

Travail présenté
dans le cadre de la

ROME 29-30 juin 2023 Conférences de la Fondation

Luc Montagnier

Présentation de **Claude Escarguel**

A. microbiologiste hospitalier,

A. collaborateur du Pr Luc Montagnier dans le domaine

*Des «coopérations Bactéries/virus» pouvant expliquer l'effet paradoxal
«virostatique» de certains antibiotiques (macrolides, cyclines,
Ivermectine) dans les infections virales de type covid 19*

**Peut-on prévenir les chocs septiques des
viroses respiratoires ainsi que leurs
conséquences post infectieuses : - la
survenue des résistances aux
antibiotiques, - les syndromes post
infectieux chroniques ?**

**Leçons tirées des traitements ambulatoires précoces
mondialement utilisés durant la pandémie COVID,**

confirmant l'hypothèse émise par Luc Montagnier

dans son livre «Des virus et des hommes» p.178 Odile Jacob

«Peut être y t-il transport du virus par le mycoplasme»

***Luc Montagnier dans son livre «Des virus et des hommes» p104 posait une
question à laquelle nous allons essayer modestement répondre :***

«Pourquoi les malades dotés de statuts immunitaires comparables évoluent ils de manière différente et répondent-ils ensuite de manière différente aux traitements ?»

Peut-on Prévenir les chocs septiques des viroses respiratoires ainsi que les conséquences post infectieuses : survenue des résistances aux antibiotiques, syndromes post infectieux chroniques ?

Par C. ESCARGUEL * microbiologiste **Introduction**

Une cascade physiopathologique multifactorielle (sepsis) peut être mortelle chez certains patients atteints d'une infection virale respiratoire, invalidante pour d'autres (hospitalisation, réanimation et son cortège de surinfections) et entraîner chez d'autres des dysimmunités à l'origine de syndromes post infectieux chroniques.

Cette cascade dépend de l'hôte infecté, de son immunité innée, des éventuelles dysbioses favorisant les coopérations bactéries/virus pouvant amplifier la charge virale, de la plus ou moins forte altération du système rénine Angiotensine. En fonction du cumul de facteurs favorisants, qui ont été constatés et qui ont fait l'objet de milliers de publications au cours de la pandémie covid, les données acquises au cours de cette cascade conduisant au sepsis puis à l'orage cytokinique (choc septique), nous ont permis d'espérer à l'avenir une réduction drastique de la mortalité et des syndromes post infectieux chroniques (covid-long, SFC, EM, fibromyalgies). Quelles sont les leçons, en corrélation avec nos travaux antérieurs, que nous pouvons tirer de la crise Covid pour tenter à l'avenir de répondre à l'une des **priorité de l'OMS (2017)**: prévenir les sepsis de ces viroses respiratoires ? *« Recognizing Sepsis as a Global Health Priority A WHO Resolution. »*

La compréhension de cette cascade nous permet de comprendre non seulement pourquoi les traitements ambulatoire précoces de la covid ont été si efficaces, mais surtout, à l'avenir, d'espérer pouvoir prévenir, en complément d'une vaccination chez les sujets à risque, les chocs septiques des principales viroses respiratoires (grippe, SARS cov, bronchiolites, rhinovirus) et ce dans le plus grand nombre de cas possibles.

A) L'évolution d'une virose respiratoire est multifactorielle

Elle dépend :

1°) De la virulence du virus.

En dehors de la survenue d'un nouveau mutant inadapté à l'espèce humaine (nouvelle zoonose), les virus saisonniers (Influenza, syncytial respiratoire, coronavirus, rhinovirus) sont généralement peu virulents : près de 80% des

personnes infectées sont asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. Seules des conditions liées à l'hôte permettent à ces virus de produire des effets délétères : en effet leur finalité est de se multiplier et non de tuer l'hôte qui leur permet cette multiplication. Les conditions aboutissant à une virulence exacerbée sont, en dehors des déficits génétiques de l'immunité innée des patients, celles qui leur permettent d'aboutir à une charge virale élevée (1) capable de dépasser les systèmes de défenses de l'hôte.

Dans ce cas le virus pénètre dans les cellules de l'hôte pour s'y multiplier et entraîner les effets cyto-pathogènes. **Tous les anti-paludéens (Hydroxychloroquine HCQ, Ivermectine IVM, Artémésine, Bleu de méthylène, etc..) ont une action sur le PH de l'endosome et perturbent l'entrée du virus dans la cellule**, entraînant de ce fait un effet préventif non négligeable (2): l'Afrique, qui était au dire de nombreux adeptes du déni thérapeutique (occident mono centré sur le vaccin) le lieu où devait se produire une hécatombe, a été au contraire l'un des continents où la mortalité a été la plus faible comme à Madagascar où l'Artémésine a été officiellement adoptée (3) Le nombre de personnes consommant soit de l'HCQ pour le palud, soit de l'IVM pour les parasitoses, soit de l'Artémésine en tisane, y est très élevé : la moyenne d'âge étant compensée par les faibles structures de soins contrairement aux pays occidentaux où la létalité a été la plus meurtrière (obésité, déni-thérapeutique, politique sanitaire dictée par des intérêts financiers des lobbys pharmaceutiques, directives thérapeutiques imposées échappant aux médecins de terrain) (4). Il faut noter à propos de l'HCQ qu'en tout début des premiers symptômes (phase virale) il vaut mieux utiliser l'HCQ, comme l'ont fait les américains (Zellenko, tyson, etc..) à 200 mg afin de diminuer l'éventuelle toxicité cardiaque lorsqu'il est associé à l'Azithromycine (dans le cas des cardiaques il vaut mieux utiliser les cyclines que les macrolides) : 200 mg en ambulatoire précoce, contrairement à son utilisation comme immunomodulateur lors d'une hospitalisation (phase inflammatoire dans laquelle les 600 mg préconisés par l'IHU donne de bons résultats). En effet au tout début l'HCQ a un effet légèrement inhibiteur de l'Interféron (IFN), l'antiviral physiologique, qui contrarie son action bénéfique sur la pénétration du virus. Inversement l'Azithromycine, les macrolides et les cyclines stimulent les gènes de la production d'IFN. Les antipaludéens marchent moins bien avec l'O micron qui utilise d'autres voies de pénétration que la voie endosomiale (la voie membranaire) dans les cellules humaines **2°) Du terrain subissant une infection virale.**

2-a) Microbiote et dysbioses :

Le virus respiratoire, généralement transmis par voie aérienne, vient coloniser en premier nos muqueuses aéro-pharyngées, buccales et respiratoires. Ces muqueuses sont dotées de systèmes de défense physiques (mucine, défensines, cils vibratoires pour les voies pulmonaires, etc), cellulaires (macrophages, polynucléaires, etc), flore commensale (bactéries colonisant nos muqueuses) et surtout chimiques avec

l'immunité innée (la voie des interférons) et l'immunité adaptative (les Ig A sécrétoires) assurant une homéostasie (un équilibre) de l'ensemble de ces défenses.

C'est la partie la plus complexe du processus infectieux car l'équilibre de ce microbiote (homéostasie) joue un rôle fondamental dans la neutralisation des agents infectieux (bactéries ou virus). Il peut être perturbé par de nombreuses causes et provoquer un déséquilibre favorable au développement du processus infectieux : c'est le cas d'une dysbiose dont l'état d'altération est très difficile à établir car tous les systèmes de défenses cités plus haut peuvent intervenir de façon concomitante. Pour les viroses respiratoires (grippe, covid, rhinovirus, RSV) l'un des facteurs les plus importants est **l'âge du patient ***.

L'un des facteurs de déséquilibre de ces microbiotes les plus fréquemment rencontrés est la dysbiose issue de **traitements antibiotiques** rendant l'activité immune issue du rôle du microbiote intestinal moins performante : d'où les symptômes digestifs souvent décrits dans la covid et le rôle préventif chez les malades à risques des **probiotiques ou prébiotiques**.

En effet, outre l'immunosenescence naturelle liée à l'âge (5), des facteurs de comorbidités liés aux pathologies chroniques (maladies auto-immunes, cardiaques, hypertension, diabète, etc..) ont toutes des retentissements sur les dysbioses des voies aériennes (cf déficit en vit D) notamment à travers un processus bien connu des dentistes, **les parodontites et peri-implantites**, et leur intervention dans le déséquilibre des bactéries commensales avec multiplication de bactéries très inflammatoires (**les anaérobies LPS +**). (6-7-8-9). Les stimulations chroniques d'interférons dans les parodontites chroniques dues aux germes LPS et aux virus présents dans les biofilms (EBV et CMV) sont suspectées d'être à l'origine de certaines maladies auto-immunes (lupus et Polyarthrites rhumatoïdes).

Les dysbioses buccales voient une augmentation de leur taux de mycoplasmes (orale, salivarium), germes sans parois potentiellement amplificateur de la répllication virale (cf brevet IM). Il faut savoir que les faibles taux de vitamine D (maladies chroniques) favorisent les parodontites par l'inhibition des défensines buccales synthétisées par les cellules épithéliales (cf rôle de LL37, hBD-1 et hBD-2 dans l'homéostasie buccale) (10)

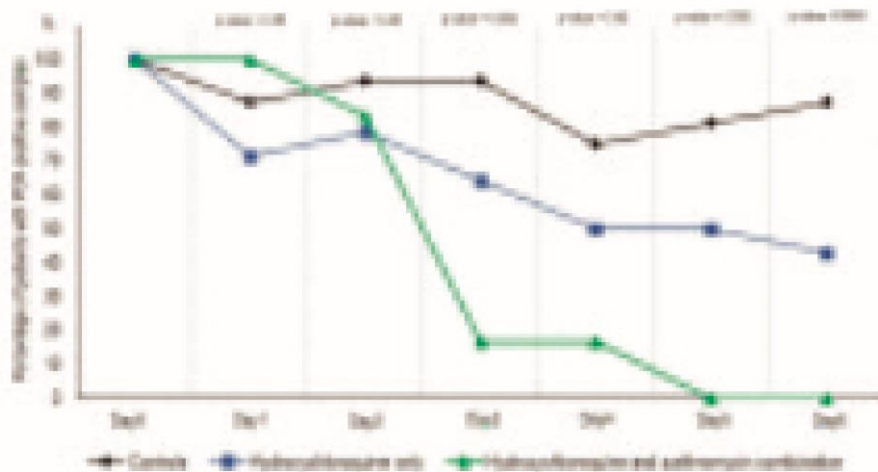
Ces dysbioses buccales issues des parodontites expliquent :

- **le rôle préventif des traitements locaux** utilisés par les parodontologues US (**Chlorhexidine, povidone-iodée, peroxyde d'hydrogène**) (11-12) et le peu de formes graves de personnes asthmatiques utilisant du **bécotide ou du bunésonide** (13).

