

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abou  
BekrBelkaid faculté de  
médecine Dr. B. Benzerdjeb  
– Tlemcen département de  
pharmacie



جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
دكتور ب. بن زرجب  
قسم الصيدلة

**Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de docteur  
en pharmacie**

**Intitulé du projet**

Evaluation du statut de la zincémie des patients hospitalisés  
atteints de la COVID-19 versus des témoins

**Présenté le 12/10/2021**

***BENABDELKADER Imane***

***BEGOUG Imane***

**Président : Dr. BADLA Yamina**

**Maitre assistante en Infectiologie**

**Membres :**

- ❖ Dr. Hadjila.A
- ❖ Dr. Seladji. S
- ❖ Dr. Barka. A

Maitre-assistante en Hydro Bromatologie  
Maitre-assistante en Microbiologie  
Assistante en Toxicologie

**Encadrante : Dr. Miloud Abid. D**

**Maitre-assistante en Toxicologie**

## **Remerciements**

*Toutes les louanges appartiennent à ALLAH, Donateur Suprême et Bienfaiteur Glorifié, qui nous a aidés à accomplir cet humble travail et à le mener à bon terme.*

**Au Pr. BENTCHOUK**

*Nous vous remercions de nous avoir accueillies dans votre service. Vous nous avez accordé un immense honneur en acceptant la présidence de notre jury de mémoire.*

*Aux membres de notre jury*

**Dr. Hadjila**

**Dr. Seladji**

**Dr. Barka**

*Soyez assurés de notre respectueuse considération*

*A notre encadrante*

**Dr. Miloud Abid. D**

*Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail et vous nous avez permis, grâce à vos compétences, de le mener à terme.*

*Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements*

*Nous tenons tout particulièrement à exprimer nos remerciements à monsieur **Bouziari M**, madame **Mokri Fatima**, madame **Amaria**, **Dr.Zegar**, **Dr.Zaazaa**, et toute l'équipe du laboratoire de la recherche de l'environnement et de la chimie inorganique, pour leur aide précieuse. Permettez-nous de vous exprimer notre grand respect et notre profonde reconnaissance.*

## *Dédicace*

"Un trésor est caché dedans je ne sais pas l'endroit mais un peu de courage vous le ferez trouver " un proverbe de mon chère grand –père maternel *Abdelkader* qui m'a fait la fille dont je suis aujourd'hui, un grand monsieur. Si je résume mes années d'études je dis bien : « la vie est belle profitez de chaque moment, le plaisir c'est de vivre l'instant ». Je commence par dédier ce modeste travail à l'âme pure de mon *grand-père maternel*, merci énormément papa Ensuit aux personnes qui me sont les plus chers au monde

*Ma mère* : la femme généreuse, patiente, formidable, vaillante, indulgente et compréhensive, Je te remercie pour la vie que tu m'as donnée, le bonheur, les émerveillements, la sécurité, l'attention et l'affection et tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Tu es ma consolatrice, mon courage, ma force et mon guide dans l'existante. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Que ce travail soit le fruit de tout ton effort et l'expression de ma gratitude la plus profonde. Puisse Dieu le tout puissant te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur. En espérant que tu seras toujours fière de moi.

A *ma chère famille* un par un de plus petit au plus grand :

*Mes tantes : Salima, Nassima, Amel, Nesrine et leurs maris.*

*Mes oncles : Selimane, Mohamed, Ali et leurs femmes*

*Mes cousins : Med Amine, Med Reda, Yassine Abdelkader, Anes, Haitham.*

*Mes cousines : Marwa, Manel, Yossra, Nihal, Yassmine, Serine, Amira, Sarra, Asma, Lilya, Afafe, Malek.*

Aucun mot ne suffit pour exprimer l'affection et l'amour que je porte pour vous, que Dieu vous protège. Merci pour votre soutien inlassable et vos encouragements incessants.

A *ma chère tante Nadera* " profiter le max "c'est ta phrase préférée. N'est-ce pas ? Merci pour tous ce que tu as fait pour moi. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime et le respect et l'amour que j'ai toujours eu pour toi. Espérant que tu seras toujours fier de moi.

A ma *grand-mère maternelle* qui m'a accompagné toujours par ses prières, son amour, puisse Dieu te prêter longue vie et beaucoup de santé.

A *ma chère sœur Bochra* Merci pour tous les moments agréables qu'on a passé ensemble durant notre vie universitaire, merci pour ton soutien, ta présence, tes encouragements. Ma chère confidente.

A *monsieur BELHADJI.RIYAD* Merci pour votre soutien moral, vos conseils, vos encouragements et votre précieuse présence.

A *moi-même* Merci pour ton courage, ta force, ta présence et ton amour.

Sans oublier de le dédier aussi :

A mon binôme : *Imane* Merci pour tous les moments qui nous ont réunis, Merci pour ces moments qui nous ont beaucoup appris.

A *Dr.Guendouz.S* Merci pour votre soutien durant l'année la plus difficile de mon cursus universitaire

A *Dr. seladji.S* Merci pour l'excellent stage qu'on a passé au niveau de votre service de Bactériologie et surtout merci pour votre gentillesse.

Et tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire. Merci énormément.

**BEGOUG IMANE**

# DEDICATION

*In the name of Allah*

*This work would've never been accomplished without the mercy of my dear Lord the  
Almighty.*

*In memory of grandparents*

*BENABDELKADER Mohammed*

*BRAHMI Lahbib*

*BENABDELKADER Khadidja*

*CHERRADI Fatima*

*MOUTRANI Fatena*

*This humble work is dedicated*

*To my angels, my unfair advantages*

*BENABDELKADER Abdelouahed*

*BRAHMI Fouzia*

*To my soulmate BENABDELKADER Ikhlas*

*To my beloved ones Islam and Ines, may Allah surround you with his protection and mercy  
To Ichrak and Oumniya*

*To all my aunts; Ismahane, Soria, Mezouara, Zahra and Kheira*

*To all my uncles especially Mohammed, Ali and Mustapha, may Allah bless you*

*To my dear friend ZEGAR Halima and her kind mother ZEGAR Rabha, thank you*

*To the pretty girls, Ikram, Fatima, Hanane, thank you for being such a good friends*

*To my friend and co-worker Begoug Imane, I wish you all the best in your life*

*To all those who gave me strength, will and hope*

*To all those who admire science*

*To my teachers*

*To my kids*

*Imane*

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX .....	XI
LISTE DES FIGURES .....	XII
LISTE DES ABREVIATIONS .....	XIII
<b>I. Introduction</b> .....	1
<b>Synthèse bibliographique</b> .....	2
<b>CHAPITRE I : Le zinc</b> .....	3
1. Généralité .....	4
2. Les sources d'exposition au zinc .....	4
2.1. Les sources d'exposition de la population générale .....	4
2.1.1. L'eau.....	4
2.1.2. L'air.....	4
2.1.3. L'alimentation .....	4
2.1.4. Les produits pharmaceutiques.....	5
2.2. L'exposition professionnelle.....	5
3. Propriétés physicochimiques .....	5
4. Toxicocinétique .....	7
4.1. Absorption .....	7
4.1.1. Absorption digestive et facteurs de variabilité .....	7
4.1.2. L'absorption cutanée .....	8
4.1.3. L'absorption pulmonaire.....	8
4.2. Distribution.....	8
4.3. Métabolisme .....	10
4.4. Excrétion .....	10
4.4.1. La voie majoritaire.....	10
4.4.2. Les autres voies .....	11
5. Le rôle du zinc dans le corps humain et la santé humaine .....	11
5.1. Rôle catalytique .....	11
5.2. Rôle structural .....	12
5.3. Rôle régulateur .....	12
6. Variations pathologiques du zinc.....	12
6.1. La carence en zinc .....	12
6.1.1. Fonction immunitaire pendant le déficit .....	13
6.1.1.1. Le déficit sévère.....	13
6.1.1.2. Le déficit marginal.....	14

6.1.2.	Le zinc et l'inflammation.....	14
6.1.3.	Le zinc et le cancer du poumon .....	14
6.1.4.	Le taux du zinc sérique et la drépanocytose.....	15
6.1.5.	Acrodermatitis enteropathica .....	15
6.2.	La toxicité du zinc .....	16
6.2.1.	Toxicité aiguë .....	16
6.2.1.1.	La population générale .....	16
6.2.1.2.	La population professionnelle.....	16
6.2.2.	Toxicité chronique.....	17
7.	Apport journalier et valeurs biologiques.....	17
8.	Méthodes valables pour la détermination du zinc .....	18
8.1.	Spectroscopie d'absorption atomique avec flamme .....	18
8.2.	Spectroscopie d'absorption atomique sans flamme. ....	18
8.3.	Méthodes de coloration par la dithizone. ....	18
8.4.	Méthodes de complexation .....	18
8.5.	Spectrophotométrie UV-Visible et caractérisation par l'Alizarine Red S. ....	19
<b>Chapitre II : LA COVID-19 .....</b>		<b>20</b>
1.	Définition .....	21
2.	Epidémiologie .....	21
2.1.	Endémie.....	21
2.2.	Epidémie .....	21
2.3.	Pandémie.....	21
3.	Les coronavirus .....	22
4.	Cycle viral du virus .....	24
5.	Transmission .....	26
5.1.	Voie respiratoire.....	26
5.2.	Voie sanguine oro- fécale.....	26
5.3.	Autres voies.....	26
6.	Contagiosité.....	27
7.	Létalité .....	27
8.	Hôte et réservoir .....	27
9.	La Physiopathologie .....	28
10.	Les manifestations cliniques.....	28
11.	Les perturbations biologiques.....	29
12.	Le diagnostic .....	29
13.	Le traitement .....	30

14. Les vaccins contre la Covid-19.....	31
14.1. Principe du vaccin .....	31
14.2. Types de vaccin .....	31
14.2.1. Vaccin vivant atténué .....	32
14.2.2. Vaccin inerte.....	32
14.2.3. Vaccins à germes entiers .....	32
14.2.4. Vaccins sous-unitaires .....	32
<b>.14.3</b> Vaccin disponibles sur le marché .....	34
14.4. Les principaux effets indésirables du vaccin.....	34
15. Prévention : .....	35
15.1. Au niveau communautaire : .....	35
15.1.1. Au niveau individuel : .....	35
15.1.2. Au niveau de la population générale.....	36
15.2. Au niveau professionnel dans les hôpitaux et les cliniques.....	36
15.3. Au niveau mondial .....	37
<b>CHAPITRE III : Méthode analytique et validation</b> .....	40
1. Introduction .....	41
2. Principe .....	41
3. Les éléments constitutifs d'un spectrophotomètre d'absorption atomique : .....	42
4. Domaine d'application: .....	46
5. Les avantages de la méthode : .....	46
6. Les inconvénients : .....	46
7. Les perturbations en SAA-flamme .....	47
8. Préparation des échantillons pour le dosage par SAA: La minéralisation .....	47
9. La validation de la méthode analytique .....	48
<b>PARTIE EXPERIMENTALE</b> .....	51
<b>II. MATERIELS ET METHODES</b> .....	52
II.1 Présentation de l'étude .....	53
II.2 Cadre de l'étude.....	53
II.2.1 Type d'étude.....	53
II.2.2 Lieu d'étude.....	53
II.2.3 Période d'étude .....	53
II.2.4 Population étudiée .....	53
II.2.5 Critères d'inclusion.....	53
II.2.6 Critères de non inclusion .....	54
II.2.7 Critères d'exclusion (de sortie).....	54



II.2.8	Variables biologiques mesurées.....	54
II.2.9	Collecte et analyse de données .....	54
II.2.9.1	Collecte des données.....	54
II.2.9.2	Analyse des données .....	54
II.3	Echantillonnage.....	55
II.3.1	Prélèvement et conservation .....	55
II.3.1.1	Prélèvement .....	55
II.3.1.2	Conservation et conditionnement.....	55
II.3.2	Travail au laboratoire.....	55
II.3.2.1	Matériels et réactifs.....	55
II.3.2.2	Préparation de l'échantillon sanguin .....	56
II.3.3	Dosage par SAA et validation de la méthode analytique .....	57
<b>III</b>	<b>RESULTATS</b> .....	<b>59</b>
III.1	Caractéristiques descriptives de la population d'étude .....	60
III.2	Comparaison des moyennes de la zincémie entre les cas positifs et les témoins .....	61
III.3	Influence des variables sur le taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 .....	61
III.3.1	Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction des catégories d'âge.....	61
III.3.2	Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction du genre .....	62
III.3.3	Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction de l'existence de l'HTA.....	63
III.3.4	Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction du diabète .....	63
III.3.5	Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction de la présence d'une maladie cardiaque.....	64
III.3.6	Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction de l'existence des maladies thyroïdiennes .....	65
III.3.7	Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction du taux lymphocytaire .....	65
III.4	Statut de zinc dans la population des témoins.....	66
III.4.1	Répartition de la population en fonction du statut zincémique .....	66
III.4.2	Distribution des taux sanguins de zinc chez les sujets sains .....	67
III.4.3	Répartition du taux de zinc en fonction des tranches d'âge et de genre .....	67
<b>IV</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>69</b>
	Les limites de l'étude .....	78
<b>CONCLUSION</b>	.....	<b>79</b>
<b>ANNEXES</b>	.....	<b>81</b>



## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I :</b> Caractéristiques et applications industrielles du zinc et ses composés. ....	6
<b>Tableau II :</b> Distribution tissulaire du zinc dans l'organisme d'un adulte normale (70kg).....	9
<b>Tableau III :</b> Excrétion non-intestinale de zinc endogène (mg /jour).....	11
<b>Tableau IV:</b> Apports nutritionnels recommandés établis par l'OMS/FAO.....	17
<b>Tableau V :</b> Vaccins disposés sur le marché .....	34
<b>Tableau VI:</b> Caractéristiques de l'appareil de dosage.....	58
<b>Tableau VII:</b> Caractéristiques descriptives de la population. ....	60
<b>Tableau VIII :</b> Tableau comparatif des taux de zinc entre les cas et les témoins .....	71
<b>Tableau IX :</b> Tableau comparatif des taux de zinc en fonction del'âge.....	72
<b>Tableau X :</b> Tableau comparatif des taux de zinc en fonction du genre .....	73
<b>Tableau XI:</b> Tableau comparatif des taux de zinc en fonction de l'hypertension artérielle .....	74
<b>Tableau XII:</b> Tableau comparatif des taux de zinc en fonction de diabète.....	74
<b>Tableau XIII:</b> Tableau comparatif de la prévalence de la lymphopénie chez les patients atteints par la Covid-19. ....	76
<b>Tableau XIV :</b> Tableau comparatif des taux de zinc dans des populations saines .....	77

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Schéma récapitulatif de l'ADME de zinc, et les organes de stockage. ....	7
<b>Figure2</b> : Transport sanguin et répartition intracellulaire du zinc. ....	9
<b>Figure 3</b> : Distribution intracellulaire de zinc .....	10
<b>Figure 4</b> :Influence du statut de zinc sur la fonction immunitaire. ....	13
<b>Figure 5</b> :Influence du zinc et sa carence sur l'organisme. ....	15
<b>Figure 6</b> : Structures de l'alizarine red S, et du complexe Zn-ARS .....	19
<b>Figure 7</b> : La répartition de la pandémie COVID 19 dans le monde le 5 avril 2020 .....	22
<b>Figure 8</b> : Schéma illustrant la Structure du coronavirus .....	23
<b>Figure 9</b> : organisation génomique du SARS-COV-2 .....	24
<b>Figure 10</b> : Le complexe RBD de la protéine S-ACE2.....	25
<b>Figure 11</b> : Le Cycle viral du SARS-COV-2 .....	26
<b>Figure 12</b> : Rhinolophusaffinis et pangolin .....	27
<b>Figure 13</b> : Protocole d'hygiène des mains.....	36
<b>Figure 14</b> : Mesures d'hygiène .....	38
<b>Figure 15</b> : spectroscopie d'absorption atomique flamme .....	41
<b>Figure 16</b> :Lampes à décharge électrique dans une vapeur métallique .....	42
<b>Figure 17</b> : Lampe à cathode creuse .....	43
<b>Figure 18</b> : Spectrophotomètre d'absorption atomique en flamme .....	44
<b>Figure 19</b> : Spectrophotomètre d'absorption atomique – four graphite. ....	45
<b>Figure 20</b> : principe du la SAA. ....	46
<b>Figure 21</b> : Etapes de la préparation des échantillons pour le dosage. ....	57
<b>Figure 22</b> : Les taux de zinc en fonction des deux populations. ....	61
<b>Figure 23</b> : Moyennes de zinc en fonction des catégories d'âge.....	62
<b>Figure 24</b> : Moyenne de zinc en fonction du genre chez les cas de Covid-19 .....	62
<b>Figure 25</b> : Moyenne du taux de zinc en fonction de l'HTA chez les cas confirmés Covid-19 .....	63
<b>Figure 26</b> : Moyenne du taux de zinc chez les malades en fonction du diabète.....	64
<b>Figure 27</b> : Moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction de la présence d'une maladie cardiaque.....	64
<b>Figure 28</b> : Moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction de l'existence des maladies thyroïdiennes .....	65
<b>Figure 29</b> : Moyennes du taux de zinc en fonction du taux lymphocytaire.....	66
<b>Figure 30</b> : Fréquence de la lymphopénie dans la population malade .....	66
<b>Figure 31</b> : Statut de zinc dans la population des témoins. ....	67
<b>Figure 32</b> :Distribution des taux sanguins de zinc chez les sujets sains. ....	67
<b>Figure 33</b> : Répartition du taux de zinc en fonction des tranches d'âge et de genre.....	68

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ACE2** : L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2

**ADME** : Absorption, distribution, métabolisme, élimination

**ADN**: Acide désoxyribonucléique

**ANTI –JAK**: Les inhibiteurs de Janus kinases

**ARS**: Alizarine red S

**ARN**: Acideribonucléique

**BAL**: Le lavage broncho-alvéolaire

**CDC**: Center for Disease Control

**CHU**: Centre hospital-universitaire

**CIVD**: Coagulations intra-vasculaires disséminées

**COVID**: Coronavirus Disease

**CRP**: Protein C reactive

**E** : Enveloppe

**ECMO** : L'oxygénation extracorporelle membranaire

**EDTA** : Acide éthylène diamine tétra-acétique

**EPI** : Equipements de protection individuelle

**FAO** : Food and agriculture organization

**FNS** : Formule de numération sanguine

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire

**HTA**: Hypertension artérielle

**IC**: Intervalle de confiance

**IgM:** Immunoglobuline M

**INAA :** Analyse par activation neutronique instrumentale

**IUPAC :** Union internationale de chimie pure et appliquée

**Kb :** Kilobases

**LB:** Lymphocyte B

**LDH:** Lactate déshydrogénase

**LTH :** Lymphocyte t auxiliaire

**M :** Membrane

**MERS-COVID :** Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

**N :** Nanomètre

**NES :** Signaux d'export nucléaire

**NK:** Natural killer

**NLS :** Signal de localisation nucléaire

**Nm :** Nanomètre

**NS :** Non significative

**PCR:** Polymerase chain reaction

**PEG:** Polyéthylène glycol

**PH:** Potentiel hydrogène

**PIXE :** Emission X induit par protons

**RBD:** Receptor-binding domain

**RNA:** Ribonucleic acid

**RSD :** Relative standard deviation; écart type relative

**S:** Spike

**S:** Significantive

**S1:** Sous unité 1

**S2:** Sous unité 2

**SAA :** Spectrométrie d'absorption atomique

**SD :** Standard deviation, écart type

**SDRA :** Un syndrome de détresse respiratoire aigüe

**SIRT-1:** Silent information regulator 1

**SRAS-COV:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus

**TNF :** Facteur de necrose tumorale

**TP:** Taux de prothrombine

**UV:** Ultra-violet

**VMI:** Ventilation mécanique invasive

**Zn:** Zinc

**ZIP :** Zinc importer proteins

**ZnT :** Zinc transporters

## I. Introduction

La pandémie de Covid-19 est apparue en Chine, en Décembre 2019, causée par le nouveau coronavirus SARS-COV-2, se propageait d'un rythme alertant dans les sept continents du monde (1) avec un nombre de cas confirmés qui dépassent les deux million et un nombre de décès de plus de quatre million au niveau mondial (OMS). Elle se présente par une symptomatologie allant d'une forme asymptomatique à une forme sévère par une pneumonie fatale (2, 3).

Le zinc est l'un des oligoéléments nécessaire pour le bon fonctionnement du corps humain. Des recherches récentes ont montré un lien entre la maladie de Covid-19 et le zinc par conséquent, une carence en zinc peut probablement être ajoutée aux facteurs prédisposant les individus à l'infection et à la progression préjudiciable du Covid-19.(4, 5).

Dans une étude faite récemment, Les résultats ont montré que les taux sériques de zinc chez les patients Covid-19 sont inférieurs à ceux des individus en bonne santé, et que le zinc réduit également le risque de progression sévère et le pronostic de cette infection virale de cela on propose qu'il existe un lien entre la zincémie et la Covid-19 (6).

C'est pourquoi on s'était intéressé à la comparaison de la zincémie entre les patients présentant la Covid-19 du service de maladies infectieuses du CHU de Tlemcen, et les témoins sains tirés au hasard de la population générale.

Le but de cette étude est d'établir une relation entre la maladie Covid-19 et le statut de la zincémie au moyen d'une comparaison entre deux populations, en se basant sur une étude transversale.

Maintenant, la question qui se pose ; est ce qu'il existe vraiment une relation entre la concentration du zinc sanguin et la Covid-19 ?



# Synthèse bibliographique

# CHAPITRE I

## Le zinc

## 1. Généralité

Le zinc est l'un des éléments les plus courants de la croûte terrestre, il fait partie des oligoéléments essentiels pour le bon fonctionnement du corps humain, dont la présence dans le corps représente moins de 1 mg/kg du poids corporel.

## 2. Les sources d'exposition au zinc

Le zinc se trouve dans l'air, l'eau et le sol, en raison à la fois de processus naturels et d'activités humaines. La plupart du zinc pénètre dans l'environnement à la suite de l'extraction, de la purification, des minerais, la production d'acier, la combustion du charbon et la combustion des déchets.

### 2.1. Les sources d'exposition de la population générale

#### 2.1.1. L'eau

Il est également présent dans la plupart des eaux potables. Boire de l'eau ou d'autres boissons peuvent contenir des niveaux élevés de zinc, si elles sont stockées dans des récipients en métal ou à travers des tuyaux galvanisés.

#### 2.1.2. L'air

Les niveaux de zinc dans l'atmosphère sont relativement faibles et assez constants. Son niveau moyen dans l'air est de 1 microgramme de zinc par mètre cube ( $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) de l'air, mais de 0,1 à  $1,7\mu\text{g}/\text{m}^3$  dans les zones proches des villes. L'air à proximité des zones industrielles peut avoir des niveaux plus élevés, à cause du flux de déchets provenant de la fabrication de zinc et d'autres métaux.

#### 2.1.3. L'alimentation

Le zinc est un élément essentiel dont le corps a besoin en petites quantités. Nous sommes exposés au zinc dans les fruits de mer, les viandes, les graines, ainsi que les lentilles, les pois et les haricots secs. Il est plus disponible dans la diète riche en viande pauvre en phytates et fibres, Il faut savoir que Le zinc d'origine animale est le mieux assimilé.

## 2.1.4. Les produits pharmaceutiques

Les composés de zinc sont utilisés par l'industrie pharmaceutique comme ingrédients dans certains produits courants, tels que les suppléments vitaminiques, les écrans solaires, les onguents, les déodorants, les préparations pour pieds d'athlète, les préparations contre l'acné et le sumac vénéneux, et les shampooings antipelliculaires...

## 2.2. L'exposition professionnelle

Les principales professions qui mettent les employeurs en exposition au zinc sont le soudage; l'exploitation des minerais, la fabrication de laiton, de bronze ou d'autres alliages contenant du zinc, fabrication de métaux galvanisés; pièces de machines, caoutchouc, peinture, linoléum, acier, toiles cirées, piles, certains types de verre et de céramique, et colorants. Les gens aux emplois de construction, les mécaniciens automobiles et les peintres sont également exposés au zinc.

## 3. Propriétés physicochimiques

En 1746, par le chimiste allemand *Andreas Marggraf*, le zinc a été découvert. Avec un numéro atomique de 30, et une masse atomique de 65.3, le zinc fait partie des métaux de transition, c'est le premier élément de la 12<sup>ème</sup> colonne du tableau périodique (Dénomination IUPAC). Sa densité est de 7.14, et il a une température de fusion de 419.58°C. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans l'acide acétique et les solutions alcalines.(7)

On le trouve dans la nature sous deux formes ; à l'état de sulfure de zinc dans la blende (sphalérite), ou à l'état de carbonate dans la calamine.

Le zinc forme avec d'autres métaux de nombreux alliages notamment le laiton qui est un alliage du zinc et du cuivre souvent appelé cuivre jaune, le maillechort qui représente l'alliage du cuivre, du zinc et du nickel, très dur, ayant la ressemblance avec l'argent, et le zamak ; un mélange de zinc, d'aluminium, du magnésium, et parfois du cuivre.

Le zinc est un métal blanc bleuté, brillant lorsqu'il est poli, de dureté faible à moyenne, à température ambiante. Il devient malléable et ductile lorsqu'il est chauffé (entre 100°C et 150°C), fragile, cassant et pulvérisable à 210°C

A température ambiante, et en atmosphère parfaitement sèche, le zinc pur est stable. Mais, en présence d'humidité, même à température ordinaire, il se couvre d'une pellicule blanche

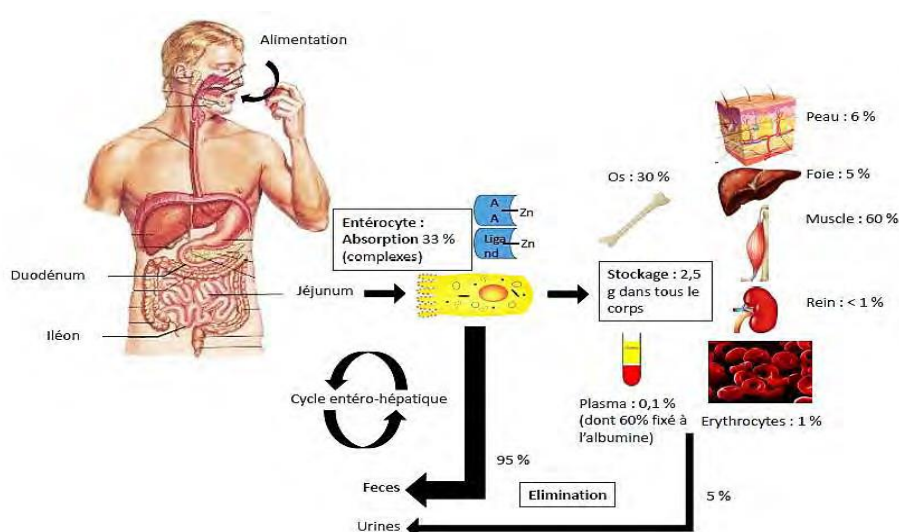
## LE ZINC ET LA COVID-19

basique de carbonate, qui protège le métal contre la corrosion plus poussée (rouille blanche). Chauffée à des températures élevées, le zinc brûle avec émission de fumées bleues verdâtres d'oxyde de zinc (Tableau I). La poudre de zinc peut s'enflammer spontanément en présence d'humidité. Il est insensible à la plupart des substances organiques, à condition que celles-ci soient exemptes d'acidité et d'humidité.

