

Conseil Scientifique Africain Pour L'innovation en Santé



Biodéfensine

Complément thérapeutique anticovid-19



Par Bruno ETO, PhD

Directeur des Laboratoires TBC, Faculté de Pharmacie et des sciences biologiques de Lille

contact@afrique-sante.org / etobr@laboratoires-tbc.com

Préambule



Le coronavirus sars-cov2 est un nouveau virus encore peu connu des virologues. Son mécanisme d'action commence à être élucidé. C'est un virus RNA qui se réplique dans les cellules. Il pénètre dans l'organisme après fixation sur des molécules d'acide sialique présentes sur les muqueuses. Puis pénètre dans les cellules de plusieurs organes, dont les poumons, après fixation sur un récepteur ACE2.

Il est bien connu que les virus ne possédant pas une machinerie pour de multiplier, ils ont besoin des cellules hôtes pour se multiplier. Il se multiplie sur le ribosome par RNA-dépendant RNA polymérase (RDRP).



On sait aujourd'hui que le SARS-COV2 infecte et colonise les cellules pulmonaires où il se multiplie en utilisant la machinerie des cellules pulmonaires tout en les détruisant. La destruction des cellules pulmonaires et tout ce qui s'en suit provoquent non seulement l'installation de l'inflammation ainsi que ces conséquences physiopathologiques, mais également la mobilisation du système immunitaire qui peut se retrouver totalement débordé. On sait maintenant que, ce que l'on croyait comme infection pulmonaire par des bactéries avec atteintes pulmonaires dans les cas les plus graves suivi d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, n'est pas exactement une pneumonie bactérienne mais les embolies des petits vaisseaux sanguins (artérioles) qui bloquent le transport de l'oxygène même si vous êtes ventilés. L'insuffisance pulmonaire entraine une carence très importante en oxygène chez le sujet, ce qui va impacter la fonction normale du cœur ainsi que d'autres organes.

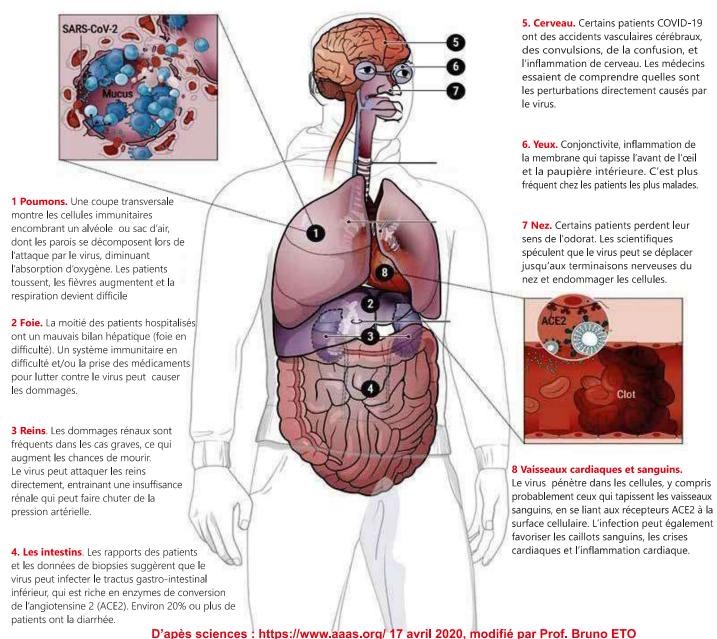
En effet, les études cliniques ont décrit le déclenchement, chez certains patients, d'orages cytokiniques durant lesquels la réponse immunitaire produit une immense quantité de molécules inflammatoires, d'anticorps à l'origine de dangereux caillots sanguins et entraîne l'inflammation de multiples systèmes d'organes (un système d'organes est un groupe d'organes qui fonctionnent ensemble) entraînant l'inflammation des vaisseaux sanguins.

