi être philogénétiquement la molécule de signalisation la plus antique. »

LES CHOLINESTÉRASES

Les cholinestérases sont la cible des toxines présentes dans de nombreux poisons animaux.

Parmi celles-ci, les acétyl-cholinestérase et, en particulier, les butyril-cholinestérase (pseudocholinestérase) sont la cible des **toxines produites par les serpents Naja Atra** et **Bungarus et les cone-snail (escargots de mer), qui en inhibent la fonction. »**

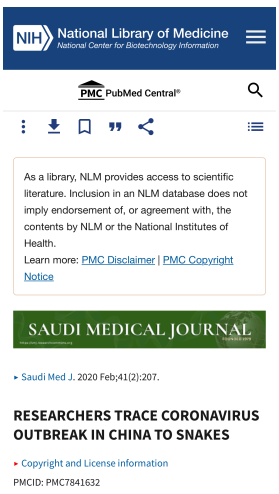






*Naja-Atra (Cobra de Chine)* *Cône* *Bungarus*

Article du **22/01/2020** ***Les chercheurs trouvent un lien entre le Coronavirus en Chine et les serpents.***
https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7841632/



***Finalement, l'équipe a mis en évidence que le 2019-nCoV a probablement résidé chez les serpents avant d'être transmis à l'homme.*** *Une recombinaison au sein de la protéine de liaison au récepteur viral pourrait avoir permis la transmission inter-espèces du serpent à l'homme.*

*Les résultats de notre analyse évolutive suggèrent pour la première fois que le serpent est le réservoir animal sauvage le plus probable du 2019-nCoV », écrivent les auteurs. « Ces nouvelles informations, issues de notre analyse évolutive, sont cruciales pour une maîtrise efficace de l'épidémie de pneumonie induite par le 2019-nCoV. »*

« Le titre sanguin des cholinestérases, déjà indicateur de la fonction hépatique, peut donc révéler ou confirmer une intoxication.
La durée de la symptomatologie est déterminée en grande partie par les caractéristiques du complexe toxique, telles que:
la liposolubilité; la nécessité ou non d'une activation métabolique; la stabilité du complexe toxine-aChE8

**La pathogénèse des effets toxiques médiée par** les conotoxines ou mieux par **toutes les molécules qui clivent les acétylcholinestérases est liée en partie à l'augmentation excessive d'Ach**, non catabolisé par certains complexes toxine-acéty1-cholinestérases et en partie au blocage des récepteurs nicotiniques dû au complexe toxine-acétyl-cholinesterase
(action antagoniste nicotinique):

Dans le premier cas, les manifestations toxiques sont la conséquence de **l'augmentation de l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques de type M2 et M3.**

L'occupation des récepteurs **M2** par les titres élevés d'Ach entraîne: la **vasodilatation généralisée** et la **chute rapide de la pression artérielle; effet bradycardique** (ralentissement de l'activité cardiaque et réduction de la portée cardiaque), suivi d'une compensation arythmique et tachycardique.

Il faut cependant ajouter qu'à ces manifestations peuvent s'associer des **altérations du rythme** liées: à l'hypoxémie - antagonisées par la ventilation pulmonaire assistée; à l'action directe sur les centres vasomoteurs et sur d'autres centres cardiovasculaires de la moelle osseuse allongée, qui aggrave l'hypotension, les fibrillations et la tachycardie qui en résultent.

L'occupation des récepteurs **M3** par les titres élevés d'Ach entraîne: **hypersécrétion des muqueuses bronchiques, avec vasoconstriction; augmentation de la motilité gastro-intestinale**.
Certaines toxines ont également des propriétés similaires aux agonistes du récepteur nicotinique.

En particulier, au niveau des jonctions neuromusculaires, l'action agoniste nicotinique se manifeste par la fatigue musculaire et la faiblesse générale; les contractions involontaires et les fasciculations.

De façon particulière, **l'asthénie jusqu'à la paralysie du diaphragme et des muscles intercostals,** ajoutée aux effets muscariniques et nicotiniques sur le SNC **laryngospasme**, **bronchoconstriction,hypersécrétion bronchique**, qui contribuent tous à la compromission respiratoire), provoquent des manifestations cliniques allant de la sensation de constriction à la poitrine à la **dyspnée**, jusqu'à l'apnée prolongée et à la **dépression respiratoire.**

D'autres **effets sur le SNC** sont l'**état confusionnel, l'ataxie, la confusion verbale, la perte de réflexes, la respiration Cheyne-Stokes, les convulsions, le coma et la paralysie respiratoire.** Les symptômes oculaires, qui peuvent également être liés à l'exposition locale à l'aérosol toxique, sont le myosis, la douleur oculaire, la congestion conjonctive, la réduction de la vue, le spasme ciliaire et la douleur aux sourcils. Cependant, suite à l'absorption systémique aiguë, le myosis ne se manifeste pas en raison d'une puissante décharge sympathique en réponse à l'hypotension.