**Tableau I :** Caractéristiques et applications industrielles du zinc et ses composés.

Composé	Nom	Aspect	Utilisations
Zn	Zinc	Métal blanc bleuté	-Revêtement anticorrosion des métaux par galvanisation. -Fabrication des piles électriques.
ZnO	Oxyde de zinc	Poudre cristalline blanche	-Fabrication de pigments pour peintures -Agent blanchissant dans les produits cosmétiques. -Activateur et accélérateur de vulcanisation du caoutchouc.
ZnCl <sub>2</sub>	Chlorure de zinc	Poudre cristalline blanche	-Industrie textiles et papetière. -Flux de soudage, électrolytes pour batteries.
ZnSO <sub>4</sub>	Sulfate de zinc	Cristaux incolores	-Conservation du bois. -Préparation d'insecticides, produits pharmaceutiques, et vétérinaires.
ZnS	Sulfure de zinc	Cristaux incolores à jaunâtres	-Fabrication de pigments pour peintures, émaux, caoutchouc. -Ampoule électrique à fluorescence, cathodes

## 4. Toxicocinétique



**Figure 1 :** Schéma récapitulatif de l'ADME de zinc, et les organes de stockage.

### 4.1. Absorption

#### 4.1.1. Absorption digestive et facteurs de variabilité

L'absorption digestive est majoritaire (8), elle varie entre 10% et 90%. Elle est influencée par plusieurs facteurs :

-Les caractéristiques chimiques du composé : en présence du suc gastrique, la solubilité des sels du zinc est différente d'un composé à l'autre.

-Le taux corporel du zinc : normalement, l'absorption gastro-intestinale est de 20% à 30% de la dose, cette fraction varie en fonction du taux corporel, elle augmente en cas de déficience et diminue quand la concentration sanguine est élevée (9).

-La nourriture : elle a un effet notable sur la biodisponibilité du zinc. Plusieurs études ont montré que la biodisponibilité du zinc dans l'alimentation protéique de source animale est bien plus supérieure que celle dans les sources végétales de protéines (graines de soja). Cette information est expliquée par le fait que la source végétale contient du phytates (10). Ces derniers sont des esters hexa-phosphates d'inositol, présents dans l'aliment de source végétale (céréales, graines...), et constituent la forme de réserve du phosphore pour les céréales et les légumineuses. C'est un chélateur du zinc, qui provoque la diminution de son absorption gastro-intestinale (11).

## LE ZINC ET LA COVID-19

---

Quant aux agents chélateurs, ils n'influencent pas de la même manière, certains diminuent l'absorption du zinc comme le cas du phytates, d'autres ne le font pas, par contre ils l'augmentent, notamment l'EDTA et le thé, ceci est dû à la solubilité des sels d'EDTA-Zn, alors que les sels Zn-phytates ne sont pas solubles. Idem pour les acides aminés (histidine, méthionine), et les acides organiques (citrates), ils sont utilisés pour augmenter la biodisponibilité du zinc.

Un excès du calcium dans l'alimentation n'a pas d'effet remarquable ni sur l'absorption ni sur l'excrétion de ce métal, cette affirmation est juste seulement si l'alimentation est exempt de phytates, le cas échéant, si l'alimentation contient des sels de phytates et du calcium, ce dernier, par un mécanisme non encore élucidé, favorise la complexation du zinc par les phytates, et ainsi la diminution de son absorption (12).

-Le poids corporel : les organismes jeunes absorbent mieux le zinc que les organismes matures.

-L'apport du zinc : la quantité de zinc ingérée elle-même affecte l'absorption, si l'apport est élevé, elle sera diminuée, si l'inverse, celle-ci sera maximale.

### **4.1.2. L'absorption cutanée**

Elle est faible; 0.1% de la dose appliquée par  $\text{cm}^3 / \text{h}$ . Elle n'est pas affectée par la quantité de zinc, ni le pH de la peau (7).

### **4.1.3. L'absorption pulmonaire**

Elle se voit lors d'exposition professionnelle aux fumées d'oxydes de zinc. La rétention pulmonaire est de  $6\text{mg}/\text{m}^3/6\text{h}$  chez l'homme. Les informations sur l'absorption pulmonaire sont limitées (7).

## **4.2. Distribution**

### **❖ Distribution plasmatique et tissulaire**

Après administration orale du zinc, des taux mesurables sont trouvés dans le sang en 15 à 20 minutes, et un pic en 2-4h.

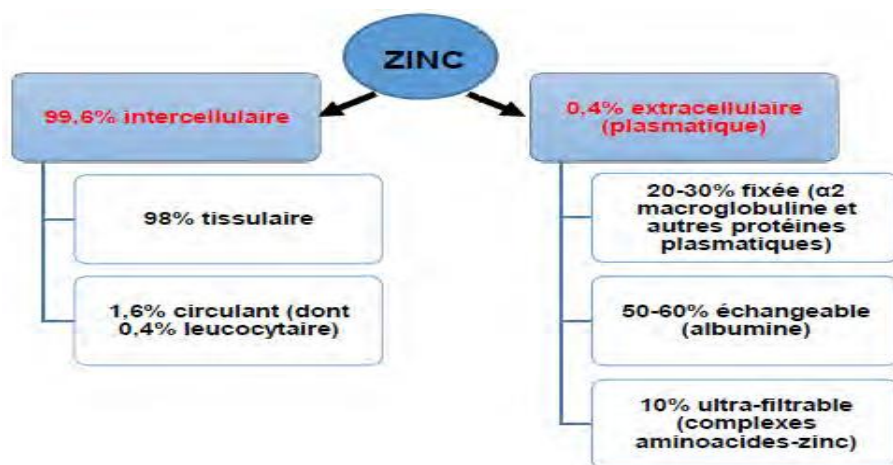
Le zinc est principalement intracellulaire (Figure2), il se retrouve dans les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes, une fraction dix fois inférieure à celle des cellules est présente

## LE ZINC ET LA COVID-19

dans le plasma. Dans le plasma, le zinc est fixé à des protéines principalement l'albumine,  $\alpha_2$  macroglobuline, et des aminoacides. La majorité du zinc absorbée est répartie dans les muscles squelettiques, et dans les os, le reste se distribue entre le foie, la prostate, le tractus gastro-intestinal, les reins, la peau, les poumons, le cerveau, le cœur et le pancréas (Tableau II).

**Tableau II** : Distribution tissulaire du zinc dans l'organisme d'un adulte normale (70kg)

Tissu	Concentration du zinc $\mu\text{g/g}$
Muscle squelettique	51
Os	100
Peau	32
Foie	58
Cerveau	11
Reins	55
Cœur	23
Plasma	1
Cheveux	150



**Figure2** : Transport sanguin et répartition intracellulaire du zinc.

### ❖ Distribution intracellulaire

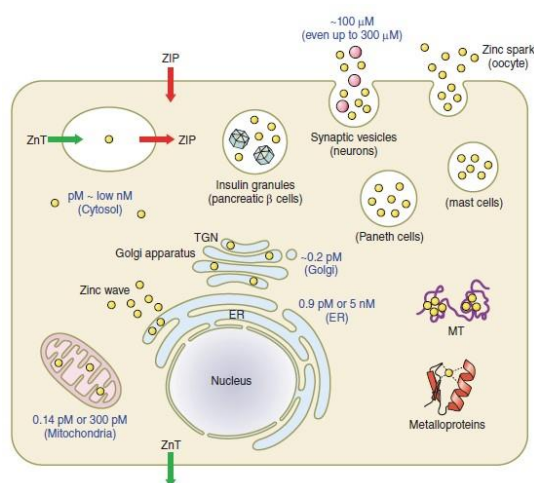


## LE ZINC ET LA COVID-19

Dans le milieu intracellulaire, 50% du zinc est trouvé dans le cytoplasme; réparti dans le cytosol, les organites et les vésicules. 30% à 40% se concentre dans le noyau, et le reste, est dans la membrane cellulaire.

La majorité des ions de zinc est liée fortement aux métalloprotéines, notamment, la métallothionéine (13).

Deux types de transporteurs de zinc sont inclus au processus de passage cellulaire; les ZIP: des protéines importatrices de zinc, qui sont au nombre de 14. Leur rôle est d'approvisionner le cytosol à partir des compartiments extracellulaire et intra-vésiculaire. Les ZnT ou les protéines transporteurs de zinc, mobilisent le zinc du cytosol vers l'espace extracellulaire, et dans la lumière des organites(14). (Figure 3)



**Figure 3 :** Distribution intracellulaire de zinc

### 4.3. Métabolisme

Le zinc, en tant qu'un élément essentiel, n'est pas métabolisé.

### 4.4. Excrétion

#### 4.4.1. La voie majoritaire

Une véritable quantité du zinc endogène est sécrétée dans la lumière de l'intestin grêle, elle vient de la sécrétion pancréatique et du détachement de la muqueuse intestinale (qui le stocke temporairement). Une partie est réabsorbée, ce qui est essentiel pour le maintien de l'homéostasie du zinc.

## LE ZINC ET LA COVID-19

La voie fécale de sécrétion est majoritaire (7), avec des variations dues à la régulation de la quantité du zinc endogène, pour de sensibles et rapides réponses aux changements de l'absorption du zinc et son statut corporel.

### 4.4.2. Les autres voies

Une faible partie est sécrétée dans les urines (Tableau III), le reste est éliminé par la sueur, le lait, le sperme, et les cheveux. L'excrétion urinaire ne varie pas avec la dose, et indépendante du volume urinaire, sauf cas d'une diète sévère restreint. Des taux élevés du zinc urinaire sont retrouvés chez des ouvriers exposés aux fumés d'oxyde du zinc (15). Les bases de données sont limitées par rapport à l'excrétion du zinc dans les téguments.

L'excrétion du zinc via la menstruation est négligeable (9).

**Tableau III :** Excrétion non-intestinale de zinc endogène (mg /jour).

Voies d'excrétion	Homme	Femme
<b>La voie rénale</b>	0.63	0.44
<b>Les téguments</b>	0.54	0.46
<b>Le liquide séminal</b>	0.1	---
<b>Total</b>	1.3	0.9

## 5. Le rôle du zinc dans le corps humain et la santé humaine

Le zinc est un oligo-élément omniprésent, il est le seul métal qui est un cofacteur de plus de 300 enzymes (16). Son rôle majeur est de stabiliser la structure d'un grand nombre de protéines, notamment les enzymes de signalisation et les facteurs de transcription.

Le zinc joue trois rôles biologiques majeurs dans l'organisme, catalytique, structural et régulateur.

### 5.1. Rôle catalytique

Le zinc est un cofacteur enzymatique; en se fixant au niveau du site actif de l'enzyme, il participe aux nombreux processus cellulaires, y compris la synthèse de l'ADN, la croissance, le développement du cerveau, la reproduction, le développement du fœtus, la stabilité des membranes, la formation des os et la guérison des blessures. Ces enzymes sont des protéases, des hydrolases, des transférases, des ARN polymérase.

## 5.2. Rôle structural

Le zinc, en raison de ses propriétés physico-chimiques, joue un rôle dans la stabilisation dans l'espace et à la conformation des protéines, comme avec le cas de l'insuline(17) et des repliements que l'on appelle les protéines des doigts de zinc ; ces derniers sont des facteurs de transcription, dont le zinc est la principale composante.

## 5.3. Rôle régulateur

L'essentialité biologique de ce métal implique l'existence de mécanismes homéostatiques qui régulent son absorption, sa distribution, son absorption cellulaire et son excrétion. Le zinc régule à la fois l'activité enzymatique et la stabilité des protéines en tant qu'ion activateur ou inhibiteur. En outre, il module les processus de transduction des signaux cellulaires et agit même comme modulateur de la neurotransmission synaptique dans le cas des neurones lui contenant (9).

Tous ces rôles impliquent que cet élément joue plusieurs fonctions physiologiques, notamment, la croissance, le développement et la différenciation des cellules, la croissance et le maintien du tissu conjonctif, La synthèse de l'ADN, la transcription de l'ARN, la division cellulaire et l'activation. Il est également essentiel pour la cicatrisation des blessures, l'acuité du goût, le bon fonctionnement du système immunitaire, la production de prostaglandines, la minéralisation de l'os, la coagulation du sang, les fonctions cognitives (18), la croissance fœtale et la production de sperme. Il favorise la formation de collagène pour fabriquer des cheveux, de la peau, des ongles, et il aide à améliorer la mémoire et améliore le développement mental. Il maintient la fonction normale de la prostate (19), et il a d'importantes implications dans la sécrétion de testostérone. De plus, le zinc est un antioxydant, anti-vieillissant, et un antidépresseur (20), il est impliqué dans les réponses immunitaires, et dans les fonctions de sens (gout et vision), et dans le diabète de type 1 et 2, via la conformation de l'insuline (21).

## 6. Variations pathologiques du zinc

### 6.1. La carence en zinc

Après la découverte de son déficit, il est devenu clair que les ions du zinc sont essentiels au fonctionnement du système immunitaire. Il contribue dans la régulation des signaux intracellulaires des cellules de l'immunité innée et adaptative.

## LE ZINC ET LA COVID-19

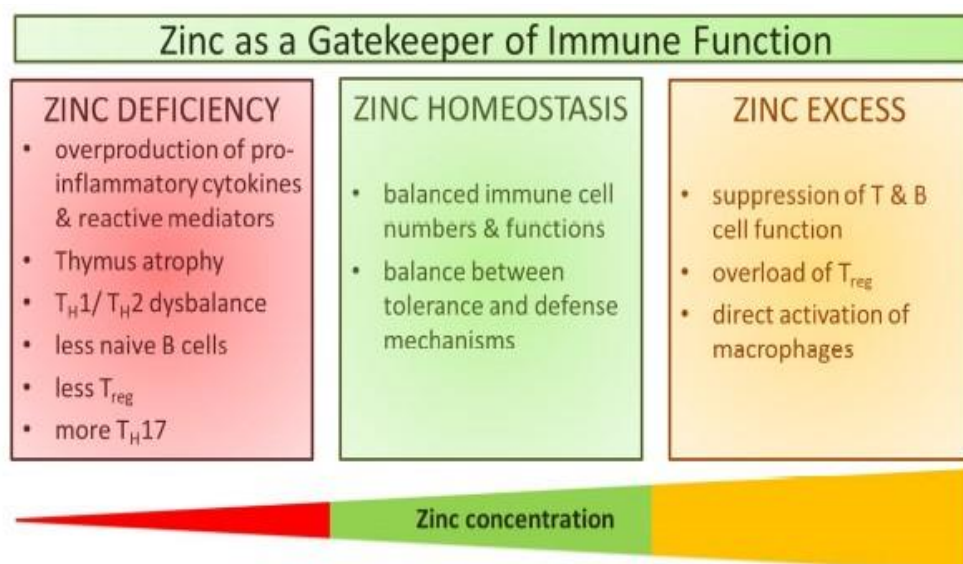
La prévalence mondiale de la carence en zinc est estimée entre 17% et 20%, la grande majorité se situant dans les pays d'Afrique et d'Asie. Bien qu'elle soit nettement moins fréquente dans les pays à revenu élevé.

Plusieurs maladies sont associées au déficit du zinc, notamment ; les infections récurrentes, l'acné, la dermatite séborrhéique (22), la drépanocytose, les cancers, et le syndrome métabolique (23)...

### 6.1.1. Fonction immunitaire pendant le déficit

#### 6.1.1.1. Le déficit sévère

Le déficit sévère est observé lors d'une malabsorption intestinale du zinc ; dans le cas des patients souffrants des formes chroniques diarrhéique, des patients traités par la pénicillamine (24), une nutrition parentérale sans zinc, ou la consommation excessive d'alcool. Les symptômes les plus fréquemment signalés chez ces derniers sont: des lymphopénies, une diminution du taux des cellules LT helper par rapport aux LT cytotoxiques, une diminution de l'activité des NK, une augmentation de la cytotoxicité des monocytes (25). (Figure 4)



**Figure 4 :** Influence du statut de zinc sur la fonction immunitaire.

### 6.1.1.2. Le déficit marginal

Le déficit marginale est dû à une nutrition pauvre en zinc, observés surtout chez les végétariens et la population gériatrique (26). Il se caractérise par une perte légère du poids, une peau raide, une oligospermie (19) et une hyperammonémie.

### 6.1.2. Le zinc et l'inflammation

Le zinc régule la différenciation, la prolifération et la fonction des cellules inflammatoires, y compris les cellules T, les éosinophiles et les cellules B en agissant sur les voies de signalisation. Par conséquent, un niveau de zinc adéquat est essentiel pour des réponses immunitaires appropriées. Plusieurs études montrent que la diminution des niveaux de zinc augmente souvent l'activation inflammatoire via plusieurs étapes de la réponse immunitaire (25). (Figure 4)

En même temps, les conditions inflammatoires modifient également son homéostasie intracellulaire, diminuant souvent ses niveaux, avec une modification de l'expression génique des transporteurs du zinc, et une libération localisée de cet élément par voie aérienne.

On suppose que la décharge augmente en cas d'inflammation, ce qui favorise davantage la carence. Considérant qu'une carence en zinc augmente souvent les réponses inflammatoires ou immunitaires, ces résultats impliquent qu'il pourrait y avoir un cycle vicieux entre la carence en zinc et les conditions inflammatoires (27, 28). (Figure 5)

### 6.1.3. Le zinc et le cancer du poumon

Le tabagisme est le premier facteur de risque du développement du cancer du poumon mais, il existe autres facteurs qui peuvent contribuer, entre autres la concentration des éléments métalliques comme le cuivre et le zinc.

Le zinc est utilisé dans le développement cellulaire et le maintien de l'intégrité de la membrane. La cellule cancéreuse consomme le zinc trouvé dans la circulation pour maintenir sa prolifération.

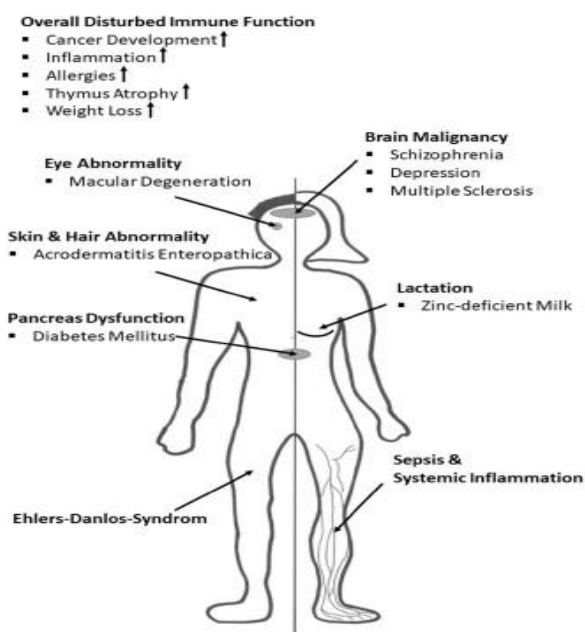
Certaines études suggèrent qu'il existe une corrélation entre une hypozincémie et le cancer du poumon (29, 30).

## 6.1.4. Le taux du zinc sérique et la drépanocytose

Le taux du zinc sérique est significativement faible chez les patients drépanocytaires par rapport aux personnes normales. La biodisponibilité réduite de ce métal essentiel peut par conséquent entraîner plusieurs complications, telles qu'un retard de croissance, et un retard de cicatrisation des plaies. Une supplémentation en zinc peut être nécessaire chez cette population (31, 32).

## 6.1.5. Acrodermatitis enteropathica

C'est un dysfonctionnement héréditaire, autosomal récessif, dû à une mutation du transporteur intestinal du zinc 'ZIP4' (zinc importer protein 4), qui peut être létal. Il est caractérisé principalement par des diarrhées, perte du poids, des infections récurrentes virales et bactériennes, des dermatites, chute de cheveux et des perturbations neuropsychologiques.



**Figure 5 :** Influence du zinc et sa carence sur l'organisme.

### **6.2. La toxicité du zinc**

Le zinc présente une toxicité beaucoup moins importante que les autres oligoéléments. Le mode d'intoxication principal est l'inhalation de fumées d'oxyde de zinc, mais il existe des cas d'intoxication par ingestion.

#### **6.2.1. Toxicité aiguë**

Les signes d'une intoxication aiguë sont généralement un syndrome pseudo-grippal accompagné de diarrhées, des nausées-vomissements, un goût métallique dans la bouche. L'inconvénient principal est que son excès entraîne une diminution de la cuprémie.

##### **6.2.1.1. La population générale**

L'ingestion d'eau contenant plus de 15mg /L du zinc ou de nourriture contaminée provoque des troubles digestifs, des modifications hématologiques ainsi que des lésions du foie, du pancréas et des reins (33).

Le zinc en induisant la synthèse de métallothionéine intestinales, diminue l'absorption du cuivre alimentaire, ce qui entraîne une anémie sidérolastique, avec pour conséquence une baisse du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, du nombre d'érythrocytes et de leucocytes, et une augmentation des infections, des plaies, des ulcérations de la bouche ou de la gorge, ainsi une faiblesse générale, et apparition des lésions pulmonaires et rénales (34, 35).

##### **6.2.1.2. La population professionnelle**

L'exposition par voie orale intéresse peu le monde professionnel, on parle surtout d'une intoxication par inhalation.

L'inhalation de grandes quantités de zinc (sous forme de fumées de fonderie ou de soudage) peut provoquer une maladie spécifique de courte durée appelée fièvre métallique (36), dont les symptômes sont une irritation, un goût métallique dans la bouche, parfois des démangeaisons, une malaise générale s'installe avec une sensation de soif intense, une asthénie, des céphalées, une toux sèche accompagnée de douleur thoracique, et une fièvre importante qui apparaît, pouvant dépasser les 40°C avec un syndrome pseudo-grippal et des troubles gastriques. La guérison est généralement rapide et sans séquelle.

## LE ZINC ET LA COVID-19

L'inhalation est plus dangereuse, le chlorure de zinc peut entraîner des troubles respiratoires graves avec dyspnée, toux et douleur thoracique, ainsi que des séquelles traduites par une diminution du volume respiratoire moyen aux épreuves fonctionnelles respiratoires.

Il n'est pas rapporté d'irritation cutanée notamment par l'oxyde de zinc, mais par contre le chlorure de zinc provoque des lésions cutanées importantes.

### 6.2.2. Toxicité chronique

En général la toxicité chronique est moins importante que celle aiguë mais s'il y a une exposition répétée par inhalation, les symptômes sont une irritation des voies respiratoires supérieures, des dermatoses cutanées, des conjonctivites et troubles oculaires, enfin il peut être impliqué dans le développement de pathologies chroniques comme le diabète (37, 38)...

Quant à sa cancérogénicité, ils n'ont pas pu le classer.

## 7. Apport journalier et valeurs biologiques

En général, les besoins journaliers en zinc sont estimés à 15 mg/jour (39, 40) (Tableau IV), et l'apport maximal tolérable recommandé est de 25 mg/jour. L'efficacité de l'apport en zinc semble être strictement liée à la dose et la durée du traitement. Une supplémentation longue ou élevée de zinc provoque des dommages immunitaires (41), alors que la dose physiologique de zinc pour une courte période (1 mois) rétablit l'immunité.

**Tableau IV:** Apports nutritionnels recommandés établis par l'OMS/FAO.

Elément Zn mg/jour	Enfant s 1-3 ans	Enfant s 4-6 ans	Femme s 19-50 ans	Femmes enceinte s	Femmes allaitante s	Homme s 19-50 ans
<b>Biodisponibilité élevée</b>	2.4	2.9	3	4.2	5.8	4.2
<b>Biodisponibilité moyenne</b>	> 4.1	4.8	4.9	7	9.5	7
<b>Biodisponibilité faible</b>	> 8.3	9.6	9.8	14	19	14



Selon les normes de Biominis (42), les valeurs biologiques sont :

Zinc plasmatique : 590 à 1440  $\mu\text{g/L}$ ,

Zinc érythrocytaire : 10 à 15  $\text{mg/L}$ .

### **8. Méthodes valables pour la détermination du zinc**

#### **8.1. Spectroscopie d'absorption atomique avec flamme**

Cette technique est utilisée pour des concentrations de l'ordre de  $1\text{mg/L}$  avec un type de flamme spécifique de l'élément à doser (Air- Acétylène pour le zinc) à une longueur d'onde bien spécifique ( $213.86\text{nm}$  dans notre cas). La concentration de l'élément présent dans l'échantillon est déterminée par comparaison de l'absorbance de l'échantillon avec celle obtenue à l'aide des différentes solutions étalons.

#### **8.2. Spectroscopie d'absorption atomique sans flamme.**

L'échantillon est introduit dans un tube en graphite qui peut être chauffé à plus de  $2800^\circ\text{C}$  très rapidement et de manière contrôlée. L'augmentation de la température par pallier permet le séchage, la décomposition thermique de la matrice et la dissociation thermique en atomes libres. Après préparation de la solution du zinc et la gamme d'étalonnage, le zinc est dosé directement par l'appareil en utilisant une lampe à cathode creuse du zinc

#### **8.3. Méthodes de coloration par la dithizone.**

La dithizone (Diphénylthiocarbazon) se combine avec le zinc formant un complexe, en présence d'une solution de titrage et une solution tampon, à  $\text{pH } 5.5$ . L'achèvement de cette réaction s'accompagne d'un virement de la couleur de la dithizone du vert au rouge vif. Elle est accélérée lorsque le colorant est dissout dans le tétrachlorure de carbone que dans le chloroforme (43, 44).

#### **8.4. Méthodes de complexation**

La détermination du zinc par complexométrie de fait en présence d'un excès du magnésium lié au cyanure. Les composants de la solution passent à travers une colonne de résine échangeuse de cations, où, le magnésium est séparé et le zinc est collecté sous forme de

complexe de cyanure. Les ions du zinc sont libérés de complexe au moyen du formaldéhyde, puis sont titrés à pH 6.8 avec le complexone III (Ethylène diamine tétra-acétique dihydrogène disodique).