- **l'effet thérapeutique des macrolides ou macrolides-like** (Ivermectine p.j LPS) et des **cyclines** qui sont les traitements appropriés germes LPS+ (Porphyromonas, eikenella, veillonella, prevotella, etc..) des parodontites (14). Dans la covid-19 la protéine spike et les LPS des bactéries issues du parodonte amplifient l'orage cytokinique (24). Les germes de parodontites pouvant subir le

mécanisme de « bactériophage-like » du SARS cov2, ils peuvent libérer suite à leur lyse des toxines (phospholipase A2, conotoxines, décrites par C Brogna) (51)

D'autres pathologies plus spécifiquement pulmonaires (BPCO, asthme, fibroses chroniques, etc..) favorisent aussi, avec l'age ou chez les enfants, un déséquilibre du microbiote pulmonaire avec développement d'un germe intra cellulaire pouvant donner des syndromes de détresse respiratoires aiguës (SDRA) : **les Mycoplasma pneumoniae**. Ces mycoplasmes ont été décrits comme pouvant amplifier la réplication des virus (14) et **pourraient aussi justifier de l'effet thérapeutique des macrolides, cyclines et Ivermectine empêchant cette « coopération bactérie/virus »** (16-17). Il faut noter à ce niveau que les enfants atteints de **mucoviscidose** et à priori classés dans les cas à risque ont fait peu de formes graves (Pr Burgel Cochin) car ils sont souvent sous macrolides ou cyclines.



La courbe de Gautret (IHU de Marseille) illustre l'action immédiate de l'Azithromycine (courbe en vert) sur la chute de la charge virale.

Les travaux du Pr Lina (laboratoire de virologie du CHU de Lyon (18) illustrent (fig 2) une superposition quasi systématique entre la présence des Mycoplasma pneumoniae (MP) et les pics de syndromes grippaux respiratoires liés à RSV (courbe de gauche) puis à Influenza (courbe de droite). Cette amplification de la réplication virale du RSV, que nous avons décrit dans le brevet EP0649473B1, se vérifie à l'occasion de cette étude superposant les pics d'infection virale et les pics de Mycoplasma pneumoniae. Il faut remarquer qu'en l'absence de MP au centre de la courbe (semaine 53 à semaine 3) il n'y a pratiquement pas de pics de syndromes grippaux : les virus sont sûrement présents mais avec une charge virale faible due à l'absence du germe amplificateur. Le virus influenza A et le virus B n'ont pas les mêmes sites récepteurs : ils n'ont pas de ce fait la même capacité à « coopérer » avec le MP et le B semble plus apte à cette « coopération » amplificatrice. Il faut noter que certaines souches de Mycoplasma pneumoniae possèdent un « super antigène »

(la protéine d'adhésion P1) et surtout une toxine (CARDS) capable d'induire des détresses respiratoires aiguës telles que celles rencontrées dans la pandémie covid.

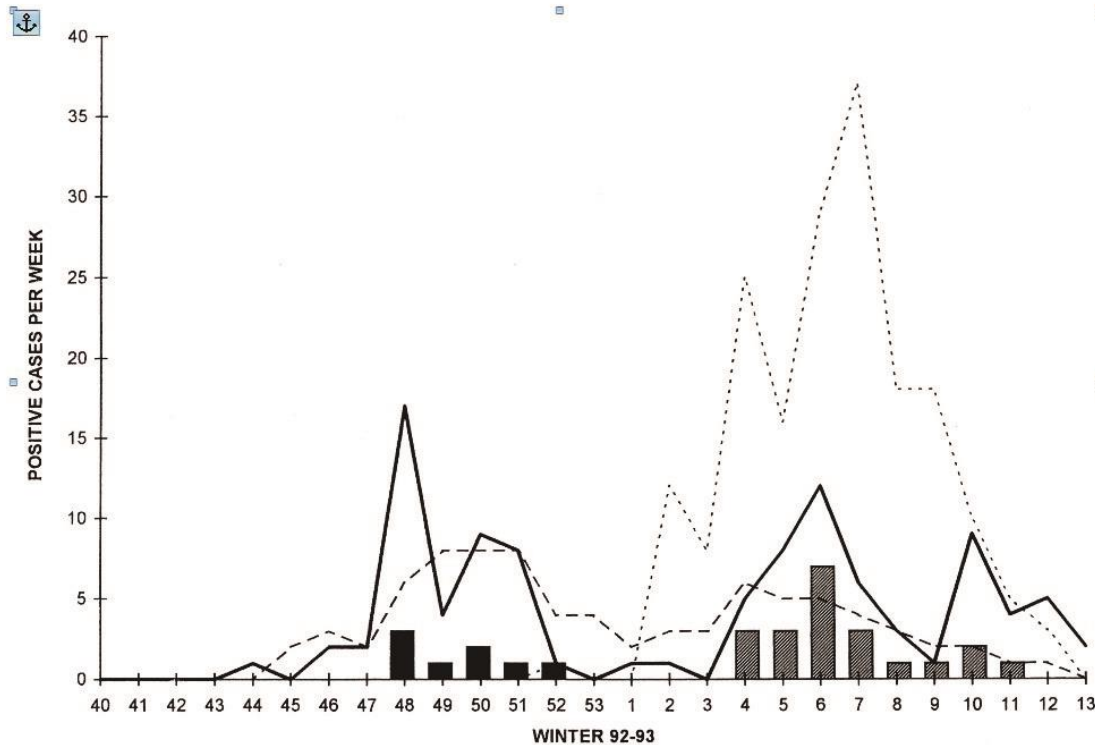


FIG. 2 Seasonal distribution of samples positive for *M. pneumoniae* (—), RSV (---), influenza B virus (... ..), and mixed infections due to *M. pneumoniae* and RSV (■) and *M. pneumoniae* and influenza B virus (□) during the winter 1992-1993 surveillance.

Les nouveaux nés issus de grossesses à risque (cf infections d'origine urogénitales : mycoplasma, chlamydiae, etc..) présentent aussi une dysbiose de leurs muqueuses (issue de la colonisation au moment de l'accouchement) notamment dans les 6 premiers mois : cette dysbiose dominée par les **mycoplasmes** pourrait être l'une des explication de la charge virale élevée de certains cas (3%) faisant des formes graves encore inexplicées dans les **bronchiolites à RSV** notamment chez les moins de 6 mois ayant des antécédents de souffrance foétale(le traitement antibiotique paradoxal pourrait devenir la règle : mycoplasmes ?) (19-20).

Tous les traitements immun o-supresseurs altèrent bien entendu nos défenses (locales et générales) et sont des cas à risque bien codifiés. C'est chez eux, comme chez les malades cliniquement immuno-déprimés que le traitement ambulatoire précoce est essentiel car il vient renforcer la faible immunité générée par la vaccination.

Toutefois il devra être associé avec un antiviral de type Paxlovid : cf Luc Montagnier «Des virus et des hommes» p178

Les co-infections respiratoires virus/virus ou bactéries/virus (Lyme, chlamydiae, coxiella, etc..), de par une **poly-stimulation des récepteurs TLR** aux antigènes infectieux (mécanisme identique à celui des bactéries LPS+ des

parodontites), entraînent une exacerbation du mécanisme inflammatoire secondaire à l'activation de l'immunité innée (21-24). Les co-infections montrent une augmentation de la PCR et très souvent (co-infection bactérienne) une augmentation de la procalcitonine (22). Ces co-infectants étant tous très sensibles aux macrolides et aux cyclines l'action antibiotique se surajoute à l'action anti-inflammatoire de ces antibiotiques appropriés donnés dès les premiers symptômes pour éviter, même en cas de co-infection, une évolution vers une forme grave (23). Macrolides et cyclines inhibent les transglutaminases secrétées par les cellules infectées par des intracellulaires (50) et les phospholipases A2 secrétées par la lyse des bactéries subissant le mécanisme de bactériophage-like décrit par Carlo Brogna : PhLA2 et Tg A agissent en synergie dans le mécanisme inflammatoire.

L'immunité innée : il s'avère que c'est un dérèglement de cette immunité innée à travers les taux d'interférons qui peuvent induire des formes graves en cas d'insuffisance d'IFN (génétique ou anticorps anti-IFN), d'excès de production (charge virale élevée et formes graves), ou de stimulation chronique (infection chroniques froides à germes de crypto-infection, parodontites) pouvant être à l'origine de maladies auto-immunes sous jacentes ou révélées : syndromes post infectieux chronique : ex covid-longs). Les leçons issues des traitements ambulatoires précoces de la covid nous montrent que ces traitements évitent non seulement les formes graves dans près de 90% des cas mais aussi des formes chroniques (covid-longs) dans 70% des cas. Ces traitements précoces incluant une trithérapie (antibiotique adapté ; zinc, vitamine D et immunomodulateur éventuel) pourraient aussi à l'avenir, par le rétablissement de la dysimmunité des IFN, éviter un grand nombre de maladies auto-immunes post infectieuses.