L'ensemble de ces signes suggère que, chez ces patients, la réponse immunitaire censée être protectrice serait devenue destructrice. Les médecins qui se trouvaient en première ligne face à cette situation ont rapidement réfléchi à utiliser des stéroïdes et d'autres médicaments qui atténuent la réponse immunitaire pour traiter ces patients dès leur hospitalisation. Cette approche a permis de sauver des vies.



African Scientific Advisory Committee on Health Innovation

Symptômes du Covid-19



Développement de la Biodéfensine

Travaux du Professeur Codjo Hountondji

Le Professeur Codjo Hountondji dirige le Laboratoire UR6 "Enzymologie de l'ARN" à Sorbonne Université à Paris. Ce spécialiste de la biochimie travaille sur le RIBOSOME depuis 30 ans. C'est sans doute l'un des meilleurs scientifiques qui connait bien son rôle dans les mécanismes de synthèse des protéines. Le professeur Hountondji avec son équipe ont montré qu'à défaut d'avoir un antiviral spécifique au sars-cov2, on pouvait empêcher le virus d'utiliser les ribosomes des cellules hôtes pour se multiplier en utilisant les molécules simples connues de tous. Cette information a été cruciale pour nous car, comme il l'affirme la machinerie de synthèse des protéines est centrée sur le RIBOSOME, une particule ribonucléoprotéine ubiquitaire présente dans les cellules dans tous les règnes du vivant, sauf chez les virus.

Pourquoi bloquer la multiplication du sars-cov2

L'un des tournants dans l'histoire de la pandémie a été la prise de conscience de la force de frappe déployée par le système immunitaire pour lutter contre le coronavirus. Chez les patients atteints de formes sévères de Covid-19, le processus inflammatoire destiné à combattre le SARS-CoV-2 s'est en effet avéré potentiellement responsable de dommages collatéraux pour l'organisme du patient (orage de cytokines). L'ensemble de ces signes suggère que, chez ces patients, la réponse immunitaire censée être protectrice serait devenue destructrice.

Les anticorps sont de puissantes armes de défense. Produits par des globules blancs appelés lymphocytes B, ils s'accrochent aux agents infectieux tels que virus et bactéries, les empêchant ainsi d'infecter les cellules saines. Ces agrégats anticorps-virus déclenchent de puissantes réactions inflammatoires et servent de balises de guidage pour le reste du système immunitaire, lui permettant de cibler efficacement les agents pathogènes.

Dans certaines circonstances, les anticorps peuvent même tuer. Ils sont en effet si puissants qu'en cas de méprise sur l'identité de leur cible – lorsqu'un lymphocyte B produit des anticorps s'attaquant aux cellules du corps qu'ils sont censés défendre – ils peuvent endommager les organes à grande échelle, et mettre en place un cycle perpétuel d'auto-ciblage immunitaire. Cette situation d'autodestruction permanente est qualifiée de maladie auto-immune.

Pour éviter ce type de catastrophe auto-immune et afin de procurer une réponse efficace contre les envahisseurs, les lymphocytes B suivent une « formation ». Ceux qui sont capables de reconnaître le virus subissent un processus de maturation qui garantit à l'organisme de disposer d'anticorps puissants capables de neutraliser l'agent pathogène. Mais ce processus de maturation demande du temps. Or, durant une infection sévère, perdre deux semaines à « entraîner » des lymphocytes B peut signifier risquer de succomber (cas du covid-19). Pour éviter cela, le système immunitaire dispose d'une solution alternative pour activer les lymphocytes B, appelée « activation extra-folliculaire ». Celle-ci génère des anticorps à action rapide en contournant semble-t-il les nombreux contrôles de sécurité qui accompagnent habituellement la réponse immunitaire plus ciblée.

Les réactions extra-folliculaires se développent rapidement, sont de courte durée et disparaissent lorsque des réactions plus ciblées se mettent en place. Mais les choses se passent parfois différemment. Lorsque les lymphocytes B produisent des anticorps qui attaquent les tissus humains plutôt qu'un envahisseur (virus ou bactérie), une maladie autoimmune peut se développer et/ou des orages de cytokines.