### 8.5. Spectrophotométrie UV-Visible et caractérisation par l'Alizarine Red S.

L'alizarine Red S est un dérivé de l'antraquinone qui est un composé organique aromatique. La solution du zinc et de l'alizarine sont préparées par de l'eau déminéralisée doublement distillée, avec un rapport molaire de Zn : ARS maintenu entre 1 :2 et 1 :9 fois. Le PH de la solution es fixé à 4 et est contrôlé par l'acide perchlorique  $\text{HClO}_4$  et la soude. La teneur en zinc d'un échantillon inconnu est déterminée à l'aide d'un graphique d'étalonnage. Le complexe Zn : ARS forme une couleur distincte à celle de l'alizarine seul (Figure 6). L'absorbance par le spectrophotomètre est mesurée à 502.2 nm.



**Figure 6 :** Structures de l'alizarine Red S, et du complexe Zn-ARS

# **Chapitre II**

## **LA COVID-19**

## 1. Définition

La maladie à coronavirus 19 (Coronavirus Disease 2019) ou Covid-19 est une maladie infectieuse, transmissible, émergente et zoonotique d'origine animale : des chauves-souris et des pangolins, transmise par la suite à l'homme (2, 3, 45).

Cette maladie nous amène actuellement à confronter une pandémie de Covid-19 causée par l'agent infectieux SARS-COV-2, manifestée par un syndrome respiratoire aigu sévère (46, 47), au 1<sup>er</sup> Aout 2020 plus de 17 millions de cas et plus de 680 000 décès avaient été signalés dans le monde (48).

## 2. Epidémiologie

### 2.1. Endémie

L'endémie se définit par la présence habituelle d'une maladie en générale infectieuse dans une population déterminée ou une région précise avec une incidence stable.

### 2.2. Epidémie

Une épidémie (du latin epidemia qui signifie "à la maison") correspond au développement et à la propagation rapide de l'incidence d'une maladie contagieuse le plus souvent d'origine infectieuse chez un grand nombre de personnes dans une région, un pays ou une zone bien définie pendant une période donnée (OMS).

### 2.3. Pandémie

Une pandémie (du grec pan qui signifie "tout" et demos qui signifie "peuple") est une épidémie avec plusieurs foyers, elle s'étend à toute la population d'un continent voire au monde entier. Son impact et sa gravité (nombre de contaminations et taux de mortalité) sont plus importants que ceux d'une épidémie. (OMS)

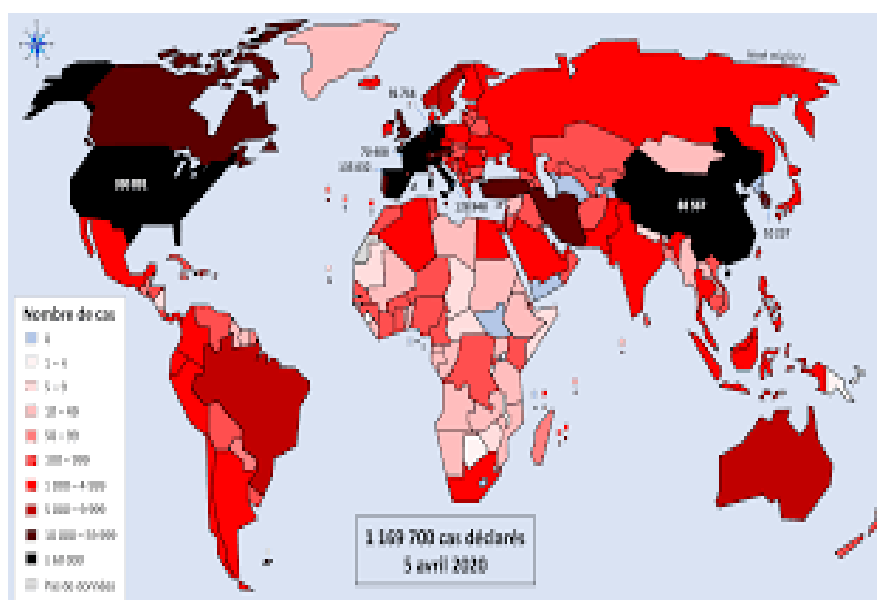
Dans la ville de Wuhan située dans la province de Hubei (Chine) en 19 décembre 2019, on a constaté l'apparition de plusieurs cas groupés de pneumonies d'origine indéterminée, La source semblait être un marché local de gros de fruits de mer (2).

L'agent infectieux causal est identifié par le Chinese Center for Disease Control and Prévention (CDC), en 7 janvier 2020 un nouveau beta-coronavirus : le « severe acute

## LE ZINC ET LA COVID-19

respiratory syndrome coronavirus 2 » (SARS-CoV-2) nommé par la suite, par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) Nouveau coronavirus (2019-nCoV).

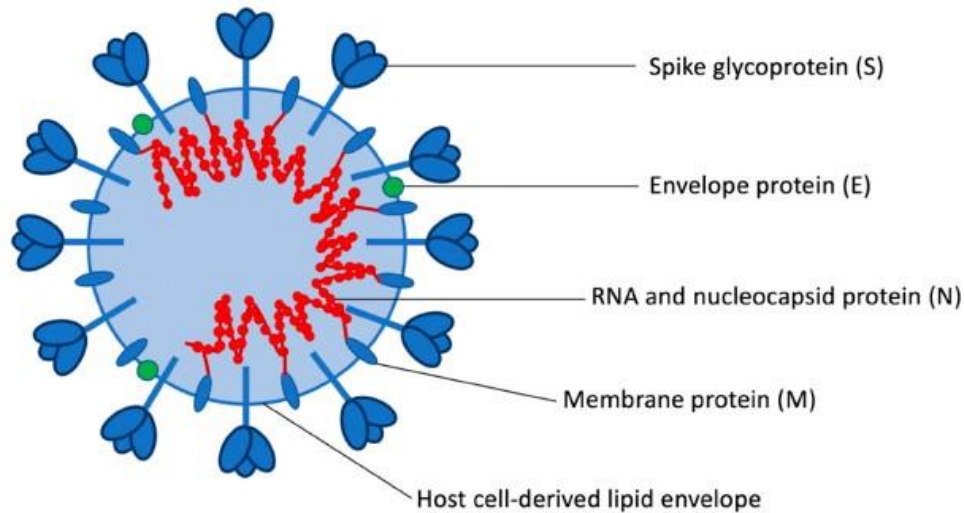
Après sa propagation rapide hors de la Chine pour atteindre les autres pays du monde ; l'Asie, l'Europe, les États Unis d'Amérique. L'OMS a déclaré cette maladie une urgence internationale de santé publique et le 11 Mars une pandémie (Figure7) elle est à l'origine d'une mortalité, une morbidité et d'une perturbation sociale. Le nombre de cas confirmés était de 25, 516,378 dans le monde au 1er Septembre 2020, dont 851,352 décès. La présentation clinique des patients infectés peut aller d'une forme asymptomatique à une pneumopathie sévère (2).



**Figure 7:**La répartition de la pandémie COVID 19 dans le monde le 5 avril 2020

### 3. Les coronavirus

Le coronavirus appartient à la grande famille des *coronaviridae*, la sous famille des *orthocoronavirinae*, classé en 4 genres : Alpha, Beta, Gamma et Delta-coronavirus. Le SARS-COV-2 fait partie des *Betacoronavirus*, sous microscope électronique en transmission le virus apparaît entouré d'une couronne (en réalité une coquille sphérique), c'est d'ailleurs ce qui lui a valu son nom coronavirus, qui signifie « virus à couronne » (49-51). (Figure 8)

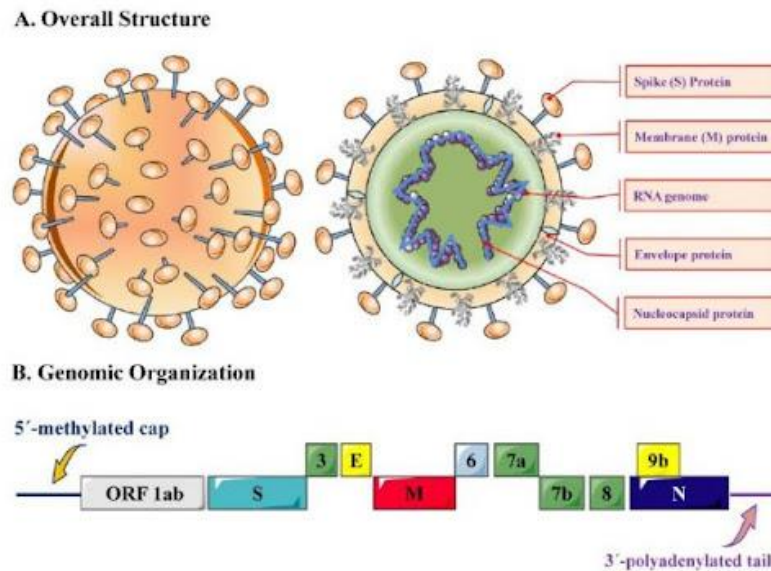


**Figure 8:** Schéma illustrant la Structure du coronavirus

C'est un virus enveloppé de diamètre supérieur à 60 nm et une taille de l'ordre de 100 à 150 nm à ARN monocaténaire (simple brin) non segmenté et linéaire à polarité positive avec une taille de 30kilobases (kb) (c'est le génome le plus grand chez les virus à ARN) (50, 52-54).

À la partie 5' du génome, les cadres de lecture ORF1a et ORF1b codent 16 protéines non structurales (ns1 à ns16) ; à la partie 3' se trouvent les cadres de lecture codant les protéines structurales S (spike) E (enveloppe) M (membrane) et N (nucléocapside) (Figure 9), son génome présente une notable plasticité par mutations, délétions et recombinaisons, sont des virus de fort potentiel évolutif ce qui facilite par conséquence le franchissement des barrières d'espèce et élargi leur tropisme cellulaire(50, 52-54).

Le SARS-COV-2 partage 80% de structure génomique avec le SARS-COV-1 et 50% avec MERS-CoV(46).



**Figure 9:** organisation génomique du SARS-COV-2

Sa capside à symétrie hélicoïdale formée par la protéine N liée à l'ARN génomique Formant la nucléocapside.

L'enveloppe est constituée par un double feuillet lipidique au sein duquel sont insérées les trois protéines E, M et S.

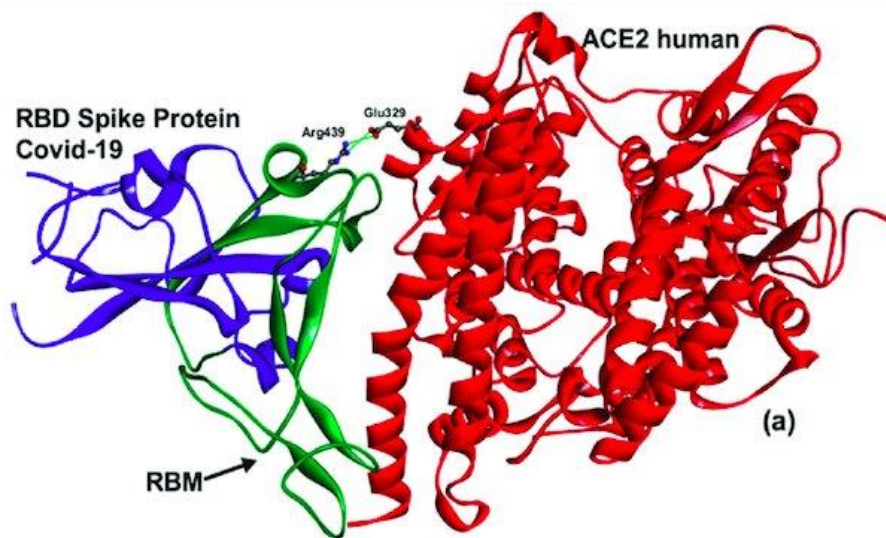
- ✓ **La protéine E** : la plus petite des protéines de structure joue un rôle important dans la production et la maturation des particules virales.
- ✓ **La protéine M** : la plus abondante des protéines de structure joue un rôle essentiel dans l'assemblage des particules virales et dans la formation de l'enveloppe, sa liaison avec la protéine N stabilise la nucléocapside.
- ✓ **La protéine S** : C'est une glycoprotéine formée de deux sous-unité S1 et S2, joue un rôle important dans le pouvoir infectieux du virus par leur grande affinité au récepteur cellulaire de la cellule cible ACE2 ce qui permet par la suite la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire puis la pénétration du virus dans la cellule (54).

#### 4. Cycle viral du virus

L'ACE2 (l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2) est la clef principale de l'entrée du virion aux cellules cibles, il a été démontré que les protéines S ont une forte affinité pour cette

## LE ZINC ET LA COVID-19

enzyme qui est réparti largement dans le corps humain mais surtout dans l'épithélium du poumon, de l'intestin grêle, endothélium vasculaire et le cœur, facilitant la compréhension des manifestations pathologiques de la maladie du SRAS COV 2 et son tropisme tissulaire (Figure 11).



**Figure 10 :** Le complexe RBD de la protéine S-ACE2

L'attachement du virion à l'hôte se fait par une reconnaissance et une liaison au récepteur ACE2 par le domaine RBD (receptor-binding domain) de la sous-unité S1 de la protéine S (spike) du virus (Figure 10).

Le virus pour qu'il puisse accéder au cytosol de la cellule hôte, il doit passer par un clivage protéolytique acido-dépendant de la protéine S par TMPRSS2 (Protéase transmembranaire à sérine 2) suivi par la fusion du virion dans la membrane cellulaire grâce à la sous-unité S2 qui contient d'autres éléments de base nécessaires à la fusion membranaire, après c'est la libération du génome viral dans le cytoplasme.

La prochaine étape sera la multiplication virale assurée par un complexe multi-protéique contenant notamment l'ARN polymérase ARN-dépendante qui assure la réplication du génome et la traduction de ses protéines.

Ensuite c'est l'assemblage du virus, les deux protéines M et E fonctionnent ensemble pour produire l'enveloppe et assure sa maturation.



# LE ZINC ET LA COVID-19

La protéine N forme la nucléocapside. En se liant au génome viral et la protéine S, elle forme la couronne.

Après cet assemblage, les virions sont transportés à la surface cellulaire dans des vésicules et libérés par exocytose (51-53, 55, 56)

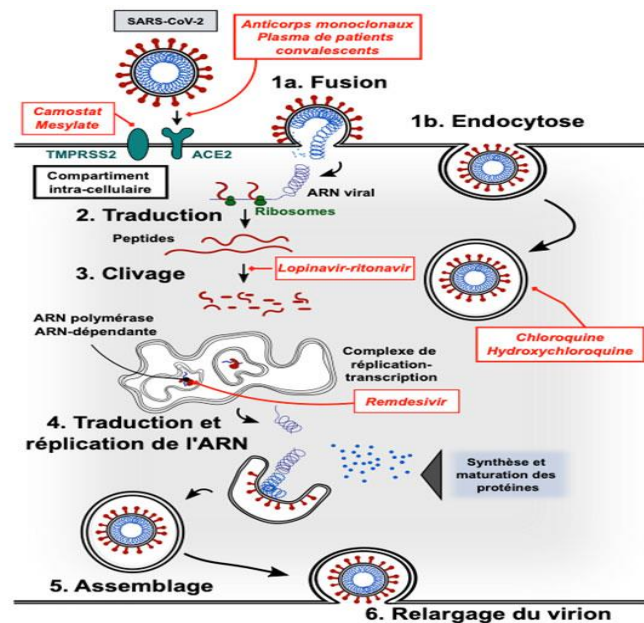


Figure 11 : Le cycle viral du SARS-COV-2

## 5. Transmission

### 5.1. Voie respiratoire

La transmission interhumaine du SARS-COV-2 est assurée le plus souvent par la voie respiratoire. Selon une étude de Van Doremalen, ce virus pouvait rester viable pendant 3 heures dans les gouttelettes et 72 heures sur les surfaces inertes, comme il a été estimé que la demi-vie était de l'ordre de huit heures sur l'inox et le plastique.

### 5.2. Voie sanguine oro- fécale

Une contamination sanguine ou oro-fécale est suggérée après la découverte de l'ARN viral dans le sang et les selles.

### 5.3. Autres voies

La contamination par voie muqueuse oculaire semble possible, idem pour la transmission materno-fœtale. (50, 57, 58)

### 6. Contagiosité

La contagiosité est importante pendant les 4 premiers jours autour de l'apparition des symptômes qui peut persister plus de trois semaines selon l'évolution de la symptomatologie. Le résultat positif de RT-PCR ne signifie pas nécessairement que le virus est vivant et qu'il est contagieux donc la culture virale est indispensable. On a remarqué aussi des infections secondaires autour de sujets strictement asymptomatiques (58, 59).

### 7. Létalité

Une modélisation effectuée au 30 mars 2020 dans le monde à partir de 44 672 cas confirmés et 1023 décès. Le taux de létalité est ajusté de 1,4 %, il peut atteindre 6,4 % dans la population âgée de plus de soixante ans (58).

### 8. Hôte et réservoir

Des coronavirus ont été identifiés chez plusieurs hôtes mammifères, mais surtout chez les chauves-souris et le pangolin (Figure 12), Le SARS-CoV-2 partage une homologie de 96,2 % de nucléotides avec le CoV RaTG13 isolée de chauves-souris *Rhinolophus affinis*, un CoV de pangolin partagent 85-92% d'homologie de séquence nucléotidique avec le SARS-CoV-2.(60)



**Figure 12:** *Rhinolophus affinis* et pangolin

### **9. La Physiopathologie**

Après la formation du complexe protéine (Spike)-récepteur ACE2, et l'entrée à l'intérieur de la cellule, il détourne la machinerie cellulaire et commence à envahir les autres cellules.

Le corps humain répond par deux mécanismes de défense; l'un humoral, l'autre cellulaire. L'humoral; c'est par les lymphocytes B produisant des anticorps spécifiques neutralisant le virus. L'autre, c'est l'immunité cellulaire par les lymphocytes T.

Suite à la réponse immunitaire, des cytokines inflammatoires (TNF alpha, interleukine 1...) sont formées d'une façon excessive, en plus d'autres médiateurs chimiques de l'inflammation aggrave la situation, ce qui donne l'hyper inflammation signalée dans la COVID-19.

D'autre part le TNF active les cellules endothéliales qui synthétisent des facteurs de coagulation; la cause qui fait déclencher la coagulation disséminée dans tous les petits vaisseaux et un phénomène de thrombose avec obstruction capillaire au niveau des gros vaisseaux dans l'organisme.

Tous ces actes donnent le syndrome de détresse respiratoire aiguë observé chez 10 à 20 % des cas qui passent à la forme sévère de la maladie dans les 10 jours après la contamination, ceci associe généralement à une hyper inflammation et des troubles de la coagulation qui représentent les principales causes de mortalité chez les patients atteints de la COVID-19 (2, 46).

### **10. Les manifestations cliniques**

Un ample éventail de manifestations cliniques est observé chez les patients atteints de SRAS-CoV-2. d'une maladie légère, modérée à sévère, d'une forme asymptomatique à symptomatique. La plupart des atteintes par SRAS-CoV-2 étaient normales et légères et la mortalité était plus faible que dans SRAS-CoV et MERS-CoV par contre c'est la propagation qui était rapide et fulminante à cause des mutations et l'adaptation du virion à l'hôte (49).

Certaines contaminations passent inaperçues, elles restent bénignes. Après une durée d'incubation qui serait de 1 à 14 jours avec une moyenne de 5 jours, on observe l'apparition d'une gamme de symptômes cliniques touchant les voies respiratoires, gastro-intestinales, hépatiques, les vaisseaux sanguins, le cœur et aussi le système nerveux central, représentée

par : la fièvre, la toux, la dyspnée, l'asthénie, les myalgies, les troubles gastro-intestinaux, les céphalées, diminution de la sensation des odeurs (hyposmie) et sensation gustative anormale et amère (dysguesie), nez qui coule, mal au gorge, essoufflements...Quelques patients présentent une forme grave et nécessitent d'être hospitalisés en réanimation.

Une défaillance respiratoire aiguë, un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), une défaillance cardiaque, des anomalies de la coagulation et le décès sont les principales complications déclarées dans les services de réanimation La durée médiane entre la survenue des symptômes et l'hospitalisation conventionnelle est de 7 jours ou de 9,5 jours avant l'hospitalisation en réanimation. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le besoin de ventilation mécanique invasive (VMI) et jusqu'au décès était de 11 et 23,7 jours (2, 3, 49, 52).

### **11. Les perturbations biologiques**

Les plus fréquentes : une lymphopénie avec une élévation des polynucléaires neutrophiles, une élévation des lactates déshydrogénases (LDH), un allongement du taux de prothrombine (TP) et une élévation des D-dimère, une élévation de la CRP, perturbation de l'FNS. En cas de forme sévère de COVID-19 une augmentation de la troponine I, de la créatinine et de l'urée sont possibles, l'anémie et la thrombopénie semblent rares (2, 58).

### **12. Le diagnostic**

Dans les 5 premiers jours de la contamination, le diagnostic se fait par la recherche d'ARN-viral par la RT-PCR. La performance de la recherche d'ARN viral par cette technique dépend du site de prélèvement qui semble être plus sensible s'il est fait à partir d'un lavage broncho-alvéolaire (sensible à 93 %). Ensuite, c'est les expectorations bronchique (sensible à 72 %),.et pour la RT-PCR sur écouvillon nasal, largement pratiquée, apparaît moins sensible, (63 %) elle doit être répétée pour diminuer la fréquence des faux-négatifs.

En parallèle de l'examen précédant, on a le scanner thoracique, sa sensibilité était estimée à 97 %, et la spécificité à 25 %.

En derniers lieux, la sérologie pour détecter les anticorps, les IgM indiquent une infection récente détectés chez 93,1 % des cas dans un délai médian de 5 jours après les premiers symptômes, quant aux IgG, ils indiquent une infection plus ancienne, et sont détectés dans un délai médian de 14 jours.

## LE ZINC ET LA COVID-19

---

En conclusion, le diagnostic de certitude repose sur l'identification du virus par RT-PCR effectuée sur prélèvements respiratoires. Néanmoins, devant l'accessibilité limitée à la RT-PCR et la fréquence élevée de faux négatifs (environ 30 %), le diagnostic de COVID-19 peut être porté par l'association de signes cliniques évocateurs et d'une image du scanner compatible (59, 61).

### 13. Le traitement

A l'heure actuelle, aucun traitement antiviral efficace est orienté spécialement au traitement ou à la prévention du SARS-COV-2, c'est juste des médicaments réorientés pour traiter les symptômes associés aux Covid-19.

La stratégie générale consiste sur le repos au lit et un traitement de soutien, à côté de la vitaminothérapie (vitamine D, E, C, B1 et B6, propolis, zinc, magnésium...) semblé être indispensable au bon pronostic et pour renforcer l'immunité. On a les antiviraux : l'oseltamivir, le remdesivir...(utilisé par certain pays ex : l'Amérique du nord), les antibiotiques (zithromax, céfotaxime, ciprofloxacine...), la corticothérapie (dexaméthasone). Une étude britannique a montré que la dexaméthasone apporte un bénéfice aux patients gravement atteints, en fait, elle réduit d'environ un tiers la mortalité des patients placés sous respirateur et d'environ un cinquième la mortalité des patients placés uniquement sous oxygène (OMS), plusieurs études ont montré l'évolution favorable de la maladie en présence des corticoïdes dans le schéma thérapeutiques.

Les anticoagulants : nombreux études argumentent l'utilisation des anticoagulants par l'incidence élevée des coagulopathies, autrement dit des CIVD (coagulations intravasculaires disséminées) enregistrés chez la population Covid-19. Maintenant, des recommandations suggèrent que tous les patients Covid-19 hospitalisés devraient recevoir une thromboprophylaxie en présence d'une indication chez les patients à risque ( en fonction des D-Dimères), comme il est recommandé de la poursuivre par des HBPM à doses prophylactiques ou par des anticoagulants oraux directs jusqu'à 45 jours chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires de thrombose, par exemple en cas d'immobilisation prolongée, âge supérieur à 70 ans, les cancéreux, et D dimères supérieur à deux fois le taux normal (seuil dépend de l'âge).

D'autres stratégies immuno-thérapeutiques sont suggérées vu que le SRAS-CoV-2 supprime l'induction d'interféron en tant que stratégie d'évasion immunitaire.

La réponse immunitaire joue un rôle de défense important propre de l'hôte contre le virus, c'est pour ça on a recours à administrer l'interféron, l'immunothérapie passive par plasma convalescent ou anticorps monoclonaux et polyclonaux synthétisés contre la Covid-19, ainsi que des médicaments immunomodulateurs, et en fin une immunisation active par les vaccins.

Les inhibiteurs de Janus kinases (anti -jak) des petites molécules administrées par voie orale qui semblent prometteuses dans le traitement de différentes maladies inflammatoires peuvent être administré, l'assistance respiratoire, le lavage broncho-alvéolaire (BAL), la purification du sang et l'oxygénation extracorporelle membranaire (ECMO) (poumon artificiel), peuvent être exploités (62-65).

### **14. Les vaccins contre la Covid-19**

la couverture vaccinale est l'une des meilleurs méthodes possibles pour atteindre l'immunité collective afin de contrôler la crise sanitaire mondiale actuelle causée par la Covid-19 (66).

L'élaboration d'un vaccin obéit à des normes strictes plus rigoureuses, complexe et de longue période par rapport à celles des médicaments.

À chaque étape de la fabrication et après leurs commercialisations, on doit assurer : l'efficacité, la qualité et la sécurité.

Un grand effort d'exploration et des mécanismes réglementaires exceptionnels ont été mis en œuvre pour réussir à suggérer une solution vaccinale contre la Covid-19 en moins d'une année (67).

#### **14.1. Principe du vaccin**

Le but d'un vaccin est d'introduire une protection contre un agent pathogène en mimant son interaction naturelle avec le système immunitaire humain par un antigène apte de le stimuler, il permet ainsi d'établir une mémoire immunitaire en cas de réinfection (67, 68).

#### **14.2. Types de vaccin**

Il existe plusieurs types de vaccins. Leurs propriétés intrinsèques modifient le mode et le nombre de leur administrations, on peut les classés dans deux grandes catégories selon Jenner et Pasteur : les vaccins vivants atténués et les vaccins inertes (germes entiers ou sous-unitaires.) (67, 69).

### **14.2.1. Vaccin vivant atténué**

Ils contiennent l'agent infectieux vivant dont le pouvoir pathogène est diminué par nombreuses techniques, induisant une forme asymptomatique de la maladie et stimulant le système immunitaire. La grande immunogénicité et la rapidité d'obtention (dans les 10 à 14 jours) restent les plus importantes propriétés de ce type (protection immunitaire apparentée à l'infection naturelle), par conséquence, ces vaccins ne nécessitent pas d'adjuvants.

D'autre part, le risque majeur confronté est l'exposition au risque réel de la maladie, notamment chez l'immunodéprimé, et la femme enceinte, donc il est contre-indiqué chez les populations précédentes (68, 70).