Voici l'un des meilleur résumé de l'immunité innée issu d'une publication de Petruk (24-25) dans laquelle il décrit le processus de cette immunité de première ligne faisant intervenir l'action duale de l'Interféron (bénéfique au tout début de l'infection, problématique s'il persiste : MAI, syndromes post infectieux chroniques (covidlongs) notamment lorsque la charge virale est élevée chez des femmes jeunes avec une immunité fonctionnelle (26) : les germes de crypto infections (mycoplasmes etc...) joueraient d'après Luc Montagnier un rôle important dans les maladies chroniques par la production persistante d'IFN (29) et de radicaux libres, présence pouvant être visualisés par l'émission d'ondes électromagnétiques spécifiques (27)

COVID-19 and Multiple Sclerosis: A Complex Relationship
...<https://www.mdpi.com> > ...

« Un nouveau coronavirus nommé 2019-nCoV ou SARS-CoV-2 a été initialement détecté à Wuhan, en Chine, en 2019, mais en quelques mois, il s'est propagé à la plupart des pays, déclenchant une pandémie. Cet agent viral provoque le COVID19

qui affecte principalement le système respiratoire, provoquant des symptômes pseudo-grippaux tels que fièvre, toux, mal de gorge, dyspnée et fatigue. La gravité variable de la maladie est observée chez les patients; environ 80% des patients affectés présentent des symptômes légers ou peuvent même être asymptomatiques, tandis qu'environ 15% peuvent développer des symptômes plus graves. Les 5 % de patients restants peuvent évoluer vers des états pathologiques sévères caractérisés par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un choc septique et des défaillances multiviscérales associées à un risque élevé de décès . L'évolution vers des conditions plus sévères a été particulièrement liée à l'âge avancé, à l'existence de comorbidités telles que l'hypertension, le diabète et les maladies cardiaques, et à des facteurs génétiques et épigénétiques. Bien que cette infection se caractérise principalement par une insuffisance respiratoire importante, elle peut également déclencher plusieurs manifestations extrapulmonaires dont des complications thrombotiques, un dysfonctionnement et une arythmie du myocarde, des syndromes coronariens aigus, des lésions rénales, des symptômes gastro-intestinaux, des lésions hépatocellulaires, une hyperglycémie et une cétose, des altérations neurologiques, des troubles visuels. et les complications dermatologiques. Les manifestations pulmonaires et extrapulmonaires du COVID-19 ont été principalement attribuées à une atteinte virale directe, étant donné que l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine), qui est le récepteur d'entrée du SRAS-CoV-2, est exprimé dans les poumons et dans ces autres tissus extra-pulmonaires. De manière analogue à d'autres coronavirus, le SRAS-CoV-2 se compose de quatre protéines structurelles : la pointe (S), la membrane (M), l'enveloppe (E) et la nucléocapside (N). La protéine de pointe comprend deux sous-unités fonctionnelles : S1, qui se lie à la cellule cible, et S2, qui déclenche la fusion entre le virus et la membrane cellulaire cible. Le SRAS-CoV2 utilise deux protéines hôtes pour pénétrer dans la cellule cible ; l'ACE2 qui est utilisé pour la fixation à S1 et la sérine protéase trans-membranaire 2 (TMPRSS2) qui active l'activité protéase de S2. Un aperçu de la structure virale et le processus initial d'interaction avec les pneumocytes sont illustrés dans la figure 1 A, B, respectivement. La première ligne de réponse contre les agents pathogènes, dont le SRAS-CoV-2, est l'immunité innée. Dans le cas du SRAS-CoV-2, sa reconnaissance par les cellules immunitaires résidant dans les tissus dans les poumons fournit une réponse immunitaire locale entraînant le recrutement de nouvelles cellules à partir du sang. Les cellules immunitaires innées, y compris les monocytes, les macrophages, les cellules polymorphonucléaires (PMN) et les cellules lymphoïdes innées (ILC) expriment des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) qui identifient les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) et les modèles moléculaires associés au danger (DAMP). Le SRAS-CoV-2 est capable d'initier l'activation de l'immunité innée en interagissant avec divers PRR, en particulier les récepteurs de type péage (TLR), les récepteurs de type gène 1 inductible par l'acide rétinolique (RIG) (RLR), le domaine d'oligomérisation de liaison aux nucléotides les récepteurs

de type NOD (NLR) et les inflammasomes. Ensemble, ces cytokines induiront des programmes antiviraux dans les cellules cibles et potentialiseront la réponse immunitaire spécifique, qui finira par contrôler l'infection. Contrastant avec cette immunité innée bien équilibrée et efficace, l'évolution de l'infection par le SRAS-CoV-2 vers un état grave a été associée à une réponse réduite ou retardée de l'IFN de type I ainsi qu'à des niveaux élevés d'autres cytokines pro-inflammatoires et à des titres viraux élevés. Cette réponse IFN défectueuse a été attribuée à des erreurs innées de l'immunité IFN de type I et à la présence d'auto-anticorps dirigés contre cette cytokine. Fait intéressant, une augmentation soutenue des niveaux d'IFN de type I dans une phase ultérieure de l'infection peut également favoriser un mauvais résultat clinique. En effet, les mécanismes de signalisation impliqués dans la production précoce (bénéfique) ou retardée (délétère) d'IFN de type I sont distincts. Une détection rapide de l'ARN viral par les TLR3, 6 et 7 et les RLR déclenche une réponse protectrice, alors qu'une activation ultérieure du cGAS-STING par l'ADN entraîne la mort cellulaire et une production dommageable d'IFN de type I. Une grande partie de la gravité du COVID-19 a été attribuée à une dérégulation immunitaire qui se manifeste par une faible production d'interférons, une réponse inflammatoire remarquable et une réponse immunitaire adaptative retardée. Ce sujet a été étudié et examiné de manière intensive et ne sera mentionné ici que brièvement pour renforcer les voies de connexion possibles entre le COVID-19 et la SEP. La caractéristique des cas les plus graves de COVID-19 est un processus inflammatoire puissant qui peut finalement conduire à une défaillance d'organe et au décès du patient. La tempête de cytokines, également connue sous le nom de syndrome de libération de cytokines, est caractérisée par l'activation extensive des macrophages, des cellules dendritiques (CD), des cellules NK, B et T et la production subséquente de niveaux élevés de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, IFN-I, IFN- γ , CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9 et CXCL10 [17] . Plusieurs composants sont probablement impliqués dans la tempête de cytokines associée au SRAS-CoV-2, notamment l'interaction de l'ARN viral et des protéines avec les PRR, la liaison du virus à l'ACE2 et l'activation de l'inflammasome. Il a été démontré que dans les cellules épithéliales humaines et de souris, la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 se lie au TLR2 et induit une inflammation via l'activation de la voie NF- κ B. L'interaction de l'ACE2 avec le SRAS-CoV-2 est suivie de son expression réduite à la surface car elle est intériorisée avec le virus. Comme la fonction biologique de l'ACE2 est d'inactiver l'angiotensine II, il y a une augmentation du taux sérique de cette molécule. L'augmentation de l'angiotensine II contribue à la sévérité du COVID-19 en induisant des auto-anticorps spécifiques dont la présence est corrélée à un dérèglement de la pression artérielle et à une production accrue de cytokines. Ce processus inflammatoire puissant est largement médié par le système NLRP3 qui favorise l'inflammation par le clivage et l'activation de molécules spécialisées, notamment la caspase-1 active (Casp1p20), l'IL-1 β et l'IL-18. L'analyse d'échantillons de cas modérés et sévères de COVID-19

a indiqué un inflammasome NLRP3 actif dans les PBMC et les tissus de patients post-mortem. Ces auteurs ont également observé la corrélation des produits dérivés de l'inflammasome sérique, tels que Casp1p20 et IL-18, avec une mauvaise évolution clinique. Selon ces auteurs, l'inflammation provoquée par NLRP3 est initiée par l'IL-1 β qui induit la sécrétion de TNF- α , IL-6 et IL-8 par les monocytes. Ces cytokines déterminent l'afflux de PMN dans le tissu pulmonaire, l'activation de la gasdermine D et la formation subséquente de pièges extracellulaires de neutrophiles (NET), qui peuvent recruter des plaquettes et favoriser l'hypercoagulabilité. Ce rôle crucial de l'inflammasome dans la pathogenèse du COVID-19 a été étudié en tant que cible potentielle pour la thérapie. À cette fin, une pléthore d'inhibiteurs de l'inflammasome, y compris des produits naturels ainsi que des médicaments déjà autorisés, devraient être testés dans des études précliniques et cliniques. Même si de futures études sont encore nécessaires, les résultats cliniques obtenus dans un essai randomisé et en double aveugle contrôlé par placebo dans lequel l'acide méfénamique a été administré à des patients ambulatoires, ont montré qu'il réduisait considérablement leur symptomatologie par rapport au groupe placebo. Cette efficacité a été attribuée à la fois aux propriétés antivirales et anti-inflammatoires de l'acide méfénamique. (propriétés similaires aux macrolides et cyclines) Concernant les NET mentionnés ci-dessus, leur formation est encore plus accentuée dans les cas les plus graves de COVID-19, ce qui a été attribué à l'augmentation des PMN immatures et à la présence d'anticorps anti-NET. De plus, ces anticorps peuvent altérer la clairance des NET et éventuellement améliorer la thrombo-inflammation à médiation virale. L'IL-1 β et l'IL-6 peuvent également contribuer directement à la coagulation dans le système vasculaire pulmonaire en diminuant les jonctions adhérentes dans les cellules endothéliales. Les vésicules extracellulaires positives au facteur tissulaire (VE) libérées par les monocytes pyroptotiques peuvent également activer directement la cascade de coagulation et favoriser la coagulation dans le COVID-19. En plus des dommages directs causés par le virus et de la réponse immunitaire délétère, des éléments de preuve renforcent l'idée que l'axe intestin-poumon affectera à la fois la sensibilité et l'efficacité de la réponse immunitaire contre le virus. Il est bien connu que le virus affecte principalement le système respiratoire ; cependant, le système gastro-intestinal est également une cible critique. Des manifestations gastro-intestinales telles que nausées, vomissements et diarrhée sont présentes chez un pourcentage élevé de patients COVID-19. Ces symptômes ont été attribués à l'infection des cellules épithéliales intestinales par le SRAS-CoV-2 et à la dysbiose locale caractérisée par des altérations de la composition et de la diversité bactérienne du microbiote. Les voies respiratoires ont leur propre microbiote et il a déjà été démontré que les infections par d'autres virus respiratoires induisent une inflammation locale qui contribue à la dysbiose intestinale. Un effet similaire pourrait être attendu d'une infection pulmonaire par le SRAS-CoV-2. »