La présence dans le sang de ces types de lymphocytes B particuliers, générés par réactions extra-folliculaires, constitue un marqueur important de la sévérité de l'atteinte dans le cas de la Covid-19. Chez les patients Covid-19, les réponses extra-folliculaires sont activées de façon chronique, ce qui conduit à des taux élevés d'anticorps ciblant les tissus, et à la destruction d'organes tels que les poumons, le cœur et les reins. En bloquant la multiplication du sars-cov2, on laisse les lymphocytes B le temps de suivre une «formation», un processus de maturation qui garantit à l'organisme de disposer d'anticorps puissants capables de neutraliser l'agent pathogène.

Comment bloquer la multiplication du sars-cov2

Empêcher le virus d'utiliser les ribosomes des cellules hôtes pour se multiplier.

Le Zinc

Empêcher le virus d'utiliser les ribosomes des cellules hôtes pour se multiplier en utilisant le zinc (travaux du professeur Hountondji). Le but d'empêcher la multiplication du virus en ciblant l'ARN viral et l'enzyme qui assure sa réplication, l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp). Le zinc est un antiviral puissant car il empêche le RNA (ARN) du virus de se fixer sur la RNA-dépendant RNA polymérase (RdRp) non seulement des cellules humaines hôtes, mais aussi des bactéries (exemple la Prevotella). La multiplication des virus se trouvent bloquées.

La vitamine B6

La vitamine B6 (PLP) cible la protéine RP-EL42, pour bloquer les ribosomes humains

La Vitamine D

Les Chercheurs Américains ont démontré que, la vitamine D ou le phosphate de pyridoxal (PLP), quand elle est présente dans le sang circulant, protège contre l'infection par le COVID-19. Le complexe Zn++-vitamine D3 joue un rôle dans l'inhibition de la réplication du virus sars-cov-2. L'inhibition de l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) par la vitamine D pourrait expliquer prévention de l'entrée du SRAS-CoV-2 dans la cellule hôte via le récepteur ACE2.

Une autre cible virale pour le complexe Zn++ - vitamine D3 est l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) qui catalyse la synthèse du brin d'ARN complémentaire du génome d'ARN viral [18]. RdRp est le noyau enzyme de la machinerie de synthèse de l'ARN viral responsable du cycle réplicatif de SRAS-CoV-2. Il avait été précédemment démontré que Zn++ inhibe le coronavirus RdRp in vitro, tandis que les ionophores de zinc bloquent la réplication du virus en culture cellulaire (voir les travaux du professeur Hountondji).

Un communiqué de l'académie de l'Académie de Médecine Française du 22 mai 2020 recommande l'utilisation de la vitamine D comme adjuvent contre la Covid-19. Je cite :

La vitamine D a aussi des effets non classiques. En particulier, elle module le fonctionnement du système immunitaire par stimulation des macrophages et des cellules dendritiques [1,2,3]. Elle joue un rôle dans la régulation et la suppression de la réponse inflammatoire cytokinique à l'origine du syndrome de détresse respiratoire aigu qui caractérise les formes sévères et souvent létales de Covid-19.

Une corrélation significative entre de faibles taux sériques de vitamine D et la mortalité par Covid-19 a été montrée [4]. Ce phénomène suit généralement un gradient Nord-Sud, bien qu'il y ait des exceptions tels les pays nordiques où la supplémentation des nutriments en vitamine D, en particulier des produits lactés, est systématique. Par contre les pays du sud de l'Europe affichent de façon surprenante une prévalence élevée de carence en vitamine D malgré un ensoleillement plus élevé. Ceci expliquerait que les nourrissons qui reçoivent régulièrement de la vitamine D fassent des formes asymptomatiques de Covid-19 et moins de complications.