### **14.2.2. Vaccin inerte**

Les vaccins inertes sont des vaccins dépourvus de tout pouvoir infectieux, ils regroupent les vaccins à germes entiers et les vaccins sous-unitaires (fraction protéique, matériel génétique, la paroi, une toxine ...), induisent une réponse immunitaire protectrice mais nécessitent des administrations répétée, des rappels et l'ajout de l'adjuvant (68, 70).

### **14.2.3. Vaccins à germes entiers**

Ils contiennent la totalité du germe infectieux ou des particules qui sont inactivées par méthode chimique ou thermique, permettent d'obtenir une immunogénicité intéressante (68).

### **14.2.4. Vaccins sous-unitaires**

Formés de parties antigéniques (protéine, acide nucléique, toxine...) correspondent aux parties actives des pathogènes, induisant une immunité vaccinale. Leur réactogénicité est diminuée ainsi que leur immunogénicité (nécessitant souvent une primo-vaccination suivie de rappels et l'ajout d'un adjuvant) (68).

A l'heure actuelle on a l'apparition des vaccins à acide nucléique, ils peuvent être aisément et brièvement produits et synthétisés en laboratoire sans besoin de manipuler le virus.

## LE ZINC ET LA COVID-19

---

De plus, une fois le vaccin injecté la protéine d'intérêt (en cas de Covid-19 c'est la protéine S) est naturellement produite par nos cellules et induit une réponse immunitaire spécifique et complète (anticorps et lymphocyte T), offre un avantage appréciable par rapport aux vaccins sous-unitaires pour lesquels la réponse immunitaire est incomplète (des anticorps seulement) (66, 68, 70).

- **Est-ce que l'acide nucléique touche le génome humain ?**
- ❖ En cas de vaccin a ARNm

Le sens de circuit de l'information lors de la synthèse protéique est comme suivant ADN→ARN→ protéine, ça se fait grâce à des signaux d'export nucléaire (NES).

De même les NLS (signal de localisation nucléaire) se trouvent sur des protéines spécifiques dans le cytoplasme pour traverser le complexe poreux nucléaire et entrer par la suite dans le noyau.

Les ARN utilisés dans les vaccins (Covid-19) ne possèdent pas cette séquence NLS (signal de localisation nucléaire) comme conséquence le brin d'ARNm ne peut ni entrer dans le noyau de la cellule ni affecter le matériel génétique (70, 71)

- ❖ En cas de vaccin a ADN :

Ce vaccin est présent sous forme de plasmide, il ne contient pas l'enzyme (intégrase) qui permet son intégration dans le génome humain comme résultat il ne peut pas être incorporé dans l'ADN chromosomique (70).



## LE ZINC ET LA COVID-19

### 14.3. Vaccin disponibles sur le marché

**Tableau V : Vaccins disposés sur le marché**

Vaccin	Pays fabricant	Conservation	Type (Forme)	Dose	Efficacité
<b>SINOPHARM</b>	La Chine	/	Forme classique: Virus inactivé	2	79%
<b>SPOUTNIK V</b>	La Russie	/	Vaccin recombinant	2	9 %
<b>ASTRAZENECA</b>	La Bretagne	2 - 8°C	Vaccin recombinant	1 (possible)	70% (E.I: Thrombose atypique)
<b>MODERNA</b>	L'Amérique	-20°C ou au réfrigérateur pendant un mois	ARNm	2	95%
<b>PFIZER / BIOTECH</b>	Amérique+ Allemagne	-70°C à -80°C	ARNm	2	95%
<b>Johnson &amp; Johnson</b>	L'Amérique de sud	2 - 8°C	Vaccin recombinant	1	66%

### 14.4. Les principaux effets indésirables du vaccin

On a des effets secondaires liés à la réactogénicité (fatigue, maux de tête, fièvre, nausées et vomissements...) sont majoritairement liés à la seconde injection en particulier chez les jeunes personnes, des réactions au site de vaccination (douleur, inflammation, éruption cutanée), syndrome pseudo- grippal (fièvre, frissons, myalgie, arthralgie, asthénie) parfois associés à des exacerbations de la dyspnée et de l'asthme (7, 69, 72).

Une hypertension artérielle et des troubles du rythme cardiaque, une infection par le zona, un hématome spontané, un déséquilibre diabétique, des réactions d'hypersensibilité rare mais existent parfois même des réactions locales retardées de 5 à 10 jours post-vaccination sont signalées ; par exemple : des anaphylaxies contre l'adjuvant de polyéthylène glycol (PEG) contenu dans les nanoparticules lipidiques néanmoins le mécanisme de l'hypersensibilité est inconnu (41, 69, 72).

Autres effets plus sérieux comme la lymphadénopathie (l'hypertrophie des ganglions lymphatiques), la thrombose de grosses veines atypiques par leur localisation principalement

veineuse cérébrale, thrombose des sinus, thrombose veineuse mésentérique ou splanchnique pouvant être associées à une thrombocytopénie ou à des troubles de la coagulation intravasculaire disséminé ( Thromboses Atypiques signalées avec ASTRAZENECA) aussi un syndrome de Guillain-Barré avec ASTRAZENECA et Johnson est décelé (7, 72).

### **15. Prévention :**

La pandémie actuelle de la Covid-19 est évidemment un problème de santé publique international, les pays du monde entier devraient porter une attention accrue aux systèmes de surveillance des maladies et augmenter les opérations de préparation et de réponse face à ce genre de risque par la création des équipes de réponse immédiates et en améliorant la capacité du système de santé. Un diagnostic favorable est lié à la rapidité du dépistage et de l'installation du traitement symptomatique ce qui évite d'ailleurs sa propagation.

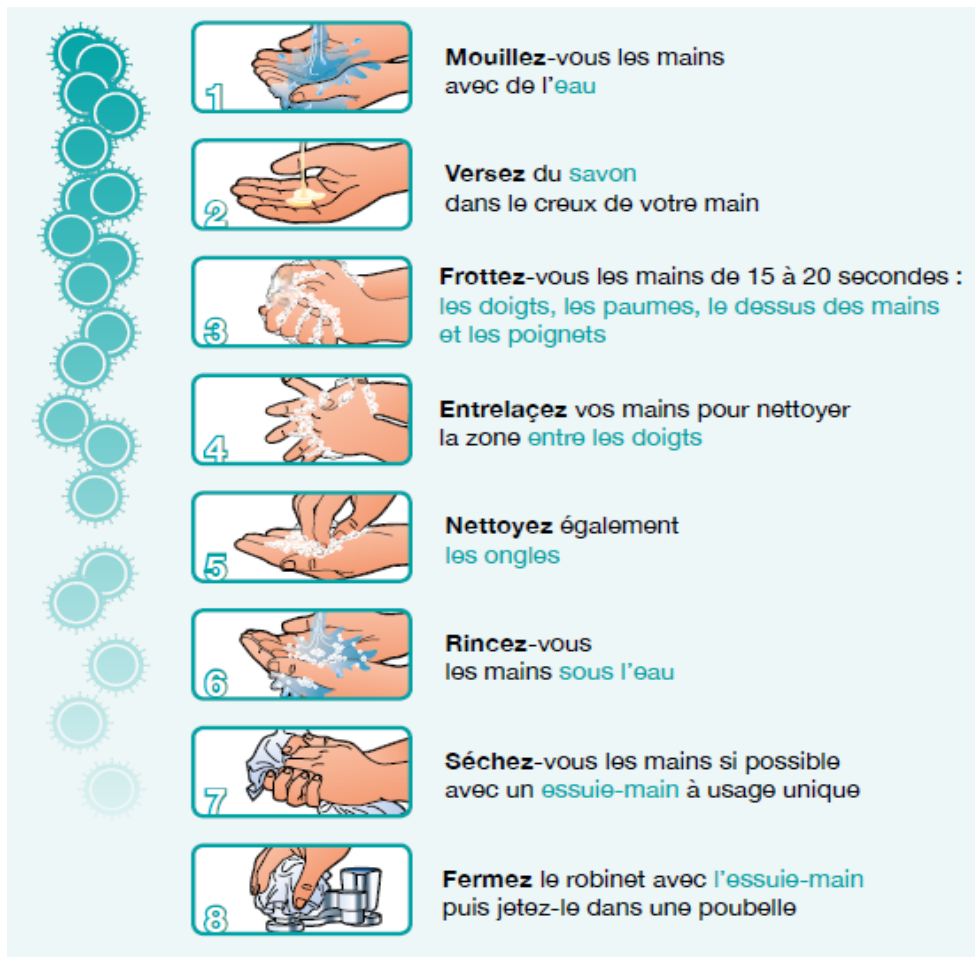
En premier lieu, l'élément clef pour assurer un contrôle adéquat de la pandémie actuelle reste la perturbation de la chaîne de transmission du virus SARS-COV-2 en se basant sur différentes stratégies dans les établissements de santé aux niveaux individuels, collectifs, locaux et mondiaux.

D'autre part, dans le cadre de l'absence d'un traitement antiviral efficace destiné à la maladie COVID-19, le vaccin reste un autre choix acceptable pour aboutir à l'immunité grégaire et faire mieux pour contrôler la situation (2, 64, 73).

#### **15.1. Au niveau communautaire :**

##### **15.1.1. Au niveau individuel :**

C'est bien la pratique d'hygiène individuelle qui est recommandée, on se lavant fréquemment les mains (Figure 13), l'utilisation d'un désinfectant ou gel hydroalcoolique à 70%, le port du masque facial, des bavettes, éviter tout contact avec le visage et la bouche surtout après avoir interagir avec une personne probablement contaminée, l'éloignement physique et la distanciation sociale, éviter les endroits clos et procéder à l'aération, aussi s'éloigner des rassemblements, éviter de se serrer la main et tout acte de contact physique possible entre individu (64, 73).



**Figure 13 :** Protocole d'hygiène des mains

### 15.1.2. Au niveau de la population générale

L'importante mesure pour interrompre la transmission d'un individu à l'autre est l'isolement des personnes infectées et la mise en quarantaine des personnes suspectes et de leurs proches, éviter les contacts avec les tissus d'animaux incriminés ou de les consommer (chauve-souris, pangolins...) en plus, il faut éduquer le public à reconnaître les symptômes inhabituels et incriminés en Covid-19 comme la toux, l'essoufflement, la fièvre, les maux de tête, les vomissements, une diarrhée..., sans oublier la restriction des rassemblements.

Parfois, c'est indispensable de la fermeture totale ou partielle des établissements d'enseignement et des lieux de travail afin de contenir la propagation de la maladie (64, 73).

### 15.2. Au niveau professionnel dans les hôpitaux et les cliniques

C'est une source importante de transmission donc l'application du triage des patients, le suivi correct des mesures de contrôle des infections, l'isolement des cas et la recherche des

contacts sont essentiels pour limiter la propagation du virus. Les cas suspects présentés aux établissements de santé avec des symptômes d'infections respiratoires (comme : un écoulement nasal, fièvre et toux...) doivent porter un masque facial pour contenir le virus et respecter scrupuleusement la procédure de triage, ils ne devraient pas être autorisés à attendre avec d'autres patients qui demandent des soins médicaux dans les établissements, ils doivent être placés dans des chambres séparées entièrement ventilée et à environ 2m des autres patients avec un accès pratique aux fournitures d'hygiène respiratoire.

De plus, si un cas confirmé de Covid-19 nécessite une hospitalisation, il doit être placé dans une seule chambre de patient avec une pression d'air adéquate et le personnel médical entrant dans la pièce doit porter un équipement de protection individuelle (EPI) tel que des gants, une blouse, du N95 jetable et des lunettes de protection, casaque, charlotte, couvre chaussure...Avec l'interdiction du contact entre les visiteurs et les résidents des milieux confinés. Une fois les cas récupérés et évacués, la pièce doit être décontaminée ou désinfectée (64, 73).

### **15.3. Au niveau mondial**

La fermeture des frontières intérieures (exemple du verrouillage de Wuhan en Chine, verrouillage de BLIDA au début de la propagation du virus en ALGERIE) ou d'extérieures était une mesure immédiate, importante prise par les autorités.

Des restrictions de séjour pour des régions ou des pays entiers. Les voyages en avion devraient être limités.

La mise en place d'un contrôle de température ou d'un scan est obligatoire à l'aéroport et à la frontière pour identifier les cas suspects. Parfois des tests de dépistages sont demandés à l'arrivé et des mises en quarantaine sont appliquées (64, 73).

Le vaccin : malgré les opinions diverses qui oscillent entre ceux qui sont d'accord avec la vaccination et ceux qui s'y opposent, elle reste l'une des meilleures solutions pour faire face à l'épidémie.

Après un épisode de Covid-19 soit modéré ou bien sévère, c'est les anticorps neutralisants persistants plus d'une année qui jouent le rôle de l'immunité post-infectieuse avec la réponse cellulaire de lymphocytes T. Alors qu'en cas de forme asymptomatique, l'immunité post-infectieuse acquise par les anticorps ne dépasse pas 6-8mois. La Haute Autorité de Santé en

## LE ZINC ET LA COVID-19

France indique que la vaccination des personnes immunocompétentes ayant eu une infection confirmée par le SARS-CoV-2 soit différée de 3 à 6 mois après l'épisode infectieux et réduite à une seule dose (66).



**Figure 14** : Mesures d'hygiène

### Comment le zinc influence la maladie Covid-19 :

Le Rôle protecteur du zinc dans la Covid-19 :

L'un des mécanismes de défense du corps humain contre les agents pathogènes est les barrières tissulaires dotées de cils et de mucus, des peptides comme les lysozymes, les interférons ...ces derniers empêchent leur passage à l'intérieur des cellules cibles.

L'infection par la Covid-19 fait dégrader l'épithélium cilié et provoque une dyskinésie ciliaire altérant par la suite la clairance muco-ciliaire. Le zinc a la propriété d'augmenter la fréquence des battements ciliaires ; dans une étude faite sur les rats, il augmente même leur nombre et longueur, comme conséquence le zinc affecte la clairance muco-ciliaire du virus dans le sens positif pour le corps humain (74-76).

L'altération de l'épithélium respiratoire facilite l'entrée du SARS-CoV-2 ainsi que les autres agents pathogènes co-infectieux, des études ex-vivo ont montré qu'une diminution des niveaux de zinc augmente la fuite de l'épithélium pulmonaire par contre une supplémentation fait améliorer l'intégrité des poumons.

## LE ZINC ET LA COVID-19

---

D'autre part, les protéines de jonctions assurant l'étanchéité de l'épithélium pulmonaire sont avérées dépendantes du zinc qui présente un effet anti-inflammatoire, un autre point intéressant pour son pouvoir protecteur et même guérissant, à cela s'ajoute les niveaux élevés de zinc améliorant la tolérance du poumon aux dommages induits (77-80).

L'expression des ACE-2 cibles de la protéine S du virus est régulée par sirtuine-1 (une protéine enzymatique humaine codée par le gène SIRT-1 situé sur le chromosome 10). Le zinc diminue l'activité de sirtuine-1 comme résultat. Une suggestion annonce que l'homéostasie du zinc pourrait affecter l'expression d'ACE-2 (81-83).

En tant que virus, le SRAS-CoV2 est fortement dépendant du métabolisme de la cellule hôte. Plusieurs études ont prouvé l'effet direct du zinc sur plusieurs virus dont le coronavirus fait partie. Il a été suggéré que le zinc peut déstabiliser l'enveloppe virale, inhiber directement l'ARN-polymérase ARN-dépendant du virus, empêcher la fusion avec la membrane de l'hôte, altérer la traduction et le traitement des protéines et bloquer la libération des particules virales (84-86).

# **CHAPITRE III**

## **Méthode analytique et validation**

## 1. Introduction

Plusieurs techniques d'analyse sont utilisées pour la quantification des éléments métalliques en solutions, on peut citer : des techniques gravimétriques, volumétriques et colorimétriques, comme il existe des méthodes modernes qui emploient des méthodes électrochimiques ou des techniques apparentées au nucléaire, tel que l'émission X induite par protons (PIXE), l'analyse par activation neutronique instrumentale (INAA), la fluorescence X (XRF) et la spectrométrie de masse avec plasma induit par haute fréquence, cependant la plupart de ces méthodes sont très onéreuses. Pour cette raison, la Spectrophotométrie d'Absorption Atomique (SAA) est la méthode la plus utilisée pour le dosage des métaux (Figure 15).



**Figure 15:** spectroscopie d'absorption atomique flamme

## 2. Principe

Le principe du dosage de SAA porte sur: un phénomène d'absorption, par la soumission d'un atome à un rayonnement d'énergie  $E$  spécifique, tout atome ne peut absorber que les radiations qu'il est capable d'émettre et vice versa, cet atome passe d'un état de base fondamental à un état excité, déterminé par des électrons à un niveau d'énergie plus élevé et instable, après un retour à son état fondamental il y a une émission d'un rayonnement photonique (spectre de raies) spécifique caractérisé par sa longueur d'onde  $\lambda$ .

L'absorbance de cet échantillon et sa concentration recherchée est calculée par la loi de Beer-Lambert qui établit une relation directe entre l'absorbance d'un échantillon et sa concentration comme la suite :



$$A = k \times l \times C$$

Avec :  $k$  : coefficient d'absorption spécifique de l'élément à doser.

$l$  : trajet optique (cm).

$C$  : concentration (mole.L-1).

Il est juste nécessaire de tracer une courbe d'étalonnage à l'aide des solutions de concentrations connues de même élément, une simple interpolation permet de connaître la concentration de l'élément recherchée.

### 3. Les éléments constitutifs d'un spectrophotomètre d'absorption atomique :

Certes qu'il existe plusieurs types de spectrophotomètres d'absorption atomique mais en générale, tout instrument d'absorption atomique contient les mêmes éléments de base suivants :

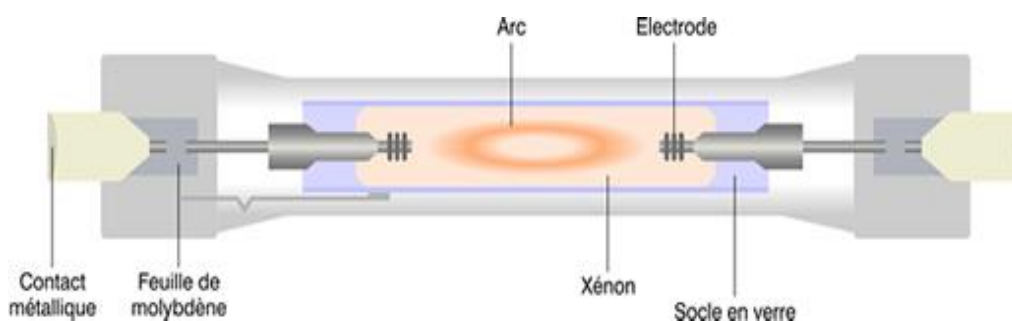
❖ **Une source de lumière** : les plus utilisées sont deux types:

#### 1) Lampes à décharge électrique dans une vapeur métallique

Sous une faible pression et une infime quantité d'un élément métallique qui est vaporisé puis excité dans la chaleur de la lampe, Une charge électrique est produite dans une ampoule qui contient un gaz noble (argon ou néon). Après le retour à l'état de base une émission de radiations portant en grande partie les raies de résonance de l'élément métallique. L'une de ces raies est écrémée à fin de doser le même élément dans la flamme.

#### • Inconvénient

Les raies qui propagent de cette lampe sont plus larges qu'avec les lampes à cathode creuse. Ce qui est marqué comme un inconvénient majeur.



**Figure 16:** Lampes à décharge électrique dans une vapeur métallique

### 2) Lampes à cathode creuse :

Elles sont formées d'un tube en verre ou en quartz, rempli d'un gaz rare sous faible pression et muni de deux électrodes, tandis que la cathode est un petit cylindre creux recouvert par le même élément que celui qu'on recherche à doser dans l'échantillon, l'anode est un simple fil en tungstène. (Figure 17)

Une tension entre anode et cathode est appliquée, par la suite, le gaz rare (argon) est ionisé en cations ( $\text{Ar}^+$ ) qui bombardent la cathode creuse, et les atomes métalliques qui la composent sont arrachés et excités.

Des photons spécifiques formant le spectre de raies de l'élément excité dans la cathode sont émis et absorbés plus tard par des atomes du même élément, qui se trouvent à l'état fondamental, dans la vapeur atomique

De ce fait, La lampe a pour rôle de produire une radiation lumineuse à la longueur d'onde caractéristique de l'élément à doser

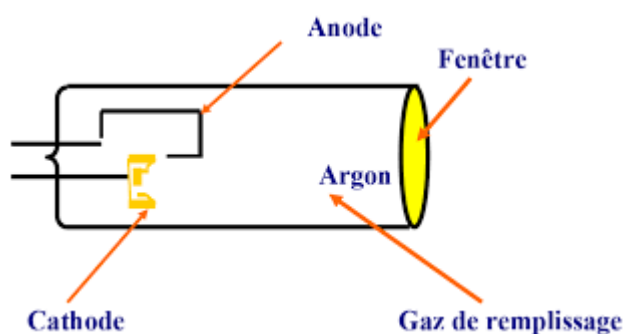


Figure 17: Lampe à cathode creuse

### 3) Atomiseur :

Deux dispositifs d'atomisation assurent la production des atomes, ces derniers doivent être en état fondamental pour absorber les photons provenant de la source.

-Le nébuliseur-brûleur (la flamme)

-Le dispositif électrothermique (le four graphite).

#### ❖ SAA en flamme

## LE ZINC ET LA COVID-19

---

Après l'aspiration faite à l'aide d'un gaz (l'air) ou comburant de l'échantillon, par un fin capillaire, l'échantillon est amené dans le nébuliseur dont le rôle est de produire un aérosol solution-gaz dans lequel les gouttes sont les plus fines possible. C'est le nébulisât (Figure 18).

Ensuite il est mélangé avec un complément d'air et avec le combustible le plus souvent de l'acétylène dans une chambre de pré-mélange. C'est ce mélange qui va arriver à la base du brûleur (très allongé) et pénétrer par la suite dans la flamme laminaire ou s'effectuera l'atomisation. La durée du passage de l'échantillon dans la flamme est très courte ou seule une fraction est atomisée, ce qui fait que la sensibilité de la méthode est limitée. La limite de détection en SAA-F est de l'ordre de la partie par million (ppm) (87).



**Figure 18:** Spectrophotomètre d'absorption atomique en flamme

### ❖ SAA en four

Le four est formé par un petit cylindre creux en graphite de quelques centimètres de longueur. Il est chauffé par effet joule et traversé par le rayonnement issu de la source

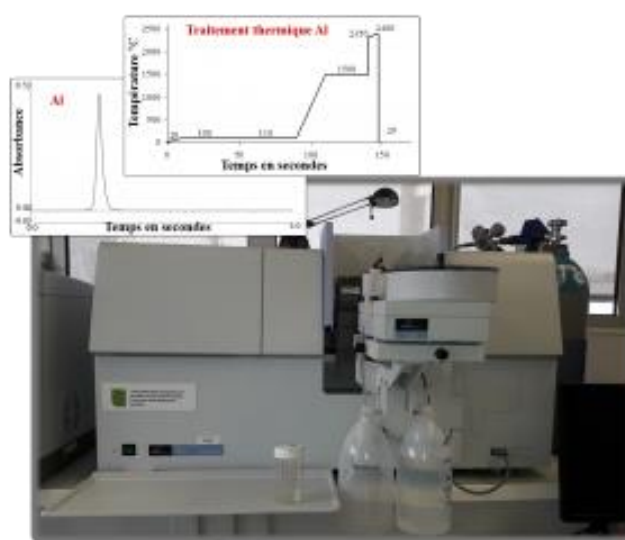
Pour éviter le contact entre le graphite chauffé et l'oxygène (l'air), le four est parcouru par un courant d'argon lors de la montée en température. Ce courant gazeux emporte les vapeurs de solvants et les éventuelles fumées avant que la température d'atomisation de l'élément à doser soit atteinte. (Figure19)

Le four en graphite reçoit l'échantillon, introduit par un injecteur automatique. Après l'introduction de l'échantillon à l'intérieur du tube, celui-ci est chauffé par effet joule, selon un programme thermique qui se fait en plusieurs étapes :

- Un séchage par évaporation de la phase liquide

## LE ZINC ET LA COVID-19

- La minéralisation, c'est la formation d'oxyde à une température qui dépend de la nature des métaux présents
- La génération de la vapeur atomique, par une réduction des oxydes (ou atomisation). Il faut garantir de ne pas dépasser une température; au-delà de laquelle, l'absorption des atomes diminue à cause d'une ionisation excessive.
- Epuration du système par un courant d'argon.
- Refroidissement Par un écoulement d'eau autour du four.



SAA four  
*Perkin Elmer Analyst 600*

**Figure 19:** Spectrophotomètre d'absorption atomique – four graphite.

En comparant cette technique avec l'atomiseur de flamme, on peut dire qu'elle est plus tolérable sur la taille de l'échantillon, toutefois c'est la durée de l'expérimentation qui est allongée, c'est pourquoi l'usage du four en graphite est exigü aux explorations d'ultra traces.

La limite de détection pour la SAA-FG est de l'ordre de partie par billion (ppb).

#### 4) Un monochromateur :

Il élimine toutes les radiations qui ne correspondent pas à la longueur d'onde choisie.

#### 5) Un photomultiplicateur :

Il permet l'acquisition d'un courant électrique proportionnel à l'intensité du faisceau, à partir d'un faisceau lumineux. (Figure 20)

### 6) Un enregistreur :

Un pic proportionnel à l'absorbance de la solution affiché sur un écran d'affichage digital ou sur l'écran du micro-ordinateur intégré au spectrophotomètre, visualise le courant électrique fourni par le photomultiplicateur.



**Figure 20:** principe de la SAA.

### 4. Domaine d'application:

La spectrophotométrie d'absorption atomique est une méthode d'analyse quantitative relative, qui permet de doser une soixantaine d'éléments chimiques à l'état de traces contenus dans une solution.

Elle est d'ailleurs la technique la plus employée actuellement, elle s'adapte bien à toutes les matrices biologiques et environnementales.

Elle couvre par la suite une vaste gamme d'applications: l'analyse des eaux, des tissus végétaux et animaux, des aliments et boissons, des sols, engrais et sédiments, des liquides biologiques.

### 5. Les avantages de la méthode :

De nombreux avantages sont présentés par cette méthode de dosage, on peut citer : la haute sensibilité, la grande spécificité, la rapidité, la faible quantité de substance nécessaire, la facilité de préparation des solutions étalons et faible coût de l'instrumentation.

### 6. Les inconvénients :

Elle présente une certaine limite : nécessité d'utiliser pour chaque élément à doser une source de lumière typique, un domaine d'application limité presque uniquement aux métaux.