Le rôle de l'axe intestin-poumon dans les dysbioses intestinales illustre

- **le rôle aggravant des antibiothérapie inadaptées** (antibiotiques à large spectre) : à l'inverse de ces derniers, cyclines et macrolides affectent peu les dysbioses contrairement aux bêta-lactamines, et ont même été préconisées dans les syndromes chroniques (28-29) pour corriger les dysimmunités observées. Les médecins ayant traité à titre préventif (dès les premiers symptômes) des « sur-infections » avec des bêta lactamines à large spectre ont aggravé le processus contrairement à ceux qui ont traité macrolides et cyclines : les formes L (bactéries sans parois) générées par ce traitement ont la même action sur la « coopération bactéries/virus » que les mycoplasmes.
- **le rôle préventif** de tous acteurs prévenant les déséquilibres de la flore intestinale : **probiotiques, prébiotiques, oméga 3, régime alimentaire adapté,** etc..

2-b) altération de l'immunité innée.

Elle peut être liée soit à un déficit congénital, soit, comme il est cité ci-dessus, à des auto-anticorps anti-IFN apparaissant au fur à mesure de l'avancée en âge (30) soit à une altération de la production d'interférons liée à la charge virale: les auto-anticorps anti-IFN associés à un déficit en vit D souvent lié aux carences alimentaires (acide gras polyinsaturés et caroténoïdes) seraient, avec les dysbioses et le portage du *Mycoplasma pneumoniae*, l'une des principales causes de la survenue préférentielle des sepsis chez les personnes âgées, chez les obèses (31), chez les trisomiques (altération des IFN) et chez les cancéreux traités aux immunosuppresseurs.

Les rares déficit génétiques en IFN sont les seuls cas pour lesquels un traitement à base d'IFN pourrait être utile à titre préventif mais les effets secondaires observés dans le traitement des hépatites virales et le cout de tels traitements font que « l'enjeu n'en vaut pas toujours la chandelle ».

2-c) De la charge virale.

Des travaux de l'INSERM ont illustré que la charge virale peut être soit liée à un déficit de cette immunité innée entraînant dans ces cas des formes graves (30), soit des dysimmunités chez des patients ne présentant pas des altérations de leur immunité innée, dysimmunité en lien non seulement dans la survenue des formes graves selon les co-morbidités associées mais aussi dans le déclenchement sur certains terrains particuliers (sexe, stress, germes de crypto-infection, système HLA, etc) de maladies auto-immunes ou de syndromes post infectieux chroniques chez lesquelles on retrouve cette persistance d'interféron.

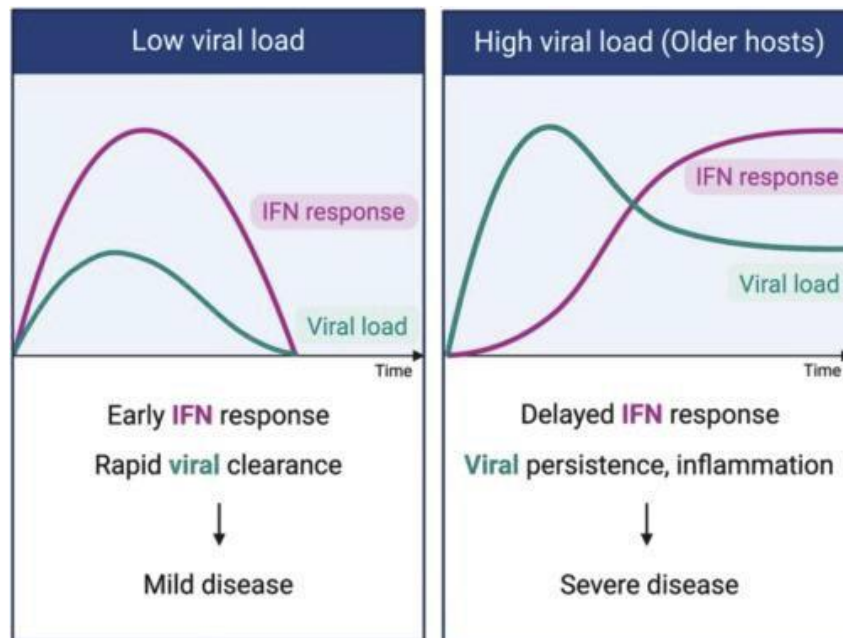


Table of the "dual" action of the IFN according to the inoculum of coronaviruses (5)

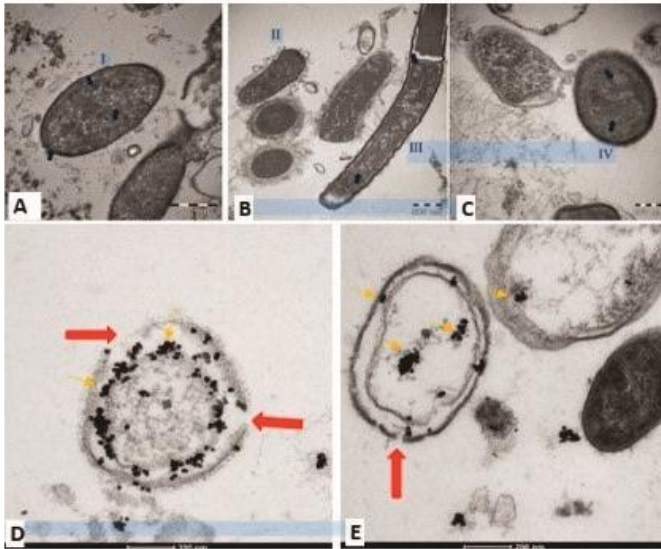
Tableau de l'INSERM (cf CL)

L'un de éléments, encore mal connu dans la survenue d'un excès de la charge virale, est la « coopération bactéries/virus » évoquée dès 1990 par le Pr Luc Montagnier dans le SIDA pour lequel la présence de germes intra cellulaires pouvait amplifier la virulence du HIV, puis étudiée in vitro (cf pj brevet EP0649473B1) et in vivo dans le cadre de la transmission materno-foetale (32) par les chercheurs de la société IM International Mycoplasma. Le traitement des uréthrites par macrolides ou cyclines faisant chuter la charge virale du HIV illustre bien la « coopération mycoplasmes/HIV (33).

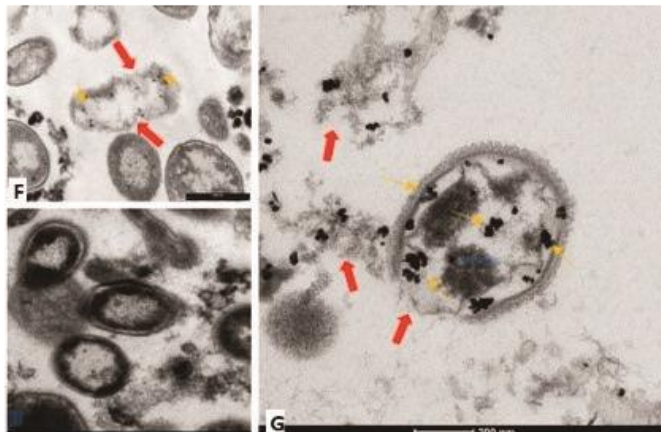
Ce concept de « coopération bactéries/virus » pouvant, selon la dysbiose présente, amplifier la réplication du virus de façon plus rapide qu'avec les cellules des eucaryotes (les bactéries contrairement aux cellules eucaryotes ne possèdent pas de mécanisme cellulaire de défense anti-virale de type IFN. De plus les germes gram- et LPS +, les germes sans parois, mycoplasmes et formes L, secondaires au traitements antibiotiques préventifs inappropriés dans les viroses respiratoires, sont les premiers à être colonisés par les virus : en effet, avant de coloniser la bactérie, les virus doivent dégrader la paroi bactérienne composée de proteino-glycane qui est abondante chez les autres bactéries : les cocci et bacilles gram +. Ce phénomène de « bactériophage-like », différent selon le type de bactéries explique, pourquoi les dysbioses chargées en mycoplasmes (7), en formes L(34) et en bacilles gram négatifs chargés en LPS (parodontites) interviennent fortement dans la charge virale.

Voici la preuve en microscopie électronique des hypothèses de Luc Montagnier et la confirmation de nos travaux effectués par la société International Mycoplasma (cf brevet EP 0649473 B1) :

En A-B et C, on observe diverses bactéries avec parois (bactéries gram+ et gram-) et sans parois (mycoplasme et forme L).



En D et E, on visualise le SARS-CoV-2 (Covid-19) qui fracture la paroi des bactéries afin de les pénétrer pour se répliquer. Le SARS-CoV-2 fracture la paroi au niveau des flèches rouges.



En F, on visualise une bactérie sans paroi qui est attaquée par le SARS-CoV-2, afin de l'utiliser pour se multiplier. La pénétration du virus s'effectue au niveau des flèches rouges. Les bactéries sans paroi semblent être une proie plus facile pour le virus (ARN polymérase commune ?).