La vitamine D ne peut être considérée comme un traitement préventif ou curatif de l'infection due au SARS-CoV-2; mais en atténuant la tempête inflammatoire et ses conséquences, elle pourrait être considérée comme un adjuvant à toute forme de thérapie.

Formulation de la Biodéfensine



Figure 2 : Principe de la formulation de la Biodéfensine. Combinaison du Zinc, magnésium, vitamine B6, vitamine D et un promoteur d'absorption intestinale l'hibiscus sabdariffa.

Le zinc et l'immunité

La supplémentation en zinc améliore le système immunitaire. Le zinc augmente les CD4 et le ratio CD4 / CD8 (1), ce qui favorise la résistance aux infections par des virus, des champignons et des bactéries. Il est bien connu que le corps humain n'a pas de système de stockage du zinc, par conséquent, un apport nutritionnel quotidien en zinc est nécessaire. Le système immunitaire est fortement affaibli par une carence en zinc, principalement la réponse à médiation cellulaire. En conséquence, l'homéostasie du zinc perturbée augmente le risque d'infections et la supplémentation en zinc rétablit la fonction immunitaire normale. En outre, plusieurs troubles, comme les infections mycobactériennes, l'asthme, le diabète et la polyarthrite rhumatoïde, sont accompagnés d'une diminution des niveaux de zinc et, dans certains cas, la progression de la maladie peut être affectée par une supplémentation en zinc (2,3).

Le zinc et la Covid-19

Le Zinc est au cœur de l'activité de plusieurs traitements utilisés pour soigner la Covid-19.

Artemisia

Les plantes d'Artemisia sont très riches en zinc, plus que la plupart des autres plantes, et sont parfois considérées comme des hyper-accumulateurs. Cela pourrait expliquer l'effet prophylactique qui a été constaté pour la consommation régulière d'infusions de cette plante.

Les extraits aqueux de feuilles ou de graines d'Artemisia annua ont un effet lymphoprolifératif produisant des cellules CD4⁺ et CD8⁺, de phénotypes signifiant l'induction de la mémoire immunologique (4). Le zinc limite la production de NO dans les cellules endothéliales en inhibant l'expression d'iNOS dépendante de NF-kB, ce qui indique un rôle du zinc en tant que régulateur de l'activité d'iNOS dans l'inflammation (5).

Chloroquine/l'Hydroxychloroquine ionophore du Zinc

Le mode d'action de la Chloroquine/l'Hydroxychloroquine consiste à faciliter l'entrée du zinc dans la cellule en jouant le rôle d'ionophore (transporteur des ions à travers la barrière membranaire de la cellule).

Azithromycine

Le complexe Zn⁺⁺-azithromycine bloque la production des protéines par le ribosome (voir les travaux du professeur Hountondji).

⁽¹⁾ Sazawal S, Bentley M, Black RE, Dhingra P, George S, Bhan MK. Effect of zinc supplementation on observed activity in low socioeconomic Indian preschool children. Pediatrics. 1996 Déc.; 98(6 Pt 1):1132-7.

⁽²⁾ Hönscheid A, Rink L, Haase H. T-lymphocytes: a target for stimulatory and inhibitory effects of zinc ions. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2009 Jun;9(2):132-44. Review.

⁽³⁾ Eugenio Mocchegiani Zinc and ageing: third Zincage conference Immunity & Ageing20074:5 DOI: 10.1186/1742-4933-4-5

⁽⁴⁾ Mohammad Islamuddin, Garima Chouhan, Abdullah Farooque. Th1-Biased Immunomodulation and Therapeutic Potential of Artemisia annua in Murine Visceral Leishmaniasis. PLoS Negl Trop Dis. 2015 Jan; 9(1): e3321. doi: 10.1371/journal.pntd.0003321.

⁽⁵⁾ Cortese-Krott MM, Kulakov L, Opländer C. Zinc regulates iNOS-derived nitric oxide formation in endothelial cells. Redox Biol. 2014 Jul 16; 2: 945-54. doi: 10.1016/j.redox.2014.06.01.