### 7. Les perturbations en SAA-flamme

- Perturbation chimique: Elle est engendrée par les éléments accompagnant l'élément à doser, c'est l'effet matrice. Elle limite la justesse, la sensibilité, et la fidélité de l'appareil. Ce type d'interférence est corrigé par l'utilisation des tampons spectraux, et des milieux simples.
- Interférence spectrale: autrement dit, une absorption non spécifique due à une diffusion de la lumière. Elle est corrigée au moyen d'une lampe à deutérium.
- Interférence physique: entre autre, un changement de viscosité entre les étalons et l'échantillon peuvent apporter ce type d'erreur, l'opérateur doit s'assurer de la similitude de la composition des deux milieux. (88)

### 8. Préparation des échantillons pour le dosage par SAA: La minéralisation

Au cours de processus de dosage par SAA, un traitement tout particulier est apporté pour minimiser les contaminations, qui pouvaient influencer l'analyse de métal.

Les échantillons biologiques représentent un véritable défi ; on parle d'une matrice complexe qui contient d'une part, l'élément cible, et d'autres éléments minéraux, d'autre part, des composés organiques, pouvant interférer avec notre élément lors de l'analyse, et donc modifier l'interprétation des résultats.

La minéralisation est une étape primordiale dans l'analyse des éléments de faibles concentrations. Elle permet de limiter les interférences liées à la matière organique.

#### ❖ Minéralisation par voie sèche

La digestion par voie sèche ou la calcination est un type de minéralisation peu utilisé. Son principe est basé sur l'augmentation progressive de la température de four utilisé jusqu'à 450°C maintenue quelques heures, où l'incinération de la matière organique aura lieu.

Le résidu sec est repris par un acide approprié, ensuite, l'échantillon est analysé, et le résultat final est exprimé par rapport à la masse de l'échantillon sec ou brut.

Ce type de minéralisation est limité par ses inconvénients, entre autre, la volatilisation des éléments à analyser.

### ❖ Minéralisation par voie humide

Elle est plus utilisée que la précédente. On utilise un mélange des acides forts ; notamment, l'acide nitrique, perchlorique, et chloridrique, sous une température plus de 100°C, pour décomposer la matière organique.

Après récupération du résidu sec par un acide fort dilué, on obtient un liquide aqueux, acide, pur et concentré de l'élément minéral, auquel on appliquera les méthodes de détection et d'analyse.

Le majeur inconvénient est qu'elle se considère consommatrice du temps, et c'est dû au mélange d'acide qui fait augmenter la température d'ébullition de l'échantillon sanguin.

### ❖ Minéralisation acide assistée par micro-onde

Les méthodes de minéralisation par micro-onde apparues en 1975, sont une alternative aux deux premières méthodes. Elle est basée sur un chauffage rapide de la solution (généralement acide). Parmi les avantages les plus considérés, sont le gain du temps et la limitation de la perte des éléments minéraux volatils.

## 9. La validation de la méthode analytique

Toute analyse chimique nécessite des procédures de mise au point de méthodes de dosage, d'étalonnage et de validation des résultats. L'objectif de la validation est de démontrer que la méthode analytique convient à son objectif.

**Validation** : Selon la norme NF EN ISO / CEI 17025, il s'agit de la « confirmation par examen et l'apport de preuves objectives du fait que les exigences particulières en vue d'une utilisation prévue déterminée sont remplies ». En fait, selon la norme U47-600-1, cette confirmation « consiste à comparer les valeurs des critères de performance déterminées au cours de l'étude de caractérisation de la méthode à celles attendues ou assignées au préalable (limites d'acceptabilité, objectifs à atteindre), puis à déclarer la méthode d'analyse valide ou non valide ».

### 1) Critères de validation des méthodes analytiques

-La spécificité

-La linéarité

- La justesse
- La fidélité ou la précision
- L'exactitude
- La robustesse
- Les limites de détection et de quantification (89).

La spécificité est la capacité de la méthode analytique à établir l'existence de la substance à analyser en présence de composés susceptibles de l'accompagner. Il s'agit de démontrer que la substance analysée au sein de la matrice est bien l'analyte recherché

La linéarité d'une procédure analytique donnée est sa capacité à fournir des résultats directement proportionnels à la concentration ou à la quantité de substance présente dans l'échantillon. Elle est évaluée en établissant une courbe des valeurs du signal analytique tracée en fonction de la concentration de la substance à analyser. Il faut déterminer le coefficient de corrélation, le point d'interception avec l'axe des ordonnées, et la pente de la courbe de régression.

La justesse est l'étroitesse de l'accord entre la moyenne d'un nombre infini de valeurs mesurées répétées et une valeur de référence. La vraie valeur de la justesse est déterminée par rapport à un matériau de référence certifié (MRC). Dans le cas d'absence de ce dernier, une valeur qui est acceptée comme une valeur conventionnellement vraie peut être utilisée.

La précision exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesures obtenues à partir de plusieurs prises d'essai provenant d'un même échantillon homogène, dans des conditions prescrites. Elle peut être évaluée à trois niveaux: la répétabilité, la précision intermédiaire, et la reproductibilité.

La répétabilité (intra-day) démontre la précision des mesures dans des conditions opératoires identiques et à des intervalles de temps très rapprochés (même analyste, même équipement, même réactif). Pour évaluer la répétabilité, il faut au moins 9 mesures

La précision intermédiaire est l'expression de la variabilité intra-laboratoire (mesures effectuées à des jours différents, ou des analystes différents...). Il est préférable d'utiliser un plan expérimental.



## LE ZINC ET LA COVID-19

---

La reproductibilité permet de caractériser la variabilité totale incluant la variabilité liée aux laboratoires utilisant la méthode. Il est recommandé d'indiquer l'écart type, l'écart type relatif, et l'intervalle de confiance.

L'exactitude exprime l'étroitesse de l'accord entre le résultat et la valeur de référence acceptée, aussi appelée « valeur vraie ». L'étroitesse de l'accord ainsi observée est la résultante de la somme des erreurs systématiques et aléatoires, en d'autres termes l'erreur totale liée au résultat. Par conséquent, l'exactitude est l'expression de la combinaison de la justesse et de la fidélité. De ce fait, c'est la caractéristique de performance majeure qui est étudiée dans une approche globale. Elle est estimée par le taux de recouvrement  $r$ .

$$r = \text{Concentration estimée par l'appareil} / \text{Concentration réelle}$$

La robustesse est la capacité de la méthode analytique à ne pas être affectée par des modifications faibles. Elle donne une indication de la fiabilité de la procédure dans les conditions normales d'applications.

La limite de détection est la plus petite quantité d'analyte dans un échantillon qui peut être détectée avec une certitude suffisante.

La limite de quantification (LOD) est la plus petite quantité d'une substance à analyser qui peut être dosée avec une incertitude suffisante. Dans certains domaines, la LOQ est calculée à partir du rapport signal sur bruit et exprimée comme un multiple de l'écart-type signal/bruit.

Il existe plusieurs approches de calcul des limites (89).

# **PARTIE**

# **EXPERIMENTALE**

# **II. MATERIELS ET METHODES**

## **II.1 Présentation de l'étude**

L'objectif principal de cette thèse se résume dans la recherche d'une éventuelle association entre la zincémie et la survenue de la maladie de corona virus 19. D'autre part, les objectifs secondaires sont le dosage de zinc dans le sang total par la spectroscopie d'absorption atomique, la validation de cette méthode analytique, et l'évaluation du statut zincémique.

## **II.2 Cadre de l'étude**

### **II.2.1 Type d'étude**

Notre étude est de type analytique transversale, qui a concerné deux échantillons ; des patients hospitalisés diagnostiqués malades atteints de la Covid-19, et des personnes saines.

### **II.2.2 Lieu d'étude**

Elle s'est déroulée au service des maladies infectieuses, du centre hospitalo-universitaire Dr.Tidjani Demradji de Tlemcen (CHU Tlemcen).

Le recrutement des personnes saines est réalisé au sein de la population générale.

### **II.2.3 Période d'étude**

Le recrutement s'est étalé sur une période de 6 mois, allant de Février 2021 au Juillet 2021.

### **II.2.4 Population étudiée**

Notre étude a concernée 70 sujets, hommes et femmes, 32 parmi eux sont des patients atteints de la Covid-19, le reste sont des personnes saines considérées comme témoins.

L'ensemble des deux échantillons est d'un âge fluctuant 48 ans à 98 ans.

Tous les témoins ont consenti verbalement à participer dans notre étude. Quant aux patients, certaines familles ont exprimé leur consentement pour prélever leurs malades. Le reste, que l'on n'a pas pu prendre leurs consentement verbal, ni celui de leurs familles, c'était l'accord du Chef de service des maladies infectieuses, le feu vert pour leur effectuer le prélèvement.

### **II.2.5 Critères d'inclusion**

Pour l'échantillon des malades, étaient inclus dans notre études tout :  
-Homme et femme de n'importe quel âge, hospitalisé au sein de service des maladies

infectieuses, diagnostiqué comme étant un cas confirmé de Covid-19 (Séropositif, PCR positif, ou présence des signes clinique liées à la maladie), présentant ou non des pathologies associées.

Pour l'échantillon des témoins, étaient inclus :

-Les sujets sains, du sexe féminin et masculin, et d'une tranche d'âge homogène à celle de l'échantillon malade, présentant ou non des pathologies associées.

### **II.2.6 Critères de non inclusion**

Etaient non inclus dans cette étude :

-Les sujets non consentant (concernant les malades).

-Les sujets sains dont l'âge est inférieur à 48 ans ; pour avoir une population homogène.

### **II.2.7 Critères d'exclusion (de sortie)**

Etaient exclus de cette étude, les sujets ayant un taux de zinc inférieur à 1.05mg/L (soit 5sujets) inférieur à la limite de quantification de l'appareil de dosage).

### **II.2.8 Variables biologiques mesurées**

-Taux de zinc sanguin.

-Formule de numération sanguine (FNS).

### **II.2.9 Collecte et analyse de données**

#### **II.2.9.1 Collecte des données**

Les données des patients ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, dans une fiche de renseignements (Annexe I).

Les données des témoins ont été collectées par un simple interrogatoire oral.

#### **II.2.9.2 Analyse des données**

Le traitement des données recueillies a été réalisé par le logiciel IBM SPSS 21, et Excel 2010.

Les variables quantitatives continues (âge, taux de zinc..) ont été exprimées par la moyenne  $\pm$  écart-type ; pour les variables qualitatives (genre, lymphopénie...) nous avons donné des effectifs et des pourcentages.

L'analyse statistique des résultats est réalisée en utilisant le test ANOVA à un facteur; analyse de la variance, qui permet de comparer plusieurs moyennes sans inflation de risque d'erreur.

Ces statistiques sont présentées sous la forme de diagrammes en secteur et d'histogrammes.

### **II.3 Echantillonnage**

#### **II.3.1 Prélèvement et conservation**

##### **II.3.1.1 Prélèvement**

- Les prélèvements ont été effectués sur des sujets qui n'étaient pas à jeun.
- Le volume recueilli était de deux à cinq millilitres.
- Les tubes utilisés sont de type EDTA (Acide éthylène diamine tétra-acétique).
- Les prélèvements sont généralement effectués par ponction veineuse aux plis du coude, ou par ponction des veines de la main.

##### **II.3.1.2 Conservation et conditionnement**

Les prélèvements de sang total sont réfrigérés à 4°C ou moins, jusqu'au jour de la minéralisation.

#### **II.3.2 Travail au laboratoire**

Toutes les manipulations du traitement des échantillons sont effectuées au niveau du laboratoire de la toxicologie du département de la pharmacie, Faculté de médecine Tlemcen.

##### **II.3.2.1 Matériels et réactifs**

###### **❖ Matériels**

- Tubes à essai et porte tubes.
- pipettes, micropipettes et embouts.

-Fioles de jauge, erlenmeyers, et béchers de différents volumes.

-Chauffe ballon.

-Etuve (UN 110).

-Centrifugeuse (SCI LOGEX DMO 412).

### ❖ Réactifs

-Acide nitrique  $\text{HNO}_3$  de 69% et 0.25%.

-Acide perchlorique  $\text{HClO}_4$ .

-Solution de zinc (Atomic absorption spectroscopy standard, 1000mg/L, 2%  $\text{HNO}_3$ , Perkin Elmer pure.), pour la préparation des solutions étalon.

### II.3.2.2 Préparation de l'échantillon sanguin

#### ❖ Nettoyage et stérilisation du matériel

La verrerie utilisée est lavée avec un détergent, puis rincée une première fois à l'eau de robinet, et une deuxième fois, à l'eau distillée. Ensuite, elle est imprégnée dans un mélange constitué d'acide nitrique dilué ( $\text{HNO}_3$  à 1%) pendant 24 heures ou plus. Le séchage à l'étuve à 80°C pendant une demi-heure.

#### ❖ Minéralisation par voie humide

La minéralisation est une étape primordiale dans l'analyse des éléments de faibles concentrations. Elle permet de limiter les interférences liées à la matière organique.

Nous avons utilisé la minéralisation des échantillons du sang par voie humide. Dans un tube en verre étiqueté, on met 1mL de l'échantillon du sang homogénéisé, 3mL d'acide nitrique  $\text{HNO}_3$  à 69%, 1mL d'acide perchlorique  $\text{HClO}_4$ . Les tubes sont mis dans un chauffe ballon, et laissés s'évaporer jusqu'à 1mL du résidu liquide. Après refroidissement des tubes, on ajoute le même volume du mélange d'acides (nitrique et perchlorique). Une deuxième étape d'évaporation doit être effectuée, mais cette fois, jusqu'à l'obtention d'un résidu sec. Ce dernier est récupéré par 5mL d'acide nitrique dilué à 0.25%. (Figure 21)

Toutes les manipulations sont faites sous la hotte.

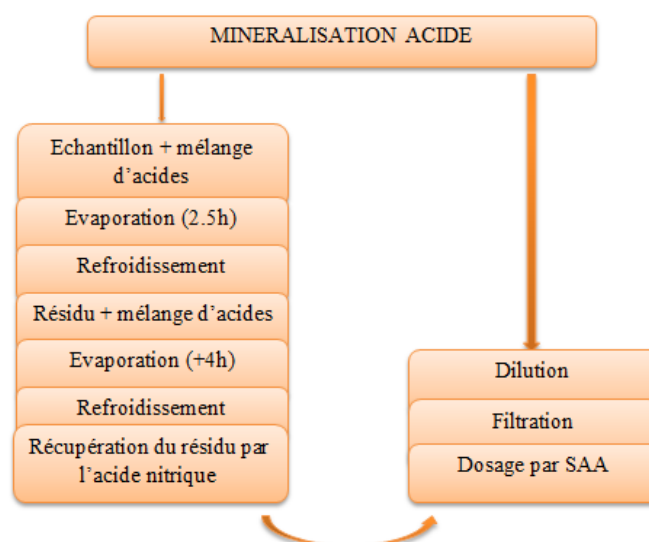
## ❖ Dilution

Une simple dilution peut se montrer nécessaire pour le dosage de zinc par spectroscopie d'absorption atomique. Une dilution de  $1/5^e$  est effectuée, après la récupération du résidu sec. Ceci a pour but de respecter la validité de la loi de Beer Lambert ( $A=f(C)$  pour des concentrations faibles).

## ❖ Filtration par centrifugation

Le but de cette étape est de débarrasser l'échantillon de toute impureté pouvant altérer le spectromètre d'absorption atomique.

Les tubes remplis d'échantillons minéralisés et dilués sont ensuite centrifugés à 1000 tours/min pendant une minute.



**Figure 21:** Etapes de la préparation des échantillons pour le dosage.

### II.3.3 Dosage par SAA et validation de la méthode analytique

#### ❖ Dosage par Spectroscopie d'absorption atomique-Flamme

Le dosage est fait dans le laboratoire de la recherche de l'environnement et de la chimie inorganique. Le tableau suivant montre les caractéristiques de l'appareil de dosage.

Le type de flamme utilisée: Air-acétylène.



**Tableau VI:** Caractéristiques de l'appareil de dosage.

<b>Elément: Zn (Zinc)</b>					
<b>Standard atomic absorption conditions for Zn</b>					
<b>Wavelength (nm)</b>	Slit (nm)	Relative noise	Characteristic concentration (mg/L)	Characteristic concentration check (mg/L)	Linear range
<b>213.9</b>	0.7	1	0.018	1	1
<b>307.6</b>	0.7	0.38	79	3500	

### ❖ Validation de la méthode analytique

#### • Rapport de validation

La linéarité de la méthode est évaluée par le calcul du coefficient de corrélation  $r^2$ , dont sa valeur moyenne obtenue est supérieure à 0.97.

La limite de détection et de quantification sont estimées par l'approche mathématique, leurs valeurs sont respectivement 0.349ppm et 1.059ppm.

Les taux de recouvrement sont compris entre 94% et 109%.

Le RSD est inférieur à 5% pour les résultats de la répétabilité intraday et la reproductibilité

Les résultats de la validation sont démontrés dans l'annexe.4.

# III. RESULTATS

# LE ZINC ET LA COVID-19

## III.1 Caractéristiques descriptives de la population d'étude

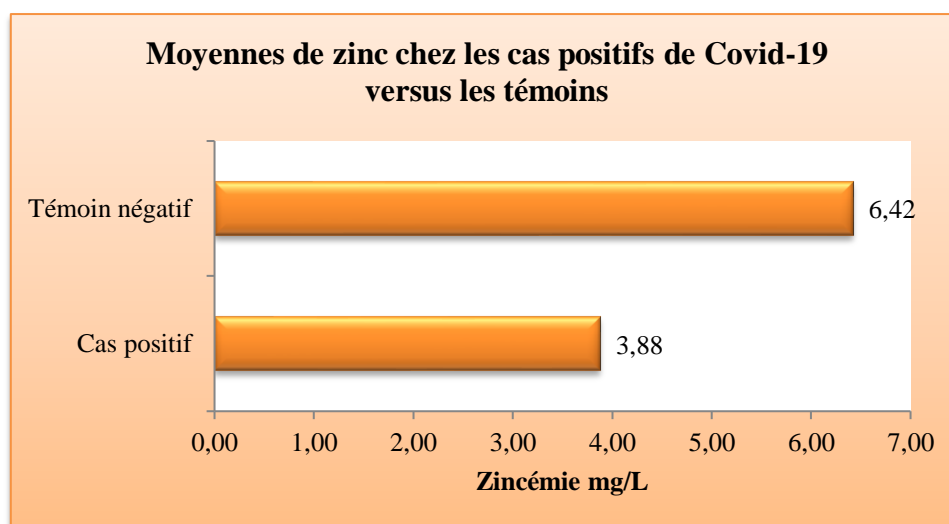
Le tableau VII décrit les paramètres démographiques et les antécédents de la population étudiée, témoins et malades, en termes d'effectif et de pourcentage.

**Tableau VII:** Caractéristiques descriptives de la population.

Age moyen (ans) ± Ecart type	COVID-19 confirmés		Témoins		Total	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
	72.94 ± 11.57		65.18 ± 10.45		69 ± 11.61	
<b>Total</b>	32	49.23%	33	50.77%	65	100%
<b>Catégorie d'âge</b>						
[48-64ans]	9	28.13%	15	45.45%	24	36.92%
[65 ans et plus]	23	71.88%	18	54.54%	41	63.07%
Total	32	100%	33	100%	65	100%
<b>Genre</b>						
Femme	14	43.75%	26	78.79%	40	61.53%
Homme	18	56.25%	7	21.21%	25	38.46%
Total	32	100%	33	100%	65	100%
<b>HTA</b>						
Hypertendu	12	37.50%	13	39.40%	25	38.46%
Non hypertendu	20	62.50%	20	60.60%	40	61.53%
Total	32	100%	33	100%	65	100%
<b>Diabète</b>						
Diabétique	8	25%	5	15.15%	13	20%
Non diabétique	24	75%	28	84.85%	25	80%
Total	32	100%	33	100%	65	100%
<b>Maladie cardiaque</b>						
Oui	5	15.62%	6	18.18%	11	16.92%
Non	27	84.38%	27	81.82%	54	83.08%
Total	32	100%	33	100%	65	100%
<b>Maladie thyroïdienne</b>						
Oui	2	6.25%	24	72.72%	26	40%
Non	30	93.75%	9	27.27%	39	60%
Total	32	100%	33	100%	65	100%
<b>Etat de santé</b>						
Aucun problème	11	34.38%	7	21.21%	18	27.69%
une comorbidité ou plus	21	65.63%	26	78.79%	47	72.31%
Total	32	100%	33	100%	65	100%

### III.2 Comparaison des moyennes de la zincémie entre les cas positifs de Covid-19 et les témoins

La figure (22) représente un diagramme à barres comparant les moyennes de zinc entre les cas positifs de Covid-19 et les témoins. La moyenne de la zincémie chez les témoins (6.42mg/L) est significativement plus élevée que celle chez les malades (3.88mg/L).  $P=0.000$

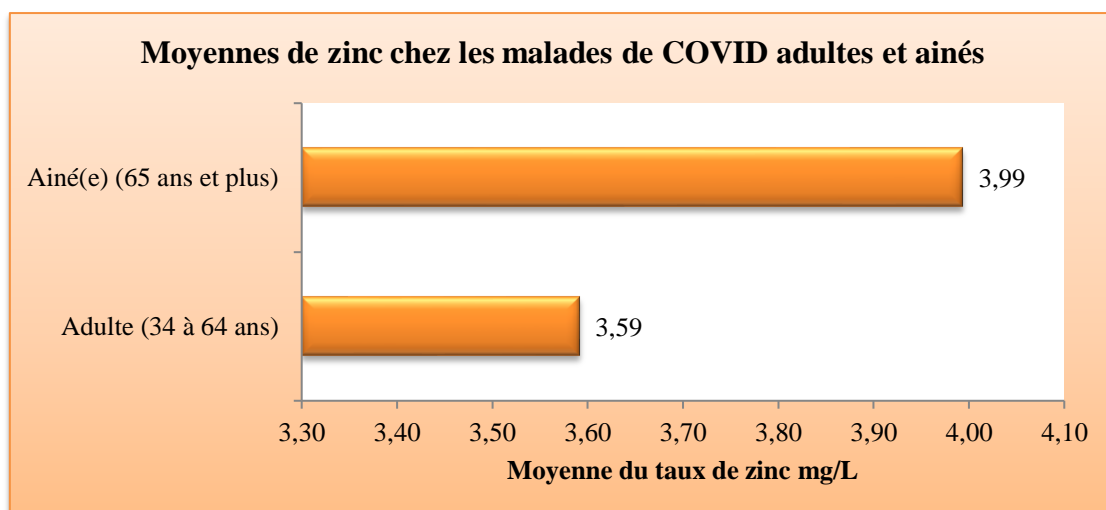


**Figure 22:** Les taux de zinc en fonction des deux populations.

### III.3 Influence des variables sur le taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19

#### III.3.1 Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction des catégories d'âge

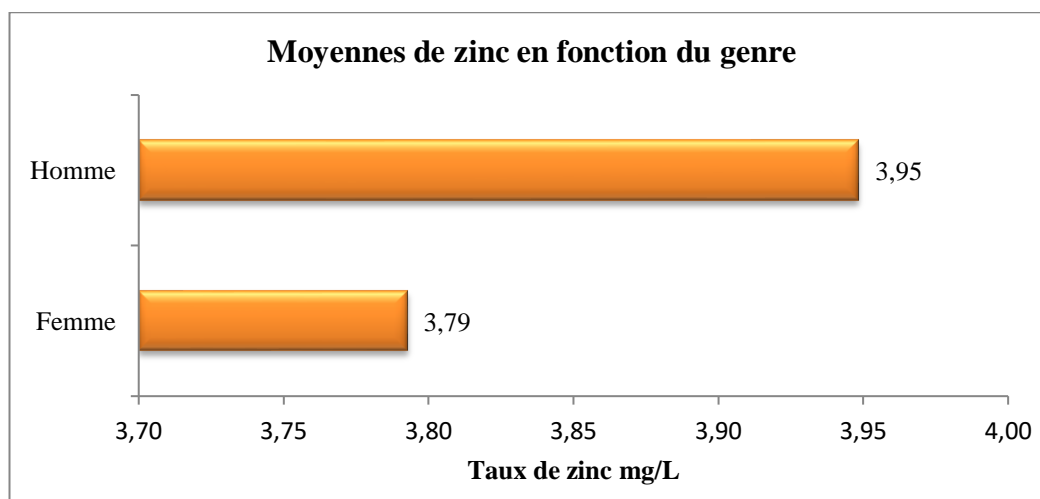
La figure (23) représente un diagramme à barres des moyennes de zinc en fonction des catégories d'âge. On constate que la moyenne de zinc des aînés (3.99mg/L) est non significativement élevée que celle des adultes (3.59mg/L). ( $p>5\%$ )



**Figure 23:** Moyennes de zinc en fonction des catégories d'âge

### III.3.2 Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction du genre

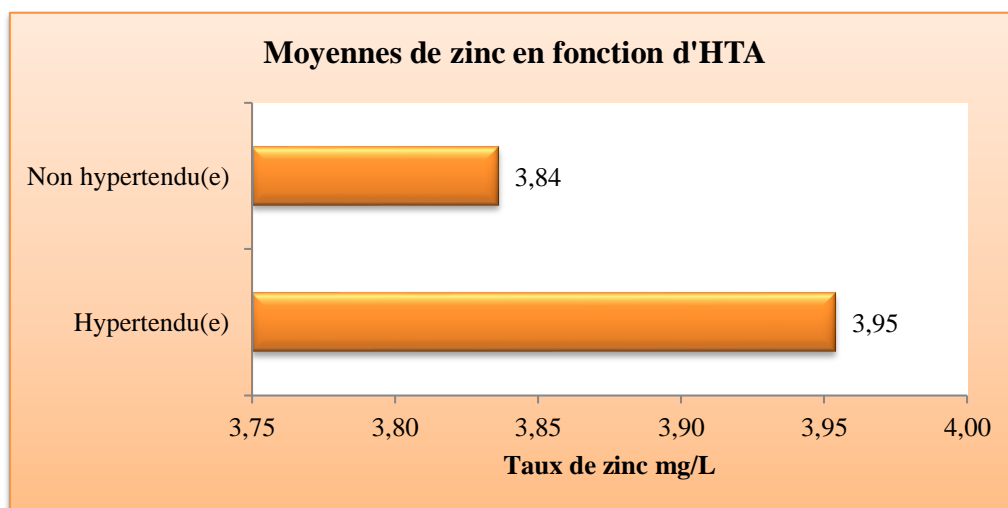
Le diagramme à barres de la figure (24) illustre la répartition de la moyenne de zinc en fonction du genre chez les cas de Covid-19, dont la moyenne de zinc sanguin est élevée chez les hommes (3.95mg/L) que chez les femmes (3.79mg/L) mais d'une manière non significative ( $p=0.847$ ).