Photo en microscopie électronique de Carlo Brogna

Cet aspect des « coopérations », prouvé en microscopie électronique par les travaux de Carlo Brogna (35), nous permet de comprendre pourquoi les traitements antibiotiques précoces à base de macrolides, macrolides-like (Ivermectine) et cyclines (cf la trithérapie indienne ZIVERDO (36): cycline+Zinc + ivermectine) ont donné de bons résultats (diminuant par 20 la létalité) par leur action sur les bactéries « coopérantes », alors que les traitements à base de bêta-lactamines à large spectre prescrits de façon précoce, censés prévenir les surinfections, ont au contraire aggravé les signes cliniques par la prolifération de bactéries de formes L (sans parois secondaires aux bêta-lactamines) aggravant ainsi les effets de la co-infection. C'est sûrement suite à ces observations de la dualité du traitement antibiotique précoce que l'OMS conseille de ne pas traiter les viroses respiratoires avec un antibiotique : à l'avenir il vaudrait mieux préciser « *ne pas traiter de façon précoce avec n'importe*

quel antibiotique : uniquement avec un antibiotique virostatique pour éviter l'effet de la co-infection sur la charge virale, et ne prévenir la « sur-infection » avec des antibiotiques à large spectre (C3G) qu'après 6 ou 7 jours des premiers symptômes si le traitement ambulatoire précoce n'a pas donné ses effets (ex les déficit en IFN d'origine génétique ou acquis : immunodéprimés).

Macrolides, macrolides-like (Ivermectine) agissent aussi comme anti-inflammatoires dans la cascade inflammatoire liée à l'excès de la charge virale (37). **Le zinc** aussi utilisé dans le traitement des parodontites agit non seulement par son action antibactérienne , anti inflammatoire mais aussi anti-virale par **ses propriétés anti-RNA polymérase** (38).Il potentialise de plus l'action des antipaludéens dans l'inhibition de la pénétration du virus dans les cellules (49)

***Ce sont les personnes âgées** qui présentent le plus de facteurs favorisant la survenue du sepsis : déficit en vitamine D , immunosenescence, parodontites et polystimulation des récepteurs TLR, portage de germes de crypto-infection (maladies chroniques) affectant l'endothélium et la synthèse du NO, et le portage asymptomatique de mycoplasma pneumoniae (15%). Dans la covid comme dans la grippe ou le RSV chez l'adulte, 90% des formes graves, en dehors des situations de déficit génétique en IFN ou d'hyper-inflammation (obésité), ont lieu chez des personnes au dessus de 80 ans : d'ou l'erreur fatale de ne pas avoir essayé une thérapie préventive, avant l'arrivée du vaccin, puis curative même chez les vaccinés, chez ces personnes âgées notamment celles en EPADH ou il aurait mieux valu traiter que de donner du Rivotril !! .

2-d) A propos de la vitamine D :

Lien entre COVID-19, sepsis viral et vitamine D

COVID-19 and Multiple Sclerosis: A Complex Relationship
...<https://www.mdpi.com> > ...

« Une analyse entre les niveaux de vitD et le nombre de cas de COVID-19 dans 20 pays européens a montré une corrélation négative significative, suggérant que des niveaux plus élevés de cette hormone pourraient offrir une certaine protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2 [152] . Ces résultats ont été renforcés par l'observation que de nombreux patients COVID-19 hospitalisés présentaient des taux sériques de vitD considérés comme inférieurs à ceux attendus normaux. La majorité des résultats soutiennent également une corrélation inverse entre la carence en vitD et un mauvais pronostic pour le COVID-19. Selon, de faibles niveaux de vitD à l'admission à l'hôpital étaient associés à une production accrue d'IL-6 et prédisaient la gravité de la détresse respiratoire et de la mortalité au cours de l'hospitalisation. Cette association entre déficit en vitD et COVID-19 sévère a été confirmée par plusieurs autres chercheurs. D'un point de vue théorique, basé principalement sur les propriétés immunomodulatrices de la vitD, son adoption

comme traitement d'appoint du COVID-19 semble cohérente. Par exemple, les auteurs ont étudié l'effet de la supplémentation orale en vitD chez des patients COVID-19 légers à modérés présentant de faibles niveaux de cette vitamine. Ils ont observé que 5000 UI de vitD réduisaient le temps de récupération lié à la toux et à la perte du goût et de l'odorat. Les niveaux adéquats de vitD chez l'hôte ont été associés à la libération réduite de cytokines pro-inflammatoires, réduisant ainsi le risque d'une tempête de cytokines ; augmentation des niveaux de cytokines anti-inflammatoires ; et sécrétion accrue de peptides antimicrobiens naturels. Il peut également être impliqué dans l'amélioration de la réponse immunitaire Th2 et l'activation des cellules défensives telles que les macrophage. Contrairement à ces résultats, plusieurs études ont conclu qu'il n'y a pas d'association directe entre les concentrations de vitD et un mauvais pronostic de la maladie. En utilisant une méta-analyse et une évaluation GRADE d'études de cohorte et d'ECR, les auteurs ont déduit que de faibles niveaux de vitD ne jouent pas de rôle dans la gravité de la maladie et que la supplémentation n'améliore pas les résultats chez les patients hospitalisés. L'explication de ces résultats contradictoires pourrait être en partie liée à la variabilité intra- et intercohorte. D'autres paramètres, notamment les protocoles de supplémentation tels que les doses, la durée de la supplémentation, l'âge du patient, la présence de comorbidités ou encore le risque de biais, pourraient contribuer à cette variabilité. Ce scénario ambigu a empêché une recommandation officielle concernant l'utilisation prophylactique ou thérapeutique de la vitD pour le contrôle du COVID-19. La capacité présumée de vitD à contrôler l'infectivité du SRAS-CoV-2 et la gravité du COVID-19 serait médiée par différents mécanismes. Certains d'entre eux sont liés à la capacité de cette hormone à augmenter la production de peptides antimicrobiens, en particulier le peptide antimicrobien cathélicidine, également appelé LL37. Le LL-37 est produit par les cellules immunitaires et les cellules épithéliales de la peau et des voies respiratoires. Les données expérimentales suggèrent fortement que ce peptide peut inhiber l'infection par le SRAS-CoV-2 et d'autres altérations qui contribuent à la gravité de la maladie. La cathélicidine humaine peut inhiber l'infection virale en interagissant directement avec le SARS-CoV-2 RDB et également en masquant l'ACE2. Selon, une pléthore d'autres activités biologiques ont été attribuées au LL-37 et pourraient contribuer à son éventuelle adoption préventive et thérapeutique contre le COVID-19. En ce sens, ce peptide est doté d'une capacité immunomodulatrice, pourrait faciliter une clairance efficace des NET par les macrophages et accélérer la réparation endothéliale. Ces auteurs ont également abordé le fait que des investigations supplémentaires sur l'axe VitD/LL-37 dans le contexte de COVID-19 sont fortement recommandées étant donné que vitD pourrait être une stratégie largement accessible. L'une des caractéristiques des patients COVID-19 gravement touchés est la présence d'une tempête de cytokines, principalement déclenchée par l'activation des cellules de l'immunité innée. La capacité bien établie de vitD à contrôler directement la production de cytokines et de chimiokines pourrait fournir

un autre mécanisme pour l'utilité de vitD en tant que thérapie d'appoint pour COVID-19. Cet effet provient principalement de la capacité de modulation à la baisse de vitD sur la différenciation Th1 et Th17 et la production de cytokines. Ce mécanisme est déjà suggéré par les découvertes cliniques chez les patients COVID19. Les auteurs ont décrit que la supplémentation en vitD chez les patients en soins intensifs gériatriques souffrant de COVID-19 réduisait de nombreux paramètres inflammatoires, notamment l'IL-16, la protéine C-réactive, la procalcitonine, le D-dimère, la ferritine et la lactate déshydrogénase. Son activité contre la dysfonction endothéliale [170] et la thrombose vasculaire [170] pourrait également contribuer à la capacité de contrôler l'immunopathogénèse du COVID-19. »

On peut conclure comme le prouvent **les travaux (39) de J M Sabatier**, directeur de recherche du CNRS, que **la vitamine D joue un rôle préventif** non seulement dans la **sur-activation du système Rénine Angiotensine** mais **aussi dans la protection de l'intégrité de l'endothélium vasculaire** garant de l'équilibre volémique et thrombotique lors d'un début de sepsis.

Lorsque les capacités de l'hôte infecté sont dépassées pour toutes les raisons citées plus (charge virale, altération de l'immunité innée, déficit en zinc et vitamine D, immuno-senescence, co-morbidités favorisant une parodontite (polystimulation des récepteurs TLR), co-infection non connue (procalcitonine non réalisée), et que le traitement préventif proposé (traitement ambulatoire précoce par antibiothérapie (adaptée) paradoxale (TAP ATB adaptée) ne donne pas les résultats attendus (causes génétiques ou immun-suppressives) dans les cinq jours suivants les premiers symptômes, une **saturation du taux d'oxygène** devra impérativement être effectuée et un traitement **anti-inflammatoire approprié** (dexamétasone) et **anticoagulant adapté** (HBPM) devra être entrepris, couplé avec une **oxygénation oxy-flow** en cas de beso

B - Les traitements ayant donné d'excellents résultats dans le monde entier :

les formes graves du COVID étant multifactorielles, le traitement ne pourra être que multiple avec un dénominateur commun : la trithérapie (un antibiotique virostatique, un anti ARN polymérase le zinc et une molécule active sur la pénétration du virus, exemple l'Ivermectine).

- traitements préventifs, avant l'infection, des personnes à risque !
- traitements préventifs du sepsis et des covid-longes dès les premiers symptômes des personnes à risques vaccinées ou non !

-1°) traitements préventifs des personnes à risque durant les périodes épidémiques avant l'infection !

Que les personnes soient vaccinées ou non (selon leur choix) !

1-a) L'équilibre du microbiote digestif sera assuré par un régime alimentaire riche en **oméga 3** (poisson gras) et en **graisse polyinsaturées** (noix), avec éventuellement des compléments **probiotiques et prébiotiques** en évitant les traitements antibiotiques non justifiés.