En cas de fortes doses de toxines, le tableau clinique peut être violent, avec une salivation extrême, une excrétion involontaire de selles et d'urine, de la transpiration, du larmoiement, de la bradycardie, de l'hypotension, arythmie et arrêt cardio-vasculaire. Enfin, parmi les **symptômes non spécifiques, qui incluent nausées, vomissements, crampes abdominales et diarrhée, il faut souligner l'anosmie et la dysgueusie.**

LES PHOPHOLIPASES

La tempête Cytokines :

La PLA2 induit la réponse inflammatoire en stimulant la libration de médiateurs tels que; IL-1B, IL-6, IL-8, TNF-a, MIP-1a, NO, histamine, sérotonine, PAF, bradykinine, PGE2, TXA2, LTB4, RANTES et **anaphylatoxines** (C3a et C5a).
L'acide arachidonique AA est généré par les phospholipides de membrane à la suite de leur activation. Les prostaglandines sont générées par la cyclo-oxygénase 1 (COXI). L'enzyme thromboxane synthétase est généré ensemble ave la **thromboxane A2** (TXA2), qui est un **puissant agrégateur plaquettaire**. L'inhibition de la COXI conduit à une augmentation de la voie de la lipoxygénase avec  une augmentation des produits leucotriènes finaux (LB4, LC4, LD4, LE4, LF4).
La PGE est un puissant vasodilatateur. Dans tous les districts humains la PGE provoque à la fois la vasodilatation et la vasoconstriction, mais **dans la circulation pulmonaire cela provoque seulement la vasoconstriction.**
La portée cardiaque augmente de PGE et PGF.
**Le thromboxane A2 est une molécule de vasoconstriction et provoque l'agrégation plaquettaire, diminue le flux sanguin rénal et sa filtration.**

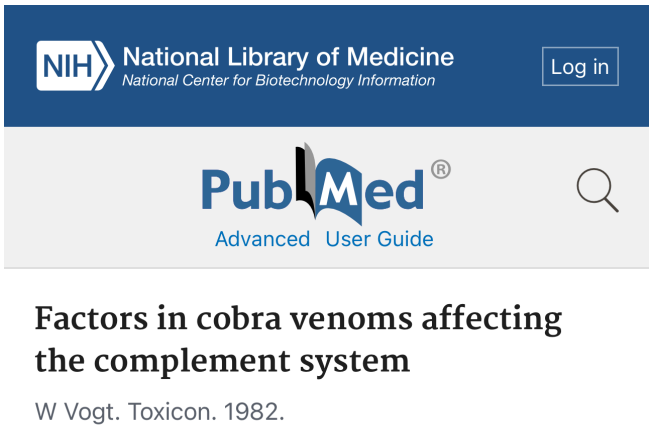
**Les LTC4 et LTD4 qui sont mille fois plus puissants que l'histamine, agissent sur les muscles lisses respiratoires des voies périphériques provoquant une bronchoconstriction** . »

A ce stade de la réflexion il n'est pas inutile de revenir sur la tempête cytokines en particulier les anaphylatoxinesx C3a et C5a sont des petits peptides pro-inflammatoires produits par le clivage enzymatique des protéines C3 et C5 du système du complément. :

En ce qui concerne le *Facteur du venin de cobra*
***Le facteur du venin de cobra*** *(= Cobra Venom Factor, ou* ***CVF****) est composé d'une ou plusieurs chaînes oligosaccharidiques et d'une chaîne polypeptidique reliées par des ponts disulfures. La zone fonctionnelle de la molécule se trouve sur la chaîne peptidique, mais il semble que la présence des chaînes saccharidiques soit indispensable au fonctionnement du CVF. Le poids moléculaire moyen des facteurs de venin de cobra connus est de 130 à 160 kDa.Le CVF est un activateur du complément sérique.*

*Il intervient principalement sur la fraction 3 du complément (C ), et plus accessoirement sur la fraction 5(C ).*
*L'article ci-dessous indique comment le CVF conduit inexorablement à la consommation de C3 (et C5).* ***Facteurs dans les venins de cobra affectant le système du complément*** *:*

*https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7080043/?utm_source*




***Trois constituants de venins de cobra sont connus pour interagir avec le complément*** *:*
*le "facteur de venin de cobra" (**CVF**), un facteur de poids moléculaire élevé (**H-CoF**) et le "inhibiteur de cobra" (**IC**). Le CVF et l'IC agissent en formant des complexes avec certains composants du complément. Ce faisant, le CVF remplace un composant endogène, C3b, et active donc la voie alternative et conduit à la consommation de C3 (et C5). En revanche, l'IC est en concurrence avec les formations complexes essentielles de composants endogènes et inhibe ainsi diverses réactions.*

L'épuisement (ou la consommation) du complément signifie que des protéines du système du complément, comme C3 et C5, sont activées et consommées plus rapidement qu'elles ne sont renouvelées.

Cela peut avoir plusieurs conséquences sur l'immunité.
Le complément joue normalement plusieurs rôles :
• Opsonisation : C3b se fixe sur les microbes et facilite leur phagocytose par les macrophages et les neutrophiles.
• Inflammation et recrutement cellulaire : C3a et surtout C5a attirent et activent les cellules immunitaires.
• Lyse de certaines cellules : C5b participe à la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9).
Quand le complément est épuisé :
1/**Diminution de la phagocytose**
• Moins de C3b disponible → les microbes sont moins bien « marqués » → les phagocytes les éliminent moins efficacement.
2/**Réponse inflammatoire diminuée**
• Une baisse de C3a/C5a peut réduire le recrutement et l'activation des leucocytes.