**Figure 24:** Moyennes de zinc en fonction du genre chez les cas de Covid-19

### III.3.3 Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction de l'existence de l'HTA

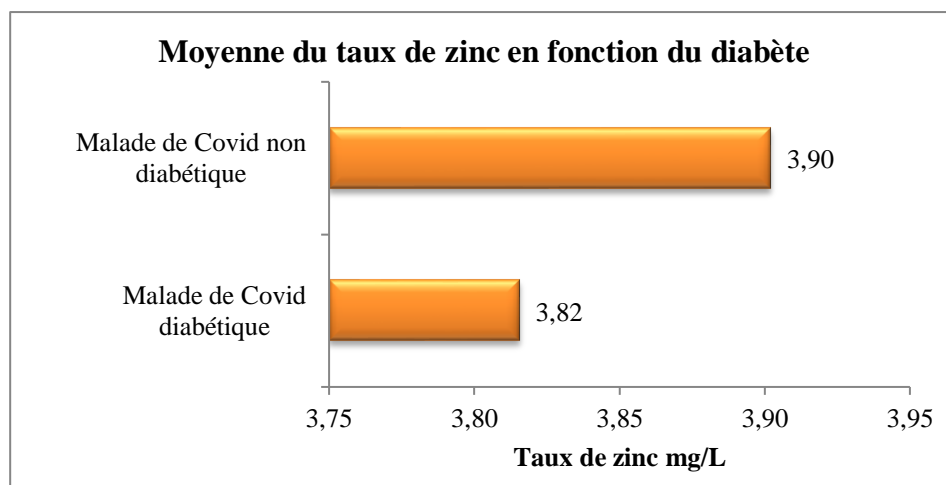
Le diagramme à barres suivant représente la moyenne du taux de zinc en fonction de l'HTA. La moyenne de la zincémie chez les non hypertendus est moins élevée que celle des hypertendus mais non significativement ( $p=0.887$ ).



**Figure 25:** Moyennes du taux de zinc en fonction de l'HTA chez les cas confirmés Covid-19

### III.3.4 Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction du diabète

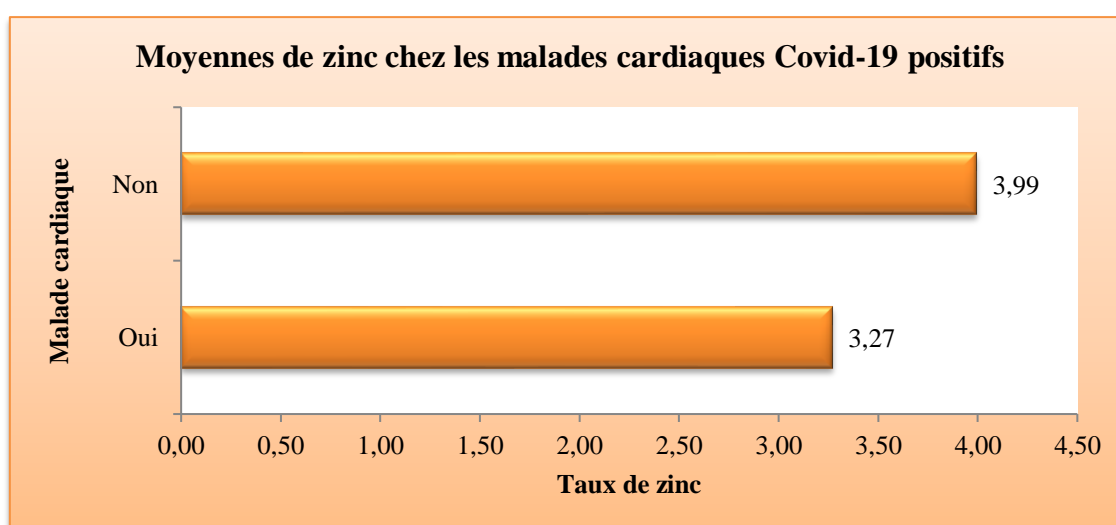
La figure (26) est un diagramme à barres représentant la moyenne de la zincémie en fonction du diabète. Les patients atteints de la Covid-19 non diabétiques ont une moyenne de zincémie de 3.90mg/L qui est plus élevée que celle des malades à Covid-19, diabétiques ; avec une moyenne de 3.82mg/L. ( $p=0.925>0.005$ ).



**Figure 26** : Moyennes du taux de zinc chez les malades en fonction du diabète

### III.3.5 Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction de la présence d'une maladie cardiaque

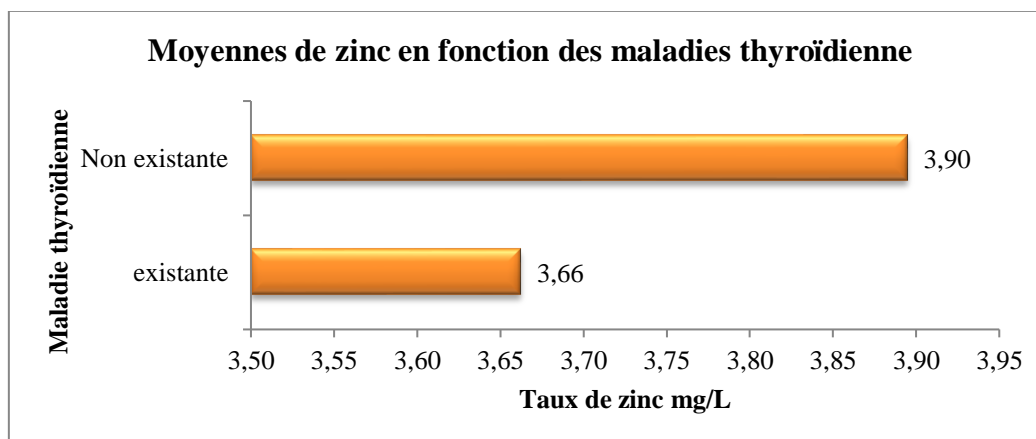
La représentation graphique de la figure (27) illustre la moyenne de la zincémie en fonction de la présence d'une maladie cardiaque. On peut observer que les deux moyennes n'ont pas une différence significative ; la moyenne de zinc chez les cas positifs de Covid-19 ne présentant pas une maladie cardiaque est de 3.99mg/L, tandis que ceux ayant une maladie cardiaques ont une moyenne de 3.27mg/L ( $p=0.510$ ).



**Figure 27** : Moyennes du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction de la présence d'une maladie cardiaque

### III.3.6 Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction de l'existence des maladies thyroïdiennes

La figure (28) représente un diagramme à barre de la moyenne de zinc des cas de Covid-19 en fonction de l'existence des maladies thyroïdiennes. Les sujets ayant une maladie thyroïdienne ont une moyenne de zinc de 3.66mg/L, moins élevée que ceux ne présentant pas une telle pathologie (3.90mg/L). (p=0.888)



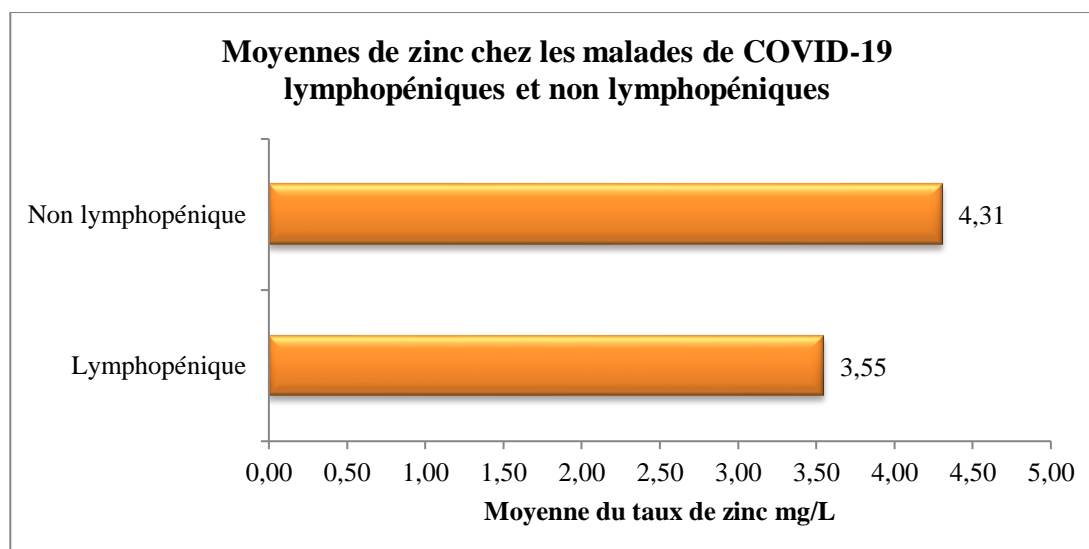
**Figure 28:** Moyennes du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction de l'existence des maladies thyroïdiennes

### III.3.7 Répartition de la moyenne du taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 en fonction du taux lymphocytaire

La figure (29) représente un diagramme à barre de la moyenne de zinc des malades à coronavirus en fonction du statut lymphocytaire. Les sujets ayant une lymphopénie ont une moyenne de zinc de 3.55mg/L inférieure à 4.31mg/L ; la moyenne de zinc des sujets non lymphopéniques. (p=0.343)

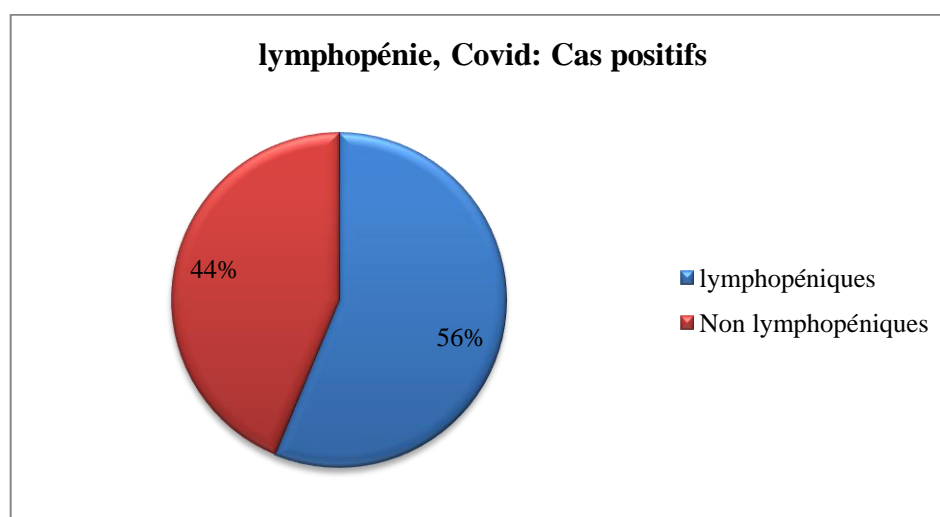


## LE ZINC ET LA COVID-19



**Figure 29:** Moyennes du taux de zinc en fonction du taux lymphocytaire.

Le secteur de la figure (30) représente la fréquence de la lymphopénie dans la population des cas positifs de Covid-19. 56% des sujets ont une lymphopénie.



**Figure 30:** Fréquence de la lymphopénie dans la population malade

### III.4 Statut de zinc dans la population des témoins

#### III.4.1 Répartition de la population en fonction du statut zincémique

La figure (31) représente un secteur traduisant les pourcentages des sujets sains ayant des concentrations de zinc dans les normes et hors normes, dont 97% sont des sujets dont leurs

taux sont inférieurs aux normes, tandis que 3% de la population ont des concentrations sanguines normales. ( $[Zn]=10\text{ à }15\text{ mg/L}$  dans le sang total).

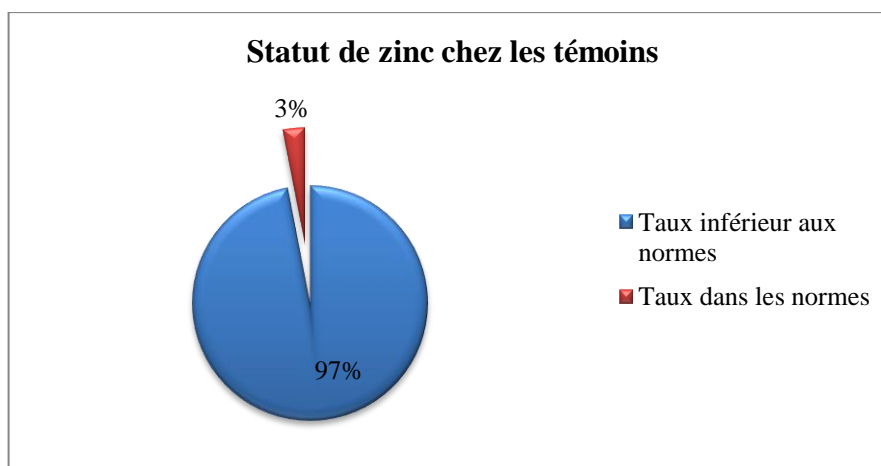


Figure 31 : Statut de zinc dans la population des témoins.

### III.4.2 Distribution des taux sanguins de zinc chez les sujets sains

La figure (32) fournit une représentation graphique en histogrammes de la répartition des taux de zinc. On constate que l'effectif des sujets dont le taux de zinc est compris entre 5mg/L et 6.8mg/L est le plus élevé.

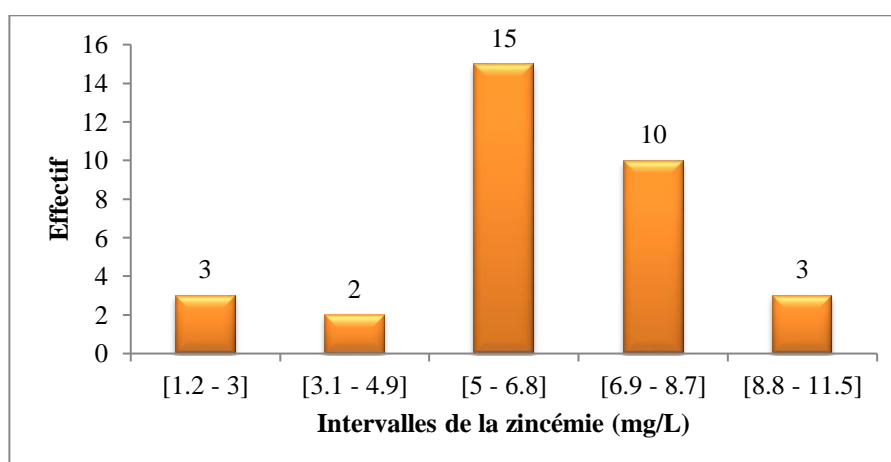


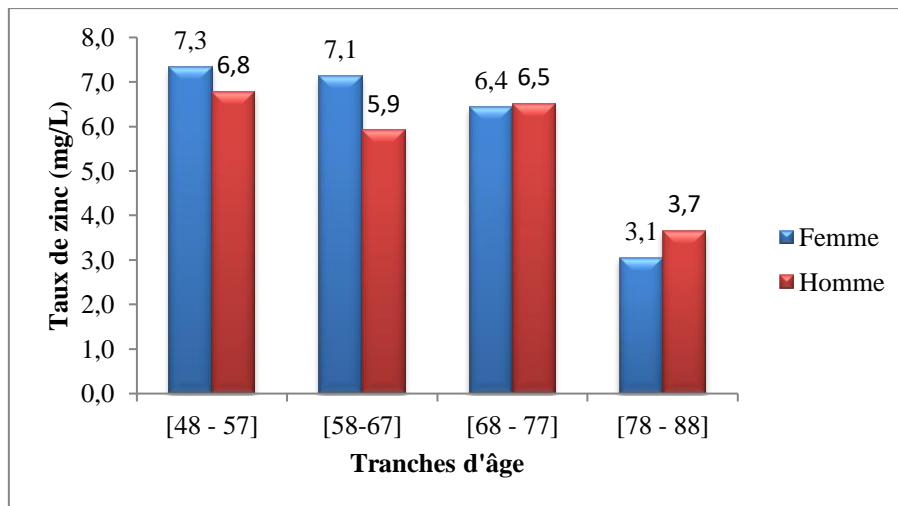
Figure 32: Distribution des taux sanguins de zinc chez les sujets sains.

### III.4.3 Répartition du taux de zinc en fonction des tranches d'âge et de genre

La figure (33) est une représentation graphique de la zincémie en fonction des tranches d'âge et de genre. On a divisé les sujets sains en quatre groupes ; selon les tranches d'âge. Pour les deux genres, les taux de zinc les plus bas sont observés dans le groupe le plus âgé 3.1mg/L et

## LE ZINC ET LA COVID-19

3.7mg/L, chez les femmes et les hommes respectivement. Les autres tranches d'âge ont une zincémie variant autour de la moyenne 6.42mg/L.



**Figure 33:** Répartition du taux de zinc en fonction des tranches d'âge et de genre

# **IV. Discussion**

### Discussion

Notre étude est portée sur soixante-cinq (65) sujets divisés en deux groupes ; trente-deux (32) cas positifs à Covid-19 et trente-trois (33) témoins négatifs. 43.75% du groupe malade sont des femmes, et 56.25% sont des hommes, d'où le sexe ratio H/F=1.3, alors que celui des témoins est de 0.3.

L'âge moyen du groupe de contrôle est  $65.18 \pm 10.45$  ans, le plus jeune avait quarante-huit ans (48 ans), et le plus âgé avait quatre-vingt-quatre ans (84ans).  $72.94 \pm 11.54$  ans est la moyenne d'âge du groupe malade, dans un intervalle de 50 ans à 91 ans.

34.38% des malades et 21.21% des témoins n'avaient aucun problème de santé, alors que 65.63% des cas et 78.79% des témoins souffraient au moins d'une comorbidité, notamment, l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiaques, les maladies thyroïdiennes, et ou autres non mesurées dans notre étude.

Dans l'ensemble, les deux groupes étaient appariés en termes de genre et de comorbidité.

Il est noté dans la littérature, l'existence d'une relation d'association entre le taux de zinc et les infections virales. Ce qui nous a amené à faire cette étude est de déterminer cette association.

Le dosage de zinc dans le sang total a montré une différence significative entre les deux groupes de notre étude. Le taux moyen de zinc chez les patients atteints par le SARS-COV-2 est de  $3.88 \pm 2.2$  mg/L, ce qui est moins élevé à celui des témoins  $6.42 \pm 2.21$  mg/L. le p de significativité était estimé inférieur à 0.000 ( $p=0.000$ ).

Ce résultat est comparable à plusieurs études, qui décèlent des taux moins élevés de zinc sérique, plasmatique, ou total chez les patients atteints d'infection à Covid-19 par rapport à ceux des groupes de contrôles. (Tableau VIII)

## LE ZINC ET LA COVID-19

**Tableau VIII :** Tableau comparatif des taux de zinc entre les cas positifs de Covid-19 et les témoins

		Patients atteints par le Covid-19	Témoins	Significativité
<b>Notre étude</b>	Effectif	32	33	p=0.000
	Zn sang total (mg/L)	3.88±2.2	6.42±2.21	
<b>Denish et al (90)</b>	Effectif	47	45	p<0.001
	Zn sérique (mg/L)	0.745	1.05	

Le zinc est un immuno-modulateur, il prévient le stress oxydant intracellulaire, et les dommages cellulaires dus à l'inflammation. Certains auteurs appuient sur l'idée qu'un taux adéquat en zinc peut diminuer la perméabilité cellulaire aux virus, en diminuant l'expression des ACE-2, ainsi inhibant la fusion du virion avec la membrane de l'hôte. Alors que, les taux bas de zinc sont corrélés avec une augmentation des ROS et des espèces pro-inflammatoires.

Soodeh et al (91), dans leur étude portée sur la corrélation des taux sériques de zinc et la sévérité de l'infection à Covid-19, ont montré un taux significativement bas chez les patients à Covid-19 sévère par rapport aux patients dont l'état est modéré (la sévérité est définie par certains critères notamment la saturation en oxygène; Sp O<sub>2</sub> <94% et la nécessité d'une ventilation mécanique).

Il semble que l'âge, le genre et les comorbidités sont des facteurs de variabilité du taux de zinc. On a étudié l'influence de chacune de ces variables sur la zincémie chez les patients atteints par le SARS-COV-2.

Ces résultats ont montré l'association entre les taux de zinc et l'infection à Covid-19, et non pas le sens de cette association ; il se peut que les taux diminués de zinc chez cette population étaient la cause de l'infection, comme il se peut que cette diminution est une conséquence.

De même, les données à disposition concernant ces hypothèses sont contradictoires.

## LE ZINC ET LA COVID-19

En Parlant de la variable d'âge, la moyenne de zinc des aînés atteints de SARS-COV-2 (3.99mg/L) est non significativement élevée que celle des adultes de même groupe (3.59mg/L). Ces résultats sont comparables à ceux de Tasneem Gul et al (92), peu différents à ceux de Andriollo.S et al (93), qui ont mesuré les taux de zinc sériques et érythrocytaires, et différents aux résultats de Stojavljevic.A et al (94). (Tableau IX)

**Tableau IX :** Tableau comparatif des taux de zinc en fonction de l'âge

Covid-19			Significativité	
<b>Notre étude</b>	Adultes [50-64ans]	Aînés [65-91]	/	
	Effectif	9	23	/
	Zn total (mg/L)	3.59 ± 1.89	3.99 ± 2.34	p=0.651 NS
Sujets sains			Significativité	
<b>Stojavljevic. A et al (94)</b>	Age < 40ans	Age > 40ans	/	
	Zn total(mg/L)	4.652 ± 1.1	5.377 ± 1.1	P<0.05 NS
Sujets normaux			Significativité	
<b>Tasneem Gul et al (92)</b>	[46-60]	[61-75]	/	
	Zn total (mg/L)	10.65 ± 1.27	9.05 ± 1.35	NS

NS: valeur p non significative, S: significative

Malgré que l'âge se considère un influenceur sur le taux de zinc, dans notre étude, il n'était pas, on peut expliquer ceci par la non diversité des tranches d'âge dans la population d'étude ; c'était surtout une population gériatrique d'un moyen d'âge de  $72.94 \pm 11.59$  ans, alors que, la littérature se focalise aux jeunes adultes et âge moyen.

Concernant le genre, la moyenne de zinc sanguin chez les cas confirmés à Covid-19, est élevé chez les hommes (3.95mg/L) que chez les femmes (3.79mg/L), mais d'une manière non significative (p=0.847). Les études sont contradictoires en ce qui concerne cette variable ; cependant, notre résultat était similaire avec plusieurs d'entre elles. (Tableau X)

## LE ZINC ET LA COVID-19

**Tableau X :** Tableau comparatif des taux de zinc en fonction du genre

Patients atteints de Covid-19 [50-91ans]			Significativité	
<b>Notre étude</b>		Femme	Homme	
	Zn total (mg/L)	3.79 ± 2.52	3.94 ± 2.00	p=0.847 "NS"
Sujets sains [>70ans]			Significativité	
<b>Andriollo.s et al(93)</b>		Femme	Homme	
	Zn sérique µmol/L	13.18 ± 2.31	13.23 ± 1.7	"NS"
	Zn érythrocytaire	201.9 ± 62.9	201.5 ± 56.6	"S"
Sujets normaux [61-75ans]			Significativité	
<b>Tasneem Gul et al (92)</b>		Femme	Homme	
	Zn total (mg/L)	9.2 ± 1.5	8.9 ± 1.2	/ "NS"
sujets sains			Significativité	
<b>Stojsavljevic. A et al(94)</b>		Femme	Homme	
	Zn total (mg/L)	4.699	5.706	p<0.05 "S"

NS: valeur p non significative, S: significative

Belbraouet et al (95), dans leur étude porté que sur la population gériatrique entre sujets hospitalisés et sujets sains, une différence significative était montrée, de taux sérique de zinc entre les deux groupes, expliquant cela par la fréquence des comorbidités.

L'hypertension artérielle, une des comorbidités mesurée dans notre étude, dont 37.50% de groupe des patients en souffraient, n'avait pas une relation avec le taux de zinc. La zincémie moyenne chez les patients atteints par la Covid-19 non hypertendus est moins élevée que celle des hypertendus mais non significativement (p=0.887). Aussi, ce constat de la non significativité a été démontré par Elie Fokou et al (96) ; ils ont trouvé des taux sériques non significativement différents chez les malades souffrant d'une HTA seule ou associée au diabète que chez les témoins, alors que la différence était significative dans le cas d'un HTA associée aux accidents vasculaires cérébrales et aux insuffisances cardiaques. Les résultats Bertolin et al (97) ont révélé l'association d'HTA et le zinc plasmatique. (Tableau XI)



## LE ZINC ET LA COVID-19

**Tableau XI:** Tableau comparatif des taux de zinc en fonction de l'hypertension artérielle

Cas positifs de Covid-19			Significativité
<b>Notre étude</b>		Hypertendus	Non hypertendus
	Effectif	12	20
	Zn total (mg/L)	3.95 ± 1.89	3.83 ± 2.42
			p=0.887 "NS"
R. Bartolin et al (97)			Significativité
		Hypertendus	Témoins
	Effectif	39	37
	Zn plasmatique (µmol/L)	11.25 ± 0.8	18.5 ± 1.2
			p < 10 <sup>-7</sup> "S"
Elie Fokou et al (96)			Significativité
		Hypertendus	Témoins
	Effectif	40	30
	Zn sérique (µmol/L)	0.68 ± 0.18	0.79 ± 0.26
			p > 0.05 "NS"

NS: valeur p non significative, S: significative

Quant au diabète, les malades à Covid-19 non diabétiques ont une moyenne de zincémie de 3.90mg/L qui est plus élevée que celle des malades, diabétiques; avec une moyenne de 3.82mg/L. (p=0.925>0.005). La littérature a suggéré des observations différentes (Tableau XII).

**Tableau XII:** Tableau comparatif des taux de zinc en fonction de diabète

Cas positifs de Covid-19			Significativité
<b>Notre étude</b>		Diabétique	Non diabétique
	effectif	8	24
	Zn total (mg/L)	3.82 ± 2.41	3.90 ± 2.18
			p = 0.925 "NS"
Tasneem Gul et al (92)			Significativité
		Sujets "Hommes de 61 ans à 75 ans"	
		Diabétique	Témoins
	Zn total (mg/L)	8.9 ± 1.2	5.4 ± 2.1
			p < 0.01 "S"

## LE ZINC ET LA COVID-19

---

En outre, une étude faite sur un échantillon des enfants et des adolescents diabétiques a décelé une différence de taux de zinc sérique entre les deux groupes (98). Des taux bas de zinc ont été incriminés dans la pathogénèse de diabète, il semble que l'hyperglycémie chronique peut causer des altérations significatives sur certains micronutriments, tous de même, certains minéraux peuvent moduler l'homéostasie de glucose (99). Le cas échéant, le zinc est reporté impliqué dans le stockage, la sécrétion et l'intégrité de la conformation spatiale de l'insuline monomère (100). Son déficit prédispose la personne à l'intolérance au glucose, comme il peut promouvoir le développement des complications de diabète (101, 102).

Expliquant notre résultat par le fait que la population diabétique à SARS-COV-2 était réduite à huit sujets seulement; pouvant avoir une glycémie contrôlée, ou peu de complications diabétiques, entre autre, absence de néphropathologies adjacentes dont une sécrétion urinaire normale de zinc.

Discutant la variable des maladies cardiaques, On peut observer que les moyennes des deux groupes n'ont pas une différence significative ; la moyenne de zinc chez les cas positifs de Covid-19 ne présentant pas une maladie cardiaque est de 3.99mg/L, tandis que ceux ayant une maladie cardiaques ont une moyenne de 3.27mg/L. ( $p=0.510$ )

Sachant que l'effectif des hypertendus à SARS-COV-2 n'était pas élevé ; cinq sujets ne reflètent pas une population entière, notre résultat n'était pas comparable à ce qui est cité dans les études.

Des hypothèses suggèrent qu'un déséquilibre des taux de zinc et cuivre est un facteur étiologique majeur de maladies cardiovasculaires(103). En fait, une hypercholestérolémie est corrélée avec le ratio zinc/cuivre.(104)

En ce qui concerne les maladies thyroïdiennes, les sujets à SARS-COV-2 en souffraient, ont une moyenne de zinc de 3.66mg/L, moins élevée que ceux des témoins de même groupe (3.90mg/L). ( $p=0.888$ ). Que deux sujets présentaient une telle pathologie, ce qui rend l'observation biaisée et difficile à interpréter. Alors que la valeur de  $p$  est abaissée à 0.10, dans le groupe des témoins négatifs entre présentant une pathologie thyroïdienne ou non. (Annexe I)

## LE ZINC ET LA COVID-19

Trois résultats ont été obtenus concernant la lymphopénie:

Premièrement, une différence significative de la zincémie entre sujets ayant présenté une lymphopénie et ceux n'ayant pas. ( $p=0.01$ )

Deuxièmement, un taux bas de zinc total chez les patients atteints de l'infection à Covid-19 avec une lymphopénie que ceux de même groupe sans présenter un tel critère, mais une valeur de  $p$  supérieure à 0.05 ( $p = 0.34$ )

Troisièmement, 56% des patients atteints par le Covid-19 ont présenté une lymphopénie. (Tableau XIII)

De ces trois résultats, on peut suggérer deux hypothèses; il se peut qu'il y ait une association entre la carence en zinc et la lymphopénie, de même, il se peut qu'il y ait une association entre l'infection à SARS-COV-2 et la lymphopénie.

En fait, les études ont affirmé qu'une carence en zinc est l'une des causes de prévalence de la lymphopénie (105). Autres études ont observé que la lymphopénie est un point commun des patients souffrant d'un syndrome respiratoire aigu sévère causé par le virus de Covid-19(106).

**Tableau XIII:** Tableau comparatif de la prévalence de la lymphopénie chez les patients atteints par le Covid-19.

Etude	Notre étude	Benkirane et al (107)	Moueden et al (108)	Touahri et al (109)	Palich et al (110)
Effectif total des patients	32	108	68	109	100
Fréquence de lymphopénie chez les cas positifs de Covid-19	56%	24.10%	66.20%	34%	80%

## LE ZINC ET LA COVID-19

Analysant les données statistiques de statut de zinc dans le groupe des témoins, une carence était observée chez 97% de cette population tandis que 3% avait des taux dans les normes. Les faibles concentrations observées ont été prévisibles, et pouvaient être dues à un faible apport alimentaire en zinc.

La distribution de zinc est similaire à une courbe gaussienne avec une asymétrie gauche. Le genre n'a pas influencé les moyennes de zincémie dans cette population, alors que l'âge extrêmement élevé pouvait être un facteur d'abaissement du taux de zinc.

Malgré que la zincémie moyenne de cette population ( $6.42 \pm 2.21 \text{mg/L}$ ) est inférieure à la norme (10 à 15mg/L), Il paraît qu'elle est comparable aux valeurs citées dans la littérature. (Tableau XIV).

Attar. T, dans son étude portée sur le dosage des éléments traces dans le sang humain, a trouvé une moyenne  $6.7 \text{mg/L} \pm 0.88$  du taux de zinc dans le sang total pour une population de 53 sujets d'ouest algérien; un taux qui est trop similaire à celui montré par notre étude (54).

Il semble nécessaire d'établir des valeurs biologiques d'interprétation pour la population algérienne.

**Tableau XIV :** Tableau comparatif des taux de zinc dans des populations saines

Etudes	Notre étude	Cesbron. A et al (111)	Stojsavljevic.A et al (94)
<b>Effectif</b>	33	106	120
<b>Zincémie moyenne (mg/L)</b>	$6.42 \pm$ 2.21mg/L	5.135	5.172
<b>5 - 95 percentiles (mg/L)</b>	1.44 - 9.91	4.22 - 7.198	/

### Les limites de l'étude

Comme toute étude, il était impérativement de confronter un nombre de biais, que l'on a essayé minimiser, cependant on ne sait pas le degré d'influence sur nos résultats.

Au cours de l'échantillonnage, nous nous sommes trouvées recruter un échantillon des patients à SARS-COV-2 avec une caractéristique discriminante; une population gériatrique, qui est censée avoir un âge extrême, des comorbidités, de métabolisme différent aux autres tranches d'âge. Ainsi, ce biais nous a mené à recruter la même caractéristique distinguante concernant le groupe des témoins, ce qui fait éliminer la catégorie de jeune âge de la population mère. Le biais de sélection est un défi dans les études transversales.

Un deuxième biais était présent. Lors de la récolte d'information, l'utilisation des dossiers médicaux comme outil de recueil a rendu impossible le remplissage complet des fiches de renseignement, par conséquent, plusieurs facteurs de variabilité ne pouvaient pas être mesurés, notamment, les habitudes alimentaires et l'eau de consommation...

En plus, les dossiers ne contenaient pas les mêmes informations, par exemple, les résultats des bilans biochimiques n'étaient pas trouvés dans tous les dossiers. Pour éviter le problème des données manquantes, on était obligé de sélectionner les patients avec des informations communes (Nom, âge, antécédents, FNS).

Au laboratoire, il était préférable d'effectuer la minéralisation par micro-onde, ceci a pour bénéfice un gain de temps et un bon rendement. Le laboratoire Toxi-med est équipé d'une micro-onde pour la digestion acide, or il y a que les récipients propres aux produits environnementaux et agricoles, non utilisables pour les liquides biologiques. Par conséquent, on a utilisé la minéralisation par voie humide.

En outre, le dosage de zinc sanguin de groupe des malades et celui des témoins était effectué dans deux laboratoires différents, toutefois, la validation de la méthode analytique, notamment, l'évaluation de la reproductibilité était rassurante (RSD < 5%).

Sachant qu'un biais d'attrition est survenu, mais, les exclusions ont été inférieures à 10% (7.1%).

# CONCLUSION

### Conclusion

La pandémie de coronavirus-2, à l'origine de la COVID-19, présente un problème majeur de la santé mondiale. Les études s'intéressent de plus en plus au lien entre le zinc et cette fameuse infection.

Dans notre étude, on a tenté d'estimer l'association Zinc-COVID 19, en comparant la zincémie de la population atteinte de cette maladie avec celle des témoins.

Suite à l'analyse statistique réalisée, on a pu montrer une différence significative du taux de zinc entre les deux populations, avec une zincémie basse chez les malades atteints de la Covid-19, ainsi, répondant à notre problématique qu'il existe un lien entre le taux de zinc et la Covid-19. Ces résultats ont montré une association et non pas un lien de causalité ; il se peut que les taux diminués de zinc chez cette population étaient la cause de l'infection, comme il se peut que cette diminution est une conséquence.

Un profil de zinc sanguin de la population générale était établi, et distribué en fonction du genre et des tranches d'âge. La zincémie moyenne était de  $6.45 \pm 2.21$  mg/L. les différences n'étaient pas significatives pour les facteurs âge et genre, excepté, un abaissement significatif du taux de zinc chez les femmes d'âge compris entre 78 et 88 ans.

Enfin, on espère que les futures études préciseront le sens de la covariance entre les taux de zinc et la Covid-19. Aussi, un établissement des valeurs biologiques d'interprétation de la zincémie de la population algérienne est nécessaire.

# ANNEXES



# LE ZINC ET LA COVID-19

---

## Annexes I

### Fiche de renseignement

**Identifiant :.....**

**Jour :..... /...../.....**

Identification :

Nom : .....

Prénom : .....

Sexe :.....

Situation familiale :.....

L'adresse : .....

Numéro de téléphone :.....

Date de naissance :.....

Lieu de naissance :.....

Age :.....

## LE ZINC ET LA COVID-19

### Physiopathologie :

Indiquez :.....

Le poids : |\_|\_|\_| kg

La taille : |\_|m |\_| cm

Êtes-vous enceinte ? : ..... si oui, quel mois ? .....

Souffrez-vous d'une pathologie ? .....

Si oui laquelle ?.....

Pathologie	Oui	Non
Asthme		
Allergie		
Diabète		
Hypertension artérielle		
Maladie intestinale :		
<b>Crohn</b>		
<b>Mucoviscidose</b>		
<b>Ulcère</b>		
<b>Cancer</b>		
<b>Hélicobacterpylori</b>		
<b>.....Colectomie/ Gastrectomie</b>		
Hépatite		
Insuffisance rénale aigue /chronique		

Autres : .....

Utiliser vous des médicaments : .....

Si oui lesquels :.....

Utiliser vous l'un des médicaments suivants : .....

Fer, Cyclines, quinolone, traitement de l'ostéoporose, anti acide

## LE ZINC ET LA COVID-19

Signes	
<b>Biologiques</b>	
<u>FNS :</u> <u>NUMERATION SANGUINE</u> Globules blancs Globules rouges Plaquettes Hémoglobine Hématocrite VGM TCMH CCMH <u>EQUILIBRE LEUCOCYTAIRE</u> Neutrophiles                    /.....% Lymphocytes                    / . .....% Basophiles                      / . .....% Eosinophiles                    / .....% Monocytes                        /.. .....% <hr/> TP TQ INR Fg TCR	<u>Bilan inflammatoire</u> CRP D dimers <u>IONOGRAMME</u> Sodium Potassium Chlore Calcium  <u>BIOCHIMIE :</u> Glycémie HDL LDL Urée Créatinine Cholestérol Triglycérides ASAT ALAT PAL LDH Albumine

## LE ZINC ET LA COVID-19

Schéma thérapeutique					
Automédication					
Médication	Oui	Non	Dose	Fois/jour	Nombre de jour
Zinc					
Anticoagulant .....					
Antibiothérapie ..... .....					
Anti-inflammatoire .....					
Antihistaminique H2 .....					
Autres					

# LE ZINC ET LA COVID-19

## Annexe 2:

### Résultats SPSS 21

#### Caractéristiques descriptifs

##### Genre

Covid-19		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Cas positif	Valide	Femme	14	43.8	43.8
		Homme	18	56.3	100.0
		Total	32	100.0	100.0
Témoin négatif	Valide	Femme	26	78.8	78.8
		Homme	7	21.2	100.0
		Total	33	100.0	100.0

##### Catégorie d'âge

Covid-19		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Cas positif	Valide	Adulte (34 à 64 ans)	9	28.1	28.1
		Ainé(e) (65 ans et plus)	23	71.9	100.0
		Total	32	100.0	100.0
Témoin négatif	Valide	Adulte (34 à 64 ans)	15	45.5	45.5
		Ainé(e) (65 ans et plus)	18	54.5	100.0
		Total	33	100.0	100.0

##### Hypertension artérielle

Covid-19		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Cas positif	Valide	Hypertendu(e)	12	37.5	37.5
		Non hypertendu(e)	20	62.5	100.0
		Total	32	100.0	100.0
Témoin négatif	Valide	Hypertendu(e)	13	39.4	39.4
		Non hypertendu(e)	20	60.6	100.0
		Total	33	100.0	100.0

## LE ZINC ET LA COVID-19

### Diabète

Covid-19			Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Cas positif	Valide	Diabétique	8	25.0	25.0	25.0
		Non diabétique	24	75.0	75.0	100.0
		Total	32	100.0	100.0	
Témoin négatif	Valide	Diabétique	5	15.2	15.2	15.2
		Non diabétique	28	84.8	84.8	100.0
		Total	33	100.0	100.0	

### maladie thyroïdienne

Covid-19			Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Cas positif	Valide	existante	2	6.3	6.3	6.3
		Non existante	30	93.8	93.8	100.0
		Total	32	100.0	100.0	
Témoin négatif	Valide	existante	24	72.7	72.7	72.7
		Non existante	9	27.3	27.3	100.0
		Total	33	100.0	100.0	

### Maladie cardiaque

Covid-19			Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Cas positif	Valide	Oui	5	15.6	15.6	15.6
		Non	27	84.4	84.4	100.0
		Total	32	100.0	100.0	
Témoin négatif	Valide	Oui	6	18.2	18.2	18.2
		Non	27	81.8	81.8	100.0
		Total	33	100.0	100.0	

## LE ZINC ET LA COVID-19

### problème de santé

Covid-19			Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Cas positif	Valide	Problème de santé	21	65.6	65.6	65.6
		Aucun problème	11	34.4	34.4	100.0
		Total	32	100.0	100.0	
Témoin négatif	Valide	Problème de santé	26	78.8	78.8	78.8
		Aucun problème	7	21.2	21.2	100.0
		Total	33	100.0	100.0	

### Lymphopénie

Covid-19			Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Cas positif	Valide	OUI	18	56.3	56.3	56.3
		NON	14	43.8	43.8	100.0
		Total	32	100.0	100.0	
Témoin négatif	Valide	NON	33	100.0	100.0	100.0

### Comparaison des moyennes de zinc sanguin

	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		Minimum	Maximum
				Borne inférieure	Borne supérieure		
Cas positif	32	3.88047	2.208102	3.08436	4.67657	1.425	11.450
Témoin négatif	33	6.42197	2.213151	5.63722	7.20672	1.300	11.450
Total	65	5.17077	2.539753	4.54145	5.80009	1.300	11.450

### ANOVA à 1 facteur

Zincémie (mg/L)

	Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Inter-groupes	104.938	1	104.938	21.473	.000
Intra-groupes	307.884	63	4.887		
Total	412.822	64			

# LE ZINC ET LA COVID-19

**Tableau de bord**

Zincémie (mg/L)

Covid-19	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Moyenne géométrique
Cas positif	3.88047	2.208102	3.53750	3.39287
Témoin négatif	6.42197	2.213151	6.37500	5.89430

Influence des variables sur le taux de zinc chez les cas positifs de Covid-19 et les témoins

Covid-19	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		Minimum	Maximum	
				Borne inférieure	Borne supérieure			
Cas positif	Femme	14	3.79286	2.520539	2.33754	5.24817	1.475	11.450
	Homme	18	3.94861	2.005369	2.95136	4.94586	1.425	7.975
	Total	32	3.88047	2.208102	3.08436	4.67657	1.425	11.450
Témoin négatif	Femme	26	6.54519	2.382677	5.58281	7.50758	1.300	11.450
	Homme	7	5.96429	1.468975	4.60571	7.32286	3.650	8.200
	Total	33	6.42197	2.213151	5.63722	7.20672	1.300	11.450

**ANOVA à 1 facteur**

Zincémie (mg/L)

Covid-19	Somme des carrés	Ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Cas positif	Inter-groupes	.191	1	.191	.038
	Intra-groupes	150.956	30	5.032	
	Total	151.147	31		
Témoin négatif	Inter-groupes	1.861	1	1.861	.373
	Intra-groupes	154.876	31	4.996	
	Total	156.737	32		



## LE ZINC ET LA COVID-19

Covid-19	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		Minimum	Maximum	
				Borne inférieure	Borne supérieure			
Cas positif	Adulte (34 à 64 ans)	9	3.59167	1.896213	2.13411	5.04923	1.425	7.400
	Ainé(e) (65 ans et plus)	23	3.99348	2.348479	2.97792	5.00904	1.475	11.450
	Total	32	3.88047	2.208102	3.08436	4.67657	1.425	11.450
Témoign négatif	Adulte (34 à 64 ans)	15	6.90000	1.443334	6.10071	7.69929	5.050	9.250
	Ainé(e) (65 ans et plus)	18	6.02361	2.671066	4.69532	7.35190	1.300	11.450
	Total	33	6.42197	2.213151	5.63722	7.20672	1.300	11.450

### ANOVA à 1 facteur

Zincémie (mg/L)

Covid-19	Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Inter-groupes	1.044	1	1.044	.209	.651
Cas positif	Intra-groupes	150.103	30	5.003	
	Total	151.147	31		
Inter-groupes	6.284	1	6.284	1.295	.264
Témoign négatif	Intra-groupes	150.453	31	4.853	
	Total	156.737	32		

Covid-19	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		Minimum	Maximum	
				Borne inférieure	Borne supérieure			
Cas positif	Hypertendu(e)	12	3.95417	1.891333	2.75247	5.15586	1.725	7.975
	Non hypertendu(e)	20	3.83625	2.424593	2.70151	4.97099	1.425	11.450
	Total	32	3.88047	2.208102	3.08436	4.67657	1.425	11.450
Témoign négatif	Hypertendu(e)	13	5.84615	2.177414	4.53036	7.16195	1.500	8.650
	Non hypertendu(e)	20	6.79625	2.209210	5.76231	7.83019	1.300	11.450
	Total	33	6.42197	2.213151	5.63722	7.20672	1.300	11.450

## LE ZINC ET LA COVID-19

### ANOVA à 1 facteur

Zincémie (mg/L)

Covid-19		Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Cas positif	Inter-groupes	.104	1	.104	.021	.887
	Intra-groupes	151.043	30	5.035		
	Total	151.147	31			
Témoin négatif	Inter-groupes	7.112	1	7.112	1.474	.234
	Intra-groupes	149.625	31	4.827		
	Total	156.737	32			

Covid-19		N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		Minimum	Maximum
					Borne inférieure	Borne supérieure		
Cas positif	Diabétique	8	3.81563	2.418933	1.79335	5.83790	1.425	7.975
	Non diabétique	24	3.90208	2.188345	2.97803	4.82614	1.475	11.450
	Total	32	3.88047	2.208102	3.08436	4.67657	1.425	11.450
Témoin négatif	Diabétique	5	6.39500	2.014355	3.89385	8.89615	3.650	8.650
	Non diabétique	28	6.42679	2.281182	5.54224	7.31134	1.300	11.450
	Total	33	6.42197	2.213151	5.63722	7.20672	1.300	11.450

### ANOVA à 1 facteur

Zincémie (mg/L)

Covid-19		Somme des carrés	Ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Cas positif	Inter-groupes	.045	1	.045	.009	.925
	Intra-groupes	151.102	30	5.037		
	Total	151.147	31			
Témoin négatif	Inter-groupes	.004	1	.004	.001	.977
	Intra-groupes	156.733	31	5.056		
	Total	156.737	32			

## LE ZINC ET LA COVID-19

Covid-19	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		Minimum	Maximum	
				Borne inférieure	Borne supérieure			
Cas positif	existante	2	3.66250	.972272	-5.07302-	12.39802	2.975	4.350
	Non existante	30	3.89500	2.275056	3.04548	4.74452	1.425	11.450
	Total	32	3.88047	2.208102	3.08436	4.67657	1.425	11.450
Témoign négatif	existante	24	6.03958	2.123777	5.14279	6.93638	1.300	9.025
	Non existante	9	7.44167	2.239699	5.72008	9.16325	3.650	11.450
	Total	33	6.42197	2.213151	5.63722	7.20672	1.300	11.450

### ANOVA à 1 facteur

Zincémie (mg/L)

Covid-19		Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Cas positif	Inter-groupes	.101	1	.101	.020	.888
	Intra-groupes	151.046	30	5.035		
	Total	151.147	31			
Témoign négatif	Inter-groupes	12.867	1	12.867	2.773	.106
	Intra-groupes	143.870	31	4.641		
	Total	156.737	32			

Covid-19	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		Minimum	Maximum	
				Borne inférieure	Borne supérieure			
Cas positif	Oui	5	3.27000	2.406333	.28214	6.25786	1.725	7.400
	Non	27	3.99352	2.199449	3.12345	4.86359	1.425	11.450
	Total	32	3.88047	2.208102	3.08436	4.67657	1.425	11.450
Témoign négatif	Oui	6	5.51250	3.257559	2.09390	8.93110	1.300	8.350
	Non	27	6.62407	1.937615	5.85758	7.39057	2.250	11.450
	Total	33	6.42197	2.213151	5.63722	7.20672	1.300	11.450

## LE ZINC ET LA COVID-19

### ANOVA à 1 facteur

Zincémie (mg/L)

Covid-19		Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Cas positif	Inter-groupes	2.208	1	2.208	.445	.510
	Intra-groupes	148.939	30	4.965		
	Total	151.147	31			
Témoin négatif	Inter-groupes	6.066	1	6.066	1.248	.273
	Intra-groupes	150.672	31	4.860		
	Total	156.737	32			

Covid-19		N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		Minimum	Maximum
					Borne inférieure	Borne supérieure		
Cas positif	lymphopénie	18	3.54861	1.581266	2.76227	4.33496	1.425	7.975
	dans les normes	14	4.30714	2.829913	2.67320	5.94109	1.475	11.450
	Total	32	3.88047	2.208102	3.08436	4.67657	1.425	11.450
Témoin négatif	dans les normes	29	6.63534	2.147512	5.81847	7.45221	1.300	11.450
	élevé	4	4.87500	2.360350	1.11916	8.63084	2.250	7.475
	Total	33	6.42197	2.213151	5.63722	7.20672	1.300	11.450

### ANOVA à 1 facteur

Zincémie (mg/L)

Covid-19		Somme des carrés	Ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Cas positif	Inter-groupes	4.531	1	4.531	.927	.343
	Intra-groupes	146.616	30	4.887		
	Total	151.147	31			
Témoin négatif	Inter-groupes	10.893	1	10.893	2.315	.138
	Intra-groupes	145.844	31	4.705		
	Total	156.737	32			

## LE ZINC ET LA COVID-19

Genre	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		Minimum	Maximum	
				Borne inférieure	Borne supérieure			
Femme	Cas positif	14	3.79286	2.520539	2.33754	5.24817	1.475	11.450
	Témoin négatif	26	6.54519	2.382677	5.58281	7.50758	1.300	11.450
	Total	40	5.58188	2.743080	4.70460	6.45915	1.300	11.450
Homme	Cas positif	18	3.94861	2.005369	2.95136	4.94586	1.425	7.975
	Témoin négatif	7	5.96429	1.468975	4.60571	7.32286	3.650	8.200
	Total	25	4.51300	2.059431	3.66291	5.36309	1.425	8.200

### ANOVA à 1 facteur

Zincémie (mg/L)

Genre	Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification	
Femme	Inter-groupes	68.936	1	68.936	11.667	.002
	Intra-groupes	224.519	38	5.908		
	Total	293.455	39			
Homme	Inter-groupes	20.477	1	20.477	5.792	.025
	Intra-groupes	81.313	23	3.535		
	Total	101.790	24			

### Statut zincémique dans le groupe des témoins

#### taux de zinc

Covid-19			Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Cas positif	Valide	Carence	31	96.9	96.9	96.9
		dans les normes	1	3.1	3.1	100.0
		Total	32	100.0	100.0	
Témoin négatif	Valide	Carence	32	97.0	97.0	97.0
		dans les normes	1	3.0	3.0	100.0
		Total	33	100.0	100.0	

## LE ZINC ET LA COVID-19

### Intervalles de la zincémie

Covid-19			Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Cas positif	Manquante	Système manquant	32	100.0		
		[1.2 - 3]	3	9.1	9.1	9.1
Témoin négatif	Valide	[3.1 - 4.9]	2	6.1	6.1	15.2
		[5 - 6.8]	15	45.5	45.5	60.6
		[6.9 - 8.7]	10	30.3	30.3	90.9
		[8.8 - 11.5]	3	9.1	9.1	100.0
		Total	33	100.0	100.0	

Covid-19	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		Minimum	Maximum
				Borne inférieure	Borne supérieure		
[48 - 57]	6	7.25000	1.316814	5.86809	8.63191	5.875	9.250
Témoin négatif [58-67]	14	6.95893	1.905296	5.85884	8.05901	5.050	11.450
[68 - 77]	9	6.46389	2.078540	4.86618	8.06160	2.250	8.650
[78 - 88]	4	3.20625	2.365232	- .55736-	6.96986	1.300	6.375
Total	33	6.42197	2.213151	5.63722	7.20672	1.300	11.450

### ANOVA à 1 facteur

Zincémie (mg/L)

Covid-19	Somme des carrés	Ddl	Moyenne des carrés	F	Signification
Inter-groupes	49.530	3	16.510	4.466	.011
Témoin négatif Intra-groupes	107.208	29	3.697		
Total	156.737	32			

## LE ZINC ET LA COVID-19

Covid-19	Genre	N	Moyenne	Ecart-type	Intervalle de confiance à 95% pour la moyenne		Minimum	Maximum		
					Borne inférieure	Borne supérieure				
Témoign négatif	Femme	[48 - 57]	5	7.34500	1.449073	5.54574	9.14426	5.875	9.250	
		[58-67]	12	7.13333	1.980568	5.87494	8.39173	5.125	11.450	
		[68 - 77]	6	6.44583	2.448541	3.87625	9.01542	2.250	8.650	
		[78 - 88]	3	3.05833	2.874058	-4.08122-	10.19789	1.300	6.375	
		Total	26	6.54519	2.382677	5.58281	7.50758	1.300	11.450	
		Femme	[48 - 57]	1	6.77500	.	.	.	6.775	6.775
			[58-67]	2	5.91250	1.219759	-5.04660-	16.87160	5.050	6.775
		Homme	[68 - 77]	3	6.50000	1.513275	2.74082	10.25918	5.300	8.200
			[78 - 88]	1	3.65000	.	.	.	3.650	3.650
		Total	7	5.96429	1.468975	4.60571	7.32286	3.650	8.200	

### ANOVA à 1 facteur

Zincémie (mg/L)

Covid-19	Genre	Somme des carrés	ddl	Moyenne des carrés	F	Signification	
Témoign négatif	Inter-groupes	43.883	3	14.628	3.282	.040	
	Femme	Intra-groupes	98.046	22			4.457
	Total		141.929	25			
	Inter-groupes	6.880	3	2.293	1.134	.460	
	Homme	Intra-groupes	6.068	3			2.023
	Total		12.947	6			

# LE ZINC ET LA COVID-19

## Annexe 3

Résultats de dosage de zinc de la population d'étude par SAA-flamme

N°Dossier	Cas/Témoins	Absorbance	[Zn]total (mg/L)	Moyenne ± SD
7	Cas positif	0.077	1.925	3.88 ± 2.2
3	Cas positif	0.141	3.525	
21	Cas positif	0.101	2.525	
4	Cas positif	0.057	1.425	
35	Cas positif	0.296	7.4	
26	Cas positif	0.1	2.5	
27	Cas positif	0.228	5.7	
36	Cas positif	0.146	3.65	
2	Cas positif	0.147	3.675	
29	Cas positif	0.174	4.35	
11	Cas positif	0.102	2.55	
13	Cas positif	0.136	3.4	
25	Cas positif	0.126	3.15	
38	Cas positif	0.067	1.675	
23	Cas positif	0.16	4	
32	Cas positif	0.08	2	
9	Cas positif	0.181	4.525	
28	Cas positif	0.142	3.55	
8	Cas positif	0.119	2.975	
16	Cas positif	0.138	3.45	
31	Cas positif	0.069	1.725	
37	Cas positif	0.079	1.975	
14	Cas positif	0.073	1.825	
24	Cas positif	0.458	11.45	
22	Cas positif	0.166	4.15	
1	Cas positif	0.153	3.825	
39	Cas positif	0.182	4.55	
33	Cas positif	0.272	6.8	



## LE ZINC ET LA COVID-19

18	Cas positif	0.154	3.85	
30	Cas positif	0.319	7.975	
34	Cas positif	0.265	6.625	
19	Cas positif	0.059	1.475	
45	Témoign négatif	0.284	7.1	
41	Témoign négatif	0.235	5.875	
47	Témoign négatif	0.371	9.25	
42	Témoign négatif	0.245	6.125	
44	Témoign négatif	0.335	8.375	
52	Témoign négatif	0.271	6.775	
67	Témoign négatif	0.27	6.75	
68	Témoign négatif	0.361	9.025	
48	Témoign négatif	0.328	8.2	
60	Témoign négatif	0.224	5.6	
49	Témoign négatif	0.205	5.125	
59	Témoign négatif	0.205	5.125	
73	Témoign négatif	0.202	5.05	
56	Témoign négatif	0.334	8.35	
69	Témoign négatif	0.271	6.775	6.42 ± 2.21
46	Témoign négatif	0.458	11.45	
70	Témoign négatif	0.345	8.625	
71	Témoign négatif	0.224	5.6	
57	Témoign négatif	0.238	5.95	
72	Témoign négatif	0.232	5.8	
74	Témoign négatif	0.24	6	
50	Témoign négatif	0.191	4.775	
54	Témoign négatif	0.346	8.65	
40	Témoign négatif	0.323	8.075	
62	Témoign négatif	0.212	5.3	
65	Témoign négatif	0.09	2.25	
51	Témoign négatif	0.299	7.475	
55	Témoign négatif	0.328	8.2	
66	Témoign négatif	0.298	7.45	

## LE ZINC ET LA COVID-19

---

58	Témoign négatif	0.052	1.3	
53	Témoign négatif	0.146	3.65	
61	Témoign négatif	0.06	1.5	
64	Témoign négatif	0.255	6.375	

# LE ZINC ET LA COVID-19

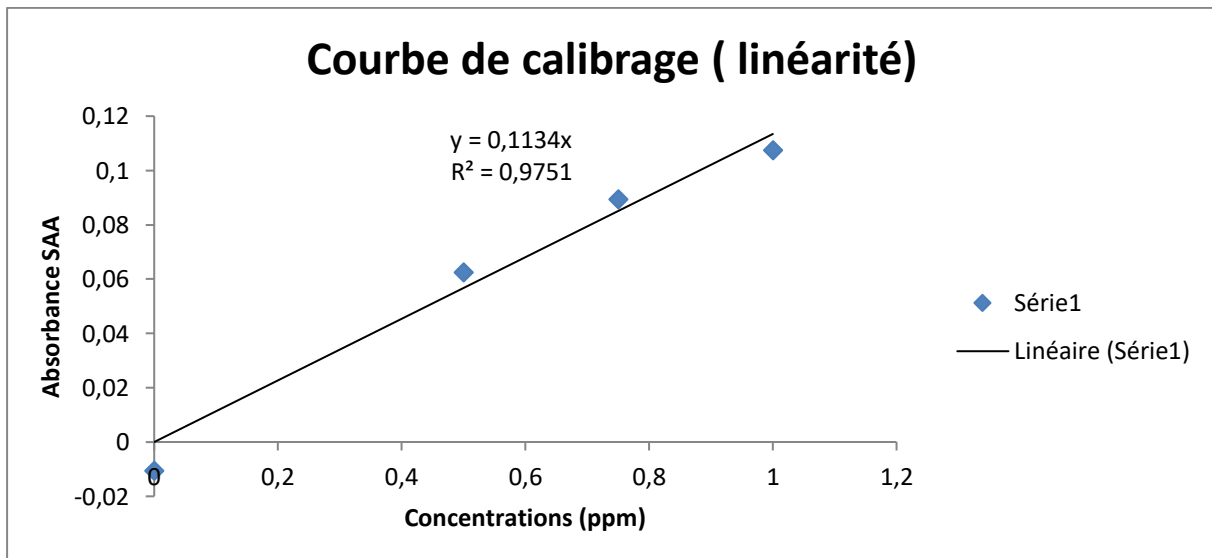
## Annexe 4

### Résultats de la validation de la méthode analytique

#### La linéarité

Tableau : Données analysant la linéarité de la méthode analytique SAA

Concentration préparée ppm	Lecture SAA1	Lecture SAA2	Lecture SAA3	moyenne des signaux
0.5	0.0638	0.0657	0.0578	0.062433333
0.75	0.0907	0.0895	0.0879	0.089366667
1	0.1091	0.1068	0.1061	0.107333333



## LE ZINC ET LA COVID-19

### La limite de détection et de quantification

Blanc (ppm)	signal	moyenne des signaux	SD (standard) des signaux
0	0.01	0.002075	0.012042434
	0.003		
	-0.003		
	0.0175		
	0.0145		
	0.0154		
	-0.014		
	-0.0138		
	-0.0141		
	0.0134		
	-0.0009		
	-0.0031		

$$\text{LOD} = 3.3 * \text{SD} / \text{P}$$

$$\text{LOQ} = 10 * \text{SD} / \text{P}$$

$$\text{LOD} = 0.349516567 \text{ ppm}$$

$$\text{LOQ} = 1.059141112 \text{ ppm}$$

$$\text{SD} = 0.012042434$$

$$\text{P} = 0.1137 (y = 0.1137x)$$

### La fidélité

### La répétabilité intraday

LABORATOIRE N° 1

Tableau: Données analysant la répétabilité intraday de la SAA

## LE ZINC ET LA COVID-19

Concentrations (ppm)	Lecture SAA	Concentrations mesurées (ppm)	Ecart type "SD"	Taux de recouvrement %	Moyenne de recouvrement %	Coefficient de variation RSD %
0.5	0.0638	0.56112577	0.036266577	112.2251539	109.8211668	3.302330351
	0.0578	0.508355321		101.6710642		
	0.0657	0.577836412		115.5672823		
0.75	0.0907	0.797713281	0.012354915	106.3617707	104.7982019	1.178924329
	0.0895	0.787159191		104.9545588		
	0.0879	0.773087071		103.0782762		
1	0.1091	0.959542656	0.013803878	95.95426561	94.40046907	1.462267996
	0.1068	0.939313984		93.93139842		
	0.1061	0.933157432		93.31574318		

### La reproductibilité (la précision inter-laboratoire)

#### LABORATOIRE N° 2 (Répétabilité)

Tableau : Données analysant la répétabilité de la SAA du laboratoire N°2

Concentrations (ppm)	Lecture SAA	Concentrations mesurées (ppm)	Ecart type "SD"	Taux de recouvrement %	Moyenne de recouvrement %	Coefficient de variation RSD %
0.5	0.117	0.509915014	0.018917005	101.9830028	97.62475485	1.937726287
	0.1092	0.47592068		95.18413598		
	0.1098	0.478535629		95.70712574		
0.75	0.176	0.767051645	0.012357766	102.2735527	101.692453	1.215209732
	0.1772	0.772281543		102.9708724		
	0.1718	0.748747004		99.83293383		
1	0.2251	0.981041621	0.011205021	98.10416213	99.36805404	1.127628082
	0.23	1.002397036		100.2397036		
	0.2289	0.997602964		99.76029636		

## LE ZINC ET LA COVID-19

---

### Reproductibilité

Tableau : Estimation de la reproductibilité

Concentrations (ppm)	Concentrations mesurées (ppm)	Ecart type des concentrations	Taux de recouvrement %	Moyenne de recouvrement %	RSD %
0.5	0.488123774	0.043120828	97.62475485	103.7229608	4.15730786
	0.549105834		109.8211668		
0.75	0.762693397	0.016470721	101.692453	103.2453274	1.595299407
	0.785986514		104.7982019		
1	0.99368054	0.03512613	99.36805404	96.88426156	3.6255765
	0.944004691		94.40046907		

## Bibliographie :

1. Haider, II, Tiwana F, Tahir SM. Impact of the COVID-19 Pandemic on Adult Mental Health. *Pakistan journal of medical sciences*. 2020;36(COVID19-S4):S90-S4.
2. Aidan V, Davido B, Mustafic H, Dinh A, Mansencal N, Fayssoil A. [Cardiovascular disorders in patients infected with 2019 novel coronavirus]. *Annales de cardiologie et d'angiologie*. 2021;70(2):106-15.
3. Ather A, Patel B, Ruparel NB, Diogenes A, Hargreaves KM. Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Implications for Clinical Dental Care. *Journal of endodontics*. 2020;46(5):584-95.
4. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *International journal of molecular medicine*. 2020;46(1):17-26.
5. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1712.
6. Elham AS, Azam K, Azam J, Mostafa L, Nasrin B, Marzieh N. Serum vitamin D, calcium, and zinc levels in patients with COVID-19. *Clinical nutrition ESPEN*. 2021;43:276-82.
7. toxicologique. F. Zinc et composés minéraux.: inrs; 2020. [Available from: [http://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX\\_75-4/FicheTox\\_75.pdf](http://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX_75-4/FicheTox_75.pdf)
8. Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *The Journal of nutrition*. 2000;130(5S Suppl):1374s-7s.
9. Pluhator MM, Thomson AB, Fedorak RNJcJoG. Clinical aspects of trace elements: Zinc in human nutrition–Zinc metabolism. 1995;9(6):327-32.
10. Prasad ASJTAjocn. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. 1991;53(2):403-12.
11. Goldenberg RL, Tamura T, Negggers Y, Copper RL, Johnston KE, DuBard MB, et al. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. 1995;274(6):463-8.
12. O'DELL BLJTAjocn. Effect of dietary components upon zinc availability: a review with original data. 1969;22(10):1315-22.
13. Tapiero H, Tew KDJB, Pharmacotherapy. Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. 2003;57(9):399-411.
14. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura NJPr. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. 2015;95(3):749-84.
15. Riccò M, Cattani S, Signorelli CJIjoom, health e. Zinc exposure for female workers in a galvanizing plant in Northern Italy. 2018;31(1):113-24.
16. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2013;4(2):176-90.
17. Ranasinghe P, Piger S, Galappatthy P, Katulanda P, Constantine GR. Zinc and diabetes mellitus: understanding molecular mechanisms and clinical implications. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 2015;23(1):44.
18. Warthon-Medina M, Moran V, Stammers A, Dillon S, Qualter P, Nissensohn M, et al. Zinc intake, status and indices of cognitive function in adults and children: a systematic review and meta-analysis. 2015;69(6):649-61.
19. Schisterman EF, Sjaarda LA, Clemons T, Carrell DT, Perkins NJ, Johnstone E, et al. Effect of Folic Acid and Zinc Supplementation in Men on Semen Quality and Live Birth Among Couples Undergoing Infertility Treatment: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;323(1):35-48.
20. Levenson CWJNr. Zinc: the new antidepressant? 2006;64(1):39-42.
21. Chabosseau P, Rutter GA. Zinc and diabetes. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2016;611:79-85.
22. Karabay EA, Cerman AAJTjoms. Serum zinc levels in seborrheic dermatitis: a case-control study. 2019;49(5):1503-8.
23. Himoto T, Masaki TJN. Associations between zinc deficiency and metabolic abnormalities in patients with chronic liver disease. 2018;10(1):88.
24. Brewer GJ. Penicillamine should not be used as initial therapy in Wilson's disease. 1999.
25. Wessels I, Maywald M, Rink LJN. Zinc as a gatekeeper of immune function. 2017;9(12):1286.
26. Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, Costarelli L, Giacconi R, Diaz LE, et al. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Dordrecht, Netherlands)*. 2013;35(3):839-60.
27. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The journal of physiological sciences : JPS*. 2018;68(1):19-31.

## LE ZINC ET LA COVID-19

28. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec PJAr. Zinc and its role in immunity and inflammation. 2015;14(4):277-85.
29. Issell BF, Macfadyen BV, Gum ET, Valdivieso M, Dudrick SJ, Bodey GPJC. Serum zinc levels in lung cancer patients. 1981;47(7):1845-8.
30. Diez M, Cerdà F, Arroyo M, Balibrea JJC. Use of the copper/zinc ratio in the diagnosis of lung cancer. 1989;63(4):726-30.
31. Antwi-Boasiako C, Dankwah GB, Aryee R, Hayfron-Benjamin C, Doku A, N'guessan BB, et al. Serum iron levels and copper-to-zinc ratio in sickle cell disease. 2019;55(5):180.
32. Bashir NAJAotp. Serum zinc and copper levels in sickle cell anaemia and  $\beta$ -thalassaemia in North Jordan. 1995;15(4):291-3.
33. Brown MA, Thom JV, Orth GL, Cova P, Juarez JJAoEHAIJ. Food poisoning involving zinc contamination. 1964;8(5):657-60.
34. Van Campen DRJTJon. Copper interference with the intestinal absorption of zinc-65 by rats. 1969;97(1):104-8.
35. Porter K, McMaster D, Elmes M, Love AJTL. Anaemia and low serum-copper during zinc therapy. 1977;310(8041):774.
36. Fumées de soudage 2017 [Available from: <https://www.inrs.fr/risques/fumees-soudage/ce-qu-il-faut-retenir.html>]
37. Gary JJAJCN. Zinc toxicity. 1990;51:225-7.
38. Smith SE, Lakson EJJoBC. Zinc toxicity hi rats. Antagonistic effects of copper and liver. 1946;163:29-38.
39. Vitamine C et zinc, références nutritionnelles. [Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/les-%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux#zinc>]
40. Valeurs référentielles de zinc: OMS; [Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38683/WHO\\_TRS\\_532\\_fre.pdf;jsessionid=41FF7EA8DB4006F90E8205FAC064C46F?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38683/WHO_TRS_532_fre.pdf;jsessionid=41FF7EA8DB4006F90E8205FAC064C46F?sequence=1)]
41. Chandra RKJJ. Excessive intake of zinc impairs immune responses. 1984;252(11):1443-6.
42. Zinc, Valeurs de référence 2013 [Available from: <http://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.eurofins-biominis.com/referentiel/liendoc/precis/ZINC.pdf&ved=2ahUKEwiC1dTxi77zAhV1B2MBHXBIBG0QFnoECAQQAQ&usq=-SNVlhZA189frn>]
43. Vallee BL, Gibson JG, 2nd. An improved dithizone method for the determination of small quantities of zinc in blood and tissue samples. The Journal of biological chemistry. 1948;176(1):435-43.
44. Gettler AO, Bastian R. Zinc in Human Tissues: Detection and Determination by Dithizone\*. American Journal of Clinical Pathology. 1947;17(3\_ts):244-9.
45. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. The Lancet Infectious Diseases. 2020;20(9):1014-5.
46. Iglesias-Julian E, Lopez-Veloso M, de-la-Torre-Ferrera N, Barraza-Vengoechea JC, Delgado-Lopez PD, Colazo-Burlato M, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. Journal of autoimmunity. 2020;115:102537.
47. Schultheiss C, Paschold L, Simnica D, Mohme M, Willscher E, von Wenserski L, et al. Next-Generation Sequencing of T and B Cell Receptor Repertoires from COVID-19 Patients Showed Signatures Associated with Severity of Disease. Immunity. 2020;53(2):442-55 e4.
48. De la Hoz-Restrepo F, Alvis-Zakzuk NJ, De la Hoz-Gomez JF, De la Hoz A, Gomez Del Corral L, Alvis-Guzman N. Is Colombia an example of successful containment of the 2020 COVID-19 pandemic? A critical analysis of the epidemiological data, March to July 2020. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2020;99:522-9.
49. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2020;94:44-8.
50. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. [Human coronaviruses]. Pathologie-biologie. 2009;57(2):149-60.
51. Bayat S, Delerue N. Rôle des accélérateurs de particules dans la lutte contre le SARS-CoV-2. Reflets de la physique. 2021(68):4-9.
52. Salinas S, Simonin Y. [Neurological damage linked to coronaviruses : SARS-CoV-2 and other human coronaviruses]. Medecine sciences : M/S. 2020;36(8-9):775-82.
53. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods in molecular biology. 2015;1282:1-23.



54. Tarik MA. Dosage des éléments traces dans le sang humain par valtempérométrie à dissolution anodique et/ ou cathodique.: Abou Bekr Belgaid Tlemcen; 2014.
55. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of pathology*. 2004;203(2):631-7.
56. Ortiz-Prado E, Simbana-Rivera K, Gomez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2020;98(1):115094.
57. Gagneur A, Dirson E, Audebert S, Vallet S, Quillien MC, Baron R, et al. [Vertical transmission of human coronavirus. Prospective pilot study]. *Pathologie-biologie*. 2007;55(10):525-30.
58. Placais L, Richier Q. [COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic]. *La Revue de medecine interne*. 2020;41(5):308-18.
59. MOHTAT G, HA HMJAMI. Dosage du Zinc Sanguin et Plasmatique chez les Sujets Iraniens par Spectrophotometrie d'Absorption Atomique. 1972:47-53.
60. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *International journal of biological sciences*. 2020;16(10):1686-97.
61. Caumes E. [Infection with SARS-CoV-2]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux Pratique*. 2020;2020(291):2-4.
62. Owji H, Negahdaripour M, Hajighahramani N. Immunotherapeutic approaches to curtail COVID-19. *International immunopharmacology*. 2020;88:106924.
63. Chekkal M, Deba T, Hadjali S, Lamara H, Oulaa H, Zouai K, et al. Prevention and treatment of COVID-19-associated hypercoagulability: Recommendations of the Algerian society of transfusion and hemobiology. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*. 2020;27(4):203-6.
64. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of infection and public health*. 2020;13(5):667-73.
65. Lellou S, Bouhadda M, Sahnoun L, Dali Youcef N, Bouatam S. Place des corticoïdes dans la prise en charge du COVID-19. À propos de 25 cas. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2021;13(1):141.
66. . *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*. 2021;205(7):662-3.
67. Blin A. [The development of a vaccine - a highly regulated process]. *Actualites pharmaceutiques*. 2021;60(606):45-8.
68. Guerriaud M. Le vaccin, un médicament devenu l'arme absolue promise contre la COVID-19 : une réglementation adaptée ? *Médecine & Droit*. 2021;2021(169):74-80.
69. Huynh VA, Janssen C, Beaumier L. [ARN COVID-19 COMIRNATY Vaccine desensitization in a case of PEG Severe Immediate Hypersensitivity]. *Revue francaise d'allergologie*. 2021.
70. Lefebvre M, Vignier N, Pitard B, Botelho-Nevers E, Wyplosz B, Cohen R, et al. COVID-19 vaccines: Frequently asked questions and updated answers. *Infectious diseases now*. 2021;51(4):319-33.
71. Chervenak FA, McCullough LB, Bornstein E, Johnson L, Katz A, McLeod-Sordjan R, et al. Professionally responsible coronavirus disease 2019 vaccination counseling of obstetrical and gynecologic patients. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;224(5):470-8.
72. Lacroix C, Salvo F, Gras-Champel V, Gautier S, Massy N, Valnet-Rabier MB, et al. French organization for the pharmacovigilance of COVID-19 vaccines: A major challenge. *Therapie*. 2021;76(4):297-303.
73. GÜNER R, HASANOĞLU İ, AKTAŞ F. COVID-19: Prevention and control measures in community. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020;50(SI-1):571-7.
74. Chilvers MA, McKean M, Rutman A, Myint BS, Silverman M, O'Callaghan C. The effects of coronavirus on human nasal ciliated respiratory epithelium. *The European respiratory journal*. 2001;18(6):965-70.
75. Woodworth BA, Zhang S, Tamashiro E, Bhargava G, Palmer JN, Cohen NA. Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium-dependent manner. *American journal of rhinology & allergy*. 2010;24(1):6-10.
76. Darma A, Athiyah AF, Ranuh RG, Merbawani W, Setyoningrum RA, Hidajat B, et al. Zinc Supplementation Effect on the Bronchial Cilia Length, the Number of Cilia, and the Number of Intact Bronchial Cell in Zinc Deficiency Rats. *The Indonesian Biomedical Journal*. 2020;12(1):78-84.
77. Roscioli E, Jersmann HP, Lester S, Badieli A, Fon A, Zalewski P, et al. Zinc deficiency as a codeterminant for airway epithelial barrier dysfunction in an ex vivo model of COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017;12:3503-10.

78. Wessels I, Pupke JT, von Trotha KT, Gombert A, Himmelsbach A, Fischer HJ, et al. Zinc supplementation ameliorates lung injury by reducing neutrophil recruitment and activity. *Thorax*. 2020;75(3):253-61.
79. Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annual review of nutrition*. 2004;24:277-98.
80. Novick SG, Godfrey JC, Pollack RL, Wilder HR. Zinc-induced suppression of inflammation in the respiratory tract, caused by infection with human rhinovirus and other irritants. *Medical hypotheses*. 1997;49(4):347-57.
81. Cao JW, Duan SY, Zhang HX, Chen Y, Guo M. Zinc Deficiency Promoted Fibrosis via ROS and TIMP/MMPs in the Myocardium of Mice. 2020;196(1):145-52.
82. Rosenkranz E, Metz CH, Maywald M, Hilgers RD, Weßels I, Senff T, et al. Zinc supplementation induces regulatory T cells by inhibition of Sirt-1 deacetylase in mixed lymphocyte cultures. *Molecular nutrition & food research*. 2016;60(3):661-71.
83. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circulation research*. 2016;118(8):1313-26.
84. Suara RO, Crowe JE, Jr. Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(3):783-90.
85. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. 2019;10(4):696-710.
86. Kümel G, Schrader S, Zentgraf H, Daus H, Brendel M. The mechanism of the antiherpetic activity of zinc sulphate. *The Journal of general virology*. 1990;71 ( Pt 12):2989-97.
87. Robinson JWC. Atomic absorption spectroscopy. 1960;32(8):17A-29A.
88. Girard MLJCCA. Problème du dosage du cuivre et du zinc par absorption atomique. 1968;20(2):243-60.
89. Guide de validation d'une méthode analytique.: ANSES; [Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/guide-de-validation-des-m%C3%A9thodes-danalyses-des-laboratoires-de-r%C3%A9f%C3%A9rence>].
90. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. 2020:343-9.
91. Razeghi Jahromi S, Moradi Tabriz H, Togha M, Ariyanfar S, Ghorbani Z, Naeeni S, et al. The correlation between serum selenium, zinc, and COVID-19 severity: an observational study. 2021;21(1):1-9.
92. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. 2008;122(1):1-18.
93. Andriollo-Sanchez M, Hininger-Favier I, Meunier N, Toti E, Zaccaria M, Brandolini-Bunlon M, et al. Zinc intake and status in middle-aged and older European subjects: the ZENITH study. 2005;59(2):S37-S41.
94. Stojšavljević A, Jagodić J, Vujotić L, Borković-Mitić S, Rašić-Milutinović Z, Jovanović D, et al. Reference values for trace essential elements in the whole blood and serum samples of the adult Serbian population: significance of selenium deficiency. 2020;27(2):1397-405.
95. Belbraouet S, Biaudet H, Tébi A, Chau N, Gray-Donald K, Debry GJJotACoN. Serum zinc and copper status in hospitalized vs. healthy elderly subjects. 2007;26(6):650-4.
96. Fokou É, Ponka R, Sielinou-Tchegnimba A, Ngu B, Tchouanguép FMJNcem. Alimentation et statut en deux micronutriments antioxydants (zinc et vitamine C) de quelques patients camerounais hypertendus. 2008;22(1):4-9.
97. Bartolin R, Bouvenot G, Arnaud C, Turzanski J, Gadroy P, Rey PJLRdmi. Cadmium sanguin et zinc plasmatique chez l'hypertendu: A propos de 76 observations. 1985;6(3):280-4.
98. Abdelaziz B. Zinc et profil immuno-inflammatoire chez les enfants et les adolescents diabétiques type 1.: Abou Bekr Belkaid Tlemcen; 2012.
99. Zargar A, Bashir M, Khan A, Masoodi S, Laway B, Wani A, et al. Copper, zinc and magnesium levels in fibrocalculous pancreatic diabetes. 2000;108(06):397-400.
100. Chausmer ABJJotACoN. Zinc, insulin and diabetes. 1998;17(2):109-15.
101. Chen M-D, Lin P-Y, Tsou C-T, Wang J-J, Lin W-HJBter. Selected metals status in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. 1995;50(2):119-24.
102. Chen M-D, Song Y-M, Lin P-YJH, Research M. Zinc effects on hyperglycemia and hypoleptinemia in streptozotocin-induced diabetic mice. 2000;32(03):107-9.
103. Klevay LMJAotNYAoS. Interactions of copper and zinc in cardiovascular disease. 1980;355(1):140-51.
104. Hooper PL, Visconti L, Garry PJ, Johnson GEJJ. Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. 1980;244(17):1960-1.
105. Berezne A, Bono W, Guillevin L, Mouthon L. [Diagnosis of lymphocytopenia]. *Presse medicale (Paris, France)* : 1983). 2006;35(5 Pt 2):895-902.

106. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a systemic review and meta-analysis. 2020;96:131-5.
107. Benkirane H, Heikel J, Laamiri F, Bouziani A, Lahmam H, Al-Jawaldeh A, et al. Étude des caractéristiques cliniques et biologiques des patients marocains COVID-19 avec et sans dysfonctionnement olfactif et/ou gustatif. 2021;35(1):37.
108. Amine MM, Driss B, Reda M, Fatima SJAJoHS. Profil hématologique des patients atteints de COVID 19 au niveau du CHU d'Oran en Algérie. 2021;3(2):22-9.
109. Touahri R, Laouedj I, Behbeh S, Ketfi AJRdMRA. Étude clinique, biologique et radiologique des patients COVID-19: expérience d'un service de pneumologie. 2021;13(1):114-5.
110. Palich R, Wakim Y, Itani O, Paccoud O, Boussouar S, Levy-Soussan M, et al. «Cent nuances de COVID»: étude descriptive monocentrique des infections à SARS-CoV-2 de 100 patients âgés de plus de 70 ans. 2020;50(6):S88-S9.
111. Cesbron A, Saussereau E, Mahieu L, Couland I, Guerbet M, Gouille J-PJJoat. Metallic profile of whole blood and plasma in a series of 106 healthy volunteers. 2013;37(7):401-5.

## Résumé

Le zinc est un élément nutritionnel