1-b) L'équilibre du microbiote buccal sera assuré par une **bonne hygiène dentaire** destinée à prévenir toute parodontite ou gingivite (cf taux de vit D et absence de tabac) ainsi que une bonne **alimentation riche en vitamine C** (fruits Kiwi et légumes avocats): **lavage buccal régulier avec les antiseptiques type chloréxidine, H₂O₂ ou povidone iodée**. Ne pas hésiter à consulter un parodontologue pour effectuer un test de « prédisposition » : test PCT pour étudier le polymorphisme de l'interleukine 1, ou test salivaire avec bandelettes visualisant les bactéries LPS+ à risque.

1-c) Le bon équilibre du taux de **vitamine D** pour son action sur le système Rénine Angiotensine et sur les défensines dentaires: un taux inférieur à 30 mg doit conduire à une supplémentation en vitamine D et/ou à une alimentation riche en beurre, lait entier, et foie de morue (le risque d'un déficit en vit D est plus grave chez la personne âgée que la surcharge en cholestérol).(cf vit D et formes graves : CHU Angers)

1-d) l'intégrité endothéliale doit être maintenue par une alimentation privilégiant le maximum d'**anti-oxydants** naturels (fruits et légumes : caroténoïdes): prendre au besoin quelques compléments de type **Glutathion liposomal**, N Acetyl Cysteine, Curcuma. Nous citerons aussi **la papaye fermentée** (40) pour formuler un « name and shame » à ceux qui, ignorant les mécanismes oxyda tifs dans les maladies chroniques, avaient méprisé les conseils du Pr Luc Montagnier dans ses recommandations.

1-e) **porter un masque dans les locaux fermés** ou sont présents de nombreuses personnes durant les périodes épidémiques des viroses respiratoires (automne -hiver)

1-f) Une prévention freinant la **pénétration des virus respiratoires dans les cellules épithéliales** peut être envisagée chez les cas à fort risque (malades sous traitements immunosuppreurs, personnes âgées en EPADH, etc..). De l'hydroxychloroquine (**Plaquénil** aux doses utilisées dans les infections chroniques de type Lupus ou Polyarthrites rhumatoïdes) ou de l'**Ivermectine**

low-dose. Il est à noter que contrairement à ce que l'on pouvait s'attendre, les maladies auto-immunes citées ci-dessus étant généralement sous plaquénil ont donné peu de formes graves l'effet préventif de l'HCQ. Ces traitements prévenant la pénétration virale ont été étudiés avec succès dans des EPADH par l'IHU de Marseille et en Inde (Ivermectine). A Madagascar la prise préventive généralisée d'Artémésine a donné aussi d'excellents résultats.

1-g) La vaccination avec un vaccin à ARN m n'est à recommander que chez les personnes à haut risque. Chez les autres, personnes de moins de 70 ans sans co-morbidités, les effets secondaires semblent bien supérieurs aux bénéfiques (cf l'augmentation de la mortalité chez les moins de 65 ans depuis la généralisation de la vaccination à ARNm!) et ce d'autant que les malades seront convenablement traités, en cas d'infection confirmée, avec le TAP (ambulatoire précoce ci dessous). En dessous de 70 ans seuls les comorbidités décrites incluant Obèses, trisomie et cancer doivent être vaccinés tout en suivant le traitement préventif cité ci-dessus.

1-h) Un minimum d'activité physique (marche d'une demi heure pour les personnes âgées) en pleine nature si possible (la pollution est un facteur favorisant les infections virales respiratoires) est indispensable pour maintenir un bon taux de nos défenses naturelles. L'activité physique augmente notre production de super oxyde dismutase enzyme qui intervient pour lutter contre les radicaux libres (41-42)

-2°) traitement préventif du sepsis, de la survenue des résistances bactériennes, et des syndromes post-infectieux chroniques dès les premiers symptômes des personnes à risques, vaccinées ou non !

2-a) Les anti-inflammatoires locaux (bécotide ou bunésonide) et les anti viraux naturels (propolis) ont donné de bons résultats aux USA dès les premiers symptômes irritatifs locaux.

2-b) la trithérapie antibio-zinc-antipaludéen paradoxale (c'est le kit Ziverdo distribué aux indes :

-à visée virostatique (inhibition de la « coopération bactéries/virus ») : **macrolides** : azithomycine (zythromax*) ou clarythromycine (Zeclar*) à 500mg sur 3 jours, **ou cyclines** (doxycycline*) 100 mg sur 5 jours **lorsque le malade présente des antécédents cardiaques**

-à **action duale anti-inflammatoire** et anti pénétration intra cellulaire virale: **Ivermectine** 0,15 mg/kg sur 3 jours J1-J3-J5 ou **plaquénil*** (HCQ) aux doses usuelles des maladies auto-immunes (200mg:jour) : **l'Ivermectine en tant que lactone-macrocyclique** a aussi une action antibactérienne sur les germes

intracellulaires. -à **action antivirale** (anti-RNA polymérase): Zinc 1 comprimé de rubozinc* pendant 5 jours

2-c) Une forte dose de **vitamine D** : une dose orale unique de cholécalciférol de 400 000 UI

2-d) Si saturation inférieure à 90% et si PDF (produits de dégradation de la fibrine) au dessus de la normale : - **oxygéner le patient (oxyflow)** ,
- **sous anticoagulants (héparine bas poids moléculaire : HBPM** aux doses des préventions des thromboses post opératoires -sous corticoïdes (dexaméthasone*)
- et, **si la procalcitonine est élevée**, une suspicion de sur-infection (cf crépitants) doit nous conduire à utiliser une **céphalosporine de 3^o génération** (Rocéphine*)

2-e) **Rééquilibrer le microbiote (probiotiques et prébiotiques)**

2-f) Compenser le stress oxydatif de l'éventuel sepsis en cours de développement (radicaux libres de l'oxygène et des dérivés nitrés) par des **anti-oxydants efficaces (Glutathion liposomal, NAC, Quercétine, curcuma)**

2-g) Chez immuno-déprimés (cliniques et thérapeutiques) toujours associer un antiviral (Paxlovid) à la trithérapie antibiotique à effet virostatique :
«Des virus et des hommes» p178

La prévention de la survenue des résistances aux antibiotiques

Une faible dose d'antibiotiques à durée très limitée, a un effet « préventif » des hospitalisations et du passage en réanimation, par neutralisation des « co-infections ». C'est un moyen de prévenir les classiques « sur-infections » survenant généralement sur le terrain altéré par le sepsis (pneumocoque, hémophilus, acinéto bacter, candida) et cela permet donc, par ricochet, d'éviter les lourds et longs traitements d'antibiotiques à large spectre généralement utilisés sur ces « sur infections » : « un petit extincteur antibiotique » lors d'un traitement ambulatoire précoce chez les malades à risque est toujours préférable à un « canotier antibiotique » chez ces mêmes malades qui, non traités, sont hospitalisés (15%), souvent en réanimation (5%) et fréquemment sur-infectés avec une évolution fatale fréquente.

Conclusion :

C'est la prise en compte de ce processus multifactoriel, dans la cascade conduisant à un sepsis, qui a conduit tous les médecins du monde entier, « insoumis » face au déni-thérapeutique imposé par les autorités sanitaires (pilotées par l'industrie pharmaceutique), a se retrouver sans se concerter (absence de complotisme) sur un traitement ambulatoire précoce utilisant une tri-thérapie avec toujours la présence d'un antibiotique à action duale (antibactérienne et antiinflammatoire

-Prise en compte des dybioses (buccales, pulmonaires et digestives) et du aide au retour à l'eubiose par les probiotiques et prébiotiques à titre préventif.

- Prise en compte des « coopérations « bactéries/virus » que ce soient les bactéries LPS + des parodontites ou des bactéries intra cellulaires (mycoplasmes), décrites dès 1990 et visualisées aujourd'hui en microscopie électronique

-Prise en compte de l'action paradoxale de certains antibiotiques (macrolides et cyclines) dans leur effet virostatique dès les premiers symptômes à l'image du traitement (reconnu par la FDA) des pneumopathies dites « atypiques »

-Prise en compte des actions anti-inflammatoires des antibiotiques des deux familles citées

-Prise en compte de l'action inhibitrice de tous les antipaludéens dans la pénétration des virus dans la cellule infectée

-Prise en compte du rôle polyvalent du zinc (parodontites et inhibition des ARN polymérasés)

-Prise en compte des anti-oxydants et de la vitamine D dans l'aggravation de l'altération du système Rénine Angiotensine et des endothéliums

-Prise en compte de l'effet préventif du traitement ambulatoire précoce dans la survenue éventuelle des syndromes post infectieux par la neutralisation des dys-immunités induites.

-Prise en compte de la prévention des survenues des résistances aux antibiotiques.

C'est en effet la prise en compte de ces facteurs qui a guidé de nombreux médecins de terrain (et non hospitaliers) a utiliser avec succès le traitement antibiotique ambulatoire précoce et paradoxal par effet virostatique (IHU de Marseille, collectif de médecins « AZI-THRO-d'hospitalisations », médecins du collectif santé libre, Peter Mac Culloch, Bryan Tyson et Zellinko aux USA) : tous ayant chacun plus de 1000 patients covid+ traités avec une chute vertigineuse de la létalité (0,1%) et des syndromes post-infectieux chroniques (covid-longs). Tous les médecins du monde ayant traité leurs malades covid + en ambulatoire précoce dès les premiers symptômes en utilisant un antibiotique approprié (macrolides ou cyclines) à action virostatique liée aux coopérations bactéries/virus, un immuno-modulateur (hydroxychloroquine, artémésine ou ivermectine) à action antipaludéen agissant sur la pénétration virale (modification du PH des phagosomes) et du zinc associé à de la vitamine D, ont obtenu, de 2020 à 2023, des résultats identiques aboutissant à une létalité voisine des épidémies de grippe (létalité chutant de 3 à 0,1%) (43-44-45-

46). La volonté farouche des autorités sanitaires, des gouvernements rendus responsables des effets secondaires du vaccin par contrat imposé, des firmes pharmaceutiques, des médias tenus par les mêmes actionnaires que les gros labos et des sociétés savantes « dociles » tétanisées par la peur d'être traités de « complotistes », est la preuve que tout ce monde veut « enterrer » l'affaire du déni-thérapeutique en refusant la confrontation thèse/anti-thèse du traitement ambulatoire précoce : confrontation qui, dans le passé, a toujours fait avancer la science mais trop souvent à petit pas (cf la responsabilité de l'hélicobacter Pylori dans le cancer de l'estomac !!!!) car les tenants du savoir ont du mal à admettre qu'une découverte peut non seulement être faite par les médecins de terrain (et non uniquement par des hospitaliers) et qu'une découverte s'oppose toujours au consensus du moment !.

Le tableau ci-joint des conflits d'intérêts des sociétés dites «savantes» qui ont attaqué les Professeurs Raoult, Montagnier et Perronne, illustre, avec le pilotage de la crise COVID par la société de communication Makinsey (condamnée aux USA dans le scandale des opiacées) le fondement des soupçons concernant l'impact de l'argent sur les politiques sanitaires.

Représentant	LIENS PHARMA DECLARES Euros	Société savante	LIENS PHARMA DECLARES Euros
Professeur Christophe Leclercq	715 376	Société française de cardiologie	6 401 165
Professeur David Laharie	602 362	Société de pneumologie de langue française	3 375 169
Professeur Pierre Albaladejo	171 871	Société nationale française de gastro-entérologie	1 904 284
Professeur Bernard Castan	121 841	Société de pathologie infectieuse de langue française	1 688 281
Professeur Luc Mouthon	46 254	Société de réanimation de langue française	1 490 634
Professeur Mathieu Molimard	41 782	Société nationale française de médecine interne	938 208
Professeur Manuel Rodrigues	41 257	Société de médecine physique et réadaptation	314 746
Professeur Jesus Gonzalez	29 176	Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation	229 877
Professeure Nathalie Salles	25 888	Société française de gériatrie et gerontologie	187 598
Professeure Isabelle Bonan	20 351	Société française d'anesthésie et de réanimation	166 623
Professeur Laurent Papazian	6 925	Société française du cancer	151 850
Professeur Luc Frimat	3 878	Société française de pharmacologie et de thérapeutique	70 673
Total	1 826 961		16 919 108
 Moyenne	152 247		1 409 926

Le professeur **Luc Montagnier** (47), avec qui nous avons collaboré dans le cadre des coopérations bactéries /virus tant sur le SIDA que sur la COVID, **prônait le même protocole de prévention des sepsis pour toutes les viroses respiratoires touchant les sujets à risque (personnes âgées, obèses, co-morbidités, immunodéprimés (cliniques et thérapeutiques)).** Il parlait du principe, illustré par les courbes du Pr Lina, que le mécanisme de bactériophage-like visualisé pour la première fois au monde en microscopie électronique par Carlo Brogna, **se produit à l'identique avec les virus Influenza de la grippe et syncytial respiratoires des bronchiolites.**

Ce traitement devrait aussi être appliqué pour les cas à risque, même vaccinés, qui décèdent encore, aussi bien de la grippe, des bronchiolites que de la covid-19 : l'hiver 2023-2024 confirmera certainement cette avancée scientifique innovante fondée sur le traitement des infections virales respiratoires par l'antibiothérapie « adaptée et paradoxale à but virostatique ».

Nos recommandations de prévention du sepsis, suivies par tous les praticiens du « conseil scientifique du collectif Santé libre » (plus de 3000 médecins), sont à l'opposé des recommandations d'abstinence thérapeutique prônées par les autorités

sanitaires et les médias main stream qui devront un jour rendre des comptes de leur bilan. Voici ce qui était colporté par les autorités sanitaires et repris par les médecins les ayant écouté « *Il faut juste attendre, surveiller, éviter de contaminer les autres et se reposer. La plupart des malades se remettent assez rapidement et il n'y a pas de problème.* » !!!! Hélène Entressengle, médecin généraliste pro autorités sanitaires à France info »

Bibliographie (faire copier-coller sur google)

- 1) Modeling SARS-CoV-2 viral kinetics and association with ..National Institutes of Health (.gov) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> › ...
- 2) Covid-19 et Bleu de Méthylène <https://guerir-du-cancer.fr> › covid-19-et-bleu-demeth...
- 3) Pseudo-vaccins ou Artémisine ? Les Seychelles versus Madagascar ...
- 4) Pandémie de Covid-19 en Afrique
- 5) (PDF) Immunosenescence in aging: Between immune ...
- 6) New study of oral therapy candidate indicates positive
- 7) Characterization of respiratory microbial dysbiosis in hospitalized COVID-19 patients Huanzi Zhong , Yanqun Wang , Zhun Shi , Lu
- 8) Infection parodontale et maladies systémiques
- 9) Actualités COVID-19: Les maladies parodontales favorisent ... 10) L'impact de la vitamine D sur la physiopathologie parodontale 11) Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS- ...
- 12) Chlorhexidine mouthwash reduces the salivary viral load ...
- 13) Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase
- 14) La Prescription d'Antibiotiques en Parodontologie
- 15) Procédé d'amplification des agents infectieux en diagnostic ...
- 16) Un traitement efficace contre Covid-19 existe ! Deux études ...
- 17) Physiopathologie et prévention des Covid-longs : la piste ... 18) Incidence of Upper Respiratory Tract Mycoplasma ..
- 19) Bronchiolites: un traitement antibiotique deviendra peut-être automatique · Jean-Yves Nau ... <https://www.revmed.ch> › revue-medicale-suisse-93 › b...Jean-Yves Nau. avancée thérapeutique. Bronchiolites: un traitement antibiotique deviendra peut-être automatique · Jean-Yves Nau ...
- 20) Virus respiratoire syncytial et virus para-influenza humains : clinique F Freymuth, (Professeur de virologie, biologiste des Hôpitaux)
- 21) Virus interactions with bacteria: Partners in the infectious ... Virus interactions with bacteria: Partners in the infectious dance
- 22) Clinical characteristics of COVID-19 patients with ... Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: A multi-center study Shengyang He¹, Wenlong Liu², Mingyan Jiang³, Peng Huang⁴, Zhi Xiang⁵, Dingding Deng⁶, Ping Chen⁷?, Lihua Xie¹?

- 23) COVID-19 Coronavirus: Is Infection along with Mycoplasma ...<https://www.scirp.org> › journal › p...COVID-19 Coronavirus: Is Infection along with Mycoplasma or Other Bacteria Linked to Progression to a Lethal Outcome? Garth L. Nicolson^{1*}, Gonzalo Ferreira de Mattos²
- 24) SARS-CoV-2 spike protein as a bacterial ...<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> › ... — SARS-CoV-2 spike protein as a bacterial lipopolysaccharide delivery system in an overzealous inflammatory cascade Ganna Petruk,
- 25) COVID-19 and Multiple Sclerosis: A Complex Relationship ...<https://www.mdpi.com> › ...
- 26) Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling ...<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- 27) <https://www.youtube.com/watch?v=yo6B7ggkOo0>
- 28) Tetracyclines Diminish In Vitro IFN- γ and IL-17-Producing ...<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> › ...
- 29) Conséquences pathologiques d'un excès d'interféron in vivo inserm.fr Jean-Laurent Casanova⁴⁻⁶, Ion Gresser⁷
- 30) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life ... - NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> › pmc JEAN-LAURENT CASANOVA
- 31) Increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity SARS-CoV-2-host dynamics: Increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity a, b a Ra khee Yadav, Sandeep Aggarwal, and Archana Singh
- 32) [Prevalence of urogenital mycoplasma infection in ... PubMed de FR Rabenja · 1998 · Cité 1 fois Authors · F Rapelanoro Rabenja · P Lepère · C Escarguel · C Pelissier · P Lamarque · D Malvy. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
- 33) Reduction of concentration of HIV-1 in semen after ...<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> › ... de MS Cohen · 1997 · Cité 1084 fois — After the urethritis patients received antimicrobial therapy directed against STDs, the concentration of HIV-1 RNA in semen decreased Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. AIDSCAP Malawi Research Group
- 34) Bactérie de forme L Wikipedia <https://fr.wikipedia.org> › wiki › Bactérie_de_forme_L Les bactéries de « forme L » sont des souches de bactéries ne présentant pas de parois cellulaires ou une paroi quasi inexistante
- 35) Could SARS-CoV-2 Have Bacteriophage Behavior or ... Could SARS-CoV-2 Have Bacteriophage Behavior or Induce the Activity of Other Bacteriophages? Carlo Brogna
- 36) Ziverdo Kit: View Uses, Side Effects, Price and Substitutes
- 37) Chronic Use of Azithromycin Might Explain the Low ...<https://clinmedjournals.org> › iacp Chronic Use of Azithromycin Might

Explain the Low Prevalence of COVID19 in Cystic Fibrosis Patients. Sara Galimberti*.

38) Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase

...<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281111/> Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture

39) la vitamine D peut-elle éviter les formes graves de la maladieFranceinfo<https://france3-regions.francetvinfo.fr/verifications/2020/11/14/la-vitamine-d-peut-elle-eviter-les-formes-graves-de-la-maladie-covid-19/> 14 nov. 2020 — Jean-Marc Sabatier, directeur de recherches au CNRS de Marseille et docteur en biochimie, estime qu'un taux suffisant de vitamine D pourrait ..

40) L'effet de la préparation de papaye fermentée sur ... - ICH GCP<https://ichgcp.net/NCT03005847>L'effet de la préparation de papaye fermentée sur les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse recevant du fer par voie intraveineuse.

41) Extracellular superoxide dismutase, a molecular ...<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37811111/> de Z Yan · 2020 · Cité 110 fois — In this review we will discuss the findings in humans and animal studies supporting the benefits of EcSOD induced by exercise training in reducing

42) C'est prouvé, l'activité physique même modérée réduit les ...18 avr. 2021 — Des chercheurs californiens ont mesuré l'impact d'une activité physique sur près de 50 000 personnes qui ont contracté le Covid-19.

43) Can Early Home administration of Azithromycin with Zinc ...de P Lepere · 2021 — Discussion: The antiviral, anti-inflammatory, immunomodulatory benefits of AZM + Zn make this drugs combination a good candidate therapy to treat flu-like COVID

!!!!!!!!!!!!!! "##\$!%&'()*+,-

.....
/0123!.....

4!!%)+!!0305

%&'6+,#-!7,!8-,6+9,'(:!!!

!!!!!!!!!!!!!!;!<	-)+6!)((+,-!<&(-,!)((,'(+&'!6#-!7,6!!9+=\$#7(>6!,(!7!)9)*,-&6+(>!9,!7)?&7+(+ #,!6)'(+)+-,!6#+<+,!?)!<&(-,!*&#<,-',!,'(!:\$",6(!)9+,-!7)!<)\$\$(+)'(+&'! ,!!)66,!9,!7)!?&?#7)(+&'!#-)'\$)+6,!!\$&'(-,!7,!\$&-&')<+ #6!%&<+95/&

!

%,6!9+=\$#7(>6!6&'(!7+>,6!)!7)!*-'9,!\$?)\$+(>!9,!<-+)'!7+(>!*>'>(+ #,!!9,!\$,!<+ #6&!(#7 #,6!!&+6!)?-)6!!7)!9+*#6+&'!9#!<+ #6!,!%++',!6&'(!)??)-#6!9)'6!

9+*>-,'(,6!?)-(+6!9#!&'9,!9,6!6&#\$+,6!<-+)'(,6!6>7,\$(+&'>,6!!?&#-!-,6+6(-!
)#,!)'(+&\$-?6!+'9#+(6!?)!7)!6&#\$+,!'+'(+)7,!<)\$\$+')'(, &! " ,6!9&'>,6!
>?+9>!+&7&*+ #,6!!&'(-,'(! #"' ,!#)+(! \$,6!<)\$\$+'6!9,-)!7)-* ,!,'(!9+*#6,6!9)'6!
7,!!&'9,! ,!?'-&()* ,!?'!6!\$&'(-,!7)!(-)'6!+66+&'!+(-,+#!)+ ,!,'(!?)-#&+6!7)!
#)<&-+6,'(&!/(!7,!-+6 #,! ,6(!9&' \$!# ,!\$&#-6,!6)'6!0'! ,!(-,!9,!&#< ,)#,!<+ -#6! <)-
+)'(6! ,!(7,6!<)\$\$+'6!!!&'(,6!)!?'&6(-+&-+!!\$&'(-,! ,#,&!

!!; !! ,! ? , - ! , (6 ! 9 , ! < & # 6 ! ? - & ? & 6 , - ! # , ! 1 6 & - (+ , ! 9 , ! \$ - + 6 , " !
6)'6!-+6 # , ! , (! ? , - ! , () ' (! # ! - , 9 - , 6 6 , ! , ' (! -) ? + 9 , ! 9 , ! ' & (- , ! > \$ & ' & ! + , ! 2 ! % " , 6 (!
7") ? ? 7 + \$) (+ & ' ! -) (+ & " , 7 7 , !) # , ! ?) (+ , ' (6 ! + ' # , \$ (, 6 : ! , !) # 6 6 + ! , ! ? - , < , ' (+ & ' : ! 9 , !
6 & 7 # (+ & ' 6 ! (+ > -) ? , # (+ # , 6 ! (- & # < > , 6 ! , ! ? + - + # , ! , ' (! ?) - ! ! , 6 ! \$ & 7 7) * # , 6 ! \$ 7 + ' + \$ + , ' 6 & !
3' ! ! 7 , # - ! 9 & + (! 7 , ! 6) # < , () * , ! 9 , ! ' + , ' ! 9 , 6 ! < + , 6 & 4 -) 6 ! \$ & - 9 +) 7 , ! , ' (! , ! - , 6 ? , \$ (# , # 6 , ! , ' (:



"#\$!%&'()*'+,-!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!5-)'9!3=\$+,-!9,!7)!" , * + & ' ! 9 " 6 & " , # -

Gestes barrières



1 - Particules Aérosol

- MP
- virus (SARS, Influenza, RSV)

2 Inoculum ≠ super spreaders ?

3 - Co-infectant ?

- Mycoplasma cell Réaction"
- Mycoplasma P, M orale, M Salivarium
- Anaérobie (parodontites).

4 - Amplification de la réplication "Bactério Cell Réaction"

5 - Défenses locales (Immunité Innée)

- Zinc → ⊘ • Génétique
- Vit D → ⊘ • Imuno-senescence
- IDP

- Bécotide → ⊕ • Amplification de la réaction immune
- AZM Budésotide → ⊕

Immune ● + ● sur TLR

Macrolids macrolides
TAP
cyclines
Ivzemectine
lClofoctol

COVID long ?
SIBO +

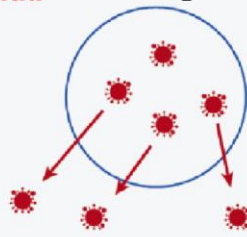
Nicotine

Intestin grêle
Incubation

Modification PH endosomal.

- HCQ
- Ivermectine
- Artémésia
- Clofoctol ↘ entrée
- Zinc ↘ réplication.

ACE₂



Vit D
Ivermectine

6 - Pénétration dans la Cellule PH dépendant

7 - Activation du SRA.

Système Rénine-angiotensine perturbé : ↗ Angiotensine 2 augmentée. ↗ AT1R augmenté

↕
Intestin - Cerveau - Foie - Cœur - Vaisseaux - Poumons

Multisystémique et reconnaissance du soit altéré : auto immunité

- Action pro oxydante
- Vasoconstriction des vaisseaux - hypométabolisme cérébral
- Chute de NO.
- etc



8 - Microbiote Digestif perturbé

Immuno Cell R
Dysbiose digestive et pulmonaire

Butyrate
Probiotiques

*Claude Escarguel

- ancien praticien des hôpitaux,
- ancien président du syndicat national des praticiens des hôpitaux généraux (SNPHG),
- créateur de deux sociétés de biotechnologie : International Mycoplasma (actuellement Ellitech) leader mondial dans les germes de maladies froides et Bio Vêto test (actuellement Virbac) qui a mis le premier vaccin au monde pour les Leishmanioses : - collaborateur du Pr Luc Montagnier, prix Nobel de médecine, dans les « coopérations bactéries /virus » lors des infections à HIV, puis lors de l'épidémie Covid, - collaborateur de Didier Raoult à l'IHU de MARSEILLE : directeur de deux start-up : INODIAG et Gene&GreenTech, société de génie génétique travaillant sur les biofilms bactériens,
- actuellement porte parole du collectif de médecins « AZI-THRO-d'hospitalisations » ayant traité les malades covid+ par un traitement ambulatoire précoce à base de trithérapie antibiotique à effet virostatique (cf 5000 patients traités avec une chute de la létalité passant de 2,3% chez les non traités à 0,1% chez les traités,
- Co-président de l'association de malades covid-longes « UPGCS »
- membre du conseil scientifique indépendant et du conseil scientifique de la « Fondation Montagnier »
- en ce jour du 30/5/2023, il déclare être scandalisé par la campagne de dénigrement dont fait l'objet Didier Raoult, orchestrée par le Pr MOLINARD (pharmacologue) et suivi par tous les médecins qui ont laissé les malades sans traitement dès les premiers symptômes.

De très nombreux médecins se demandent si l'acharnement qui a lieu contre le Pr Didier Raoult, comme celui qui a eu lieu contre le Pr Montagnier, le Pr Perronne et tous les médecins sanctionnés par les autorités sanitaires, ne cache pas une profonde inquiétude et une lourde responsabilité dans le nombre de morts de malades non traités. Si demain le traitement ambulatoire précoce virostatique se révèle efficace tant dans le SARScoV3, dans la grippe que dans les bronchiolite, on est en droit de se demander si cette politique répressive n'avait pas pour origine la volonté des lobbies pharmaceutiques de discréditer un traitement qui aurait pu interdire la vaccination généralisée et sa cohorte de profits mal acquis.

cf. tableau ci-joint des conflits d'intérêts déclarés aux autorités accréditant cette hypothèse.

Répresentant	LIENS PHARMA DECLARES Euros	Societe savante	LIENS PHARMA DECLARES Euros
professeur Christophe Leclercq	715 376	Societe frangaise de cardiologie	6 401 165
professeur David Laharie	602 362	Societe de pneumologie de langue frangaise	3 375 169
professeur Pierre Albaladejo	171 871	Societe nationale frangaise de gastro-enterologie	1 904 284
docteur Bernard Castan	121 841	Societe de pathologie infectieuse de langue frangaise	1 688 281
professeur Luc Mouthon	46 254	Societe de reanimation de langue frangaise	1 490 634
professeur Mathieu Molimard	41 782	Societe nationale frangaise de medecine interne	938 208
professeur Manuel Rodrigues	41 257	Societe de medecine physique et readaptation	314 746
professeur Jesus Gonzalez	29 176	Societe francophone de nephrologie, dialyse et transplantation	229 877
professeure Nathalie Salles	25 888	Societe frangaise de geriatrie et gerontologie	187 598
professeure Isabelle Bonan	20 351	Societe frangaise d'anesthesie et de reanimation	166 623
professeur Laurent Papazian	6 925	Societe frangaise du cancer	151 850
professeur Luc Edmet	2 878	Societe frangaise de pharmacologie et de therapeutique	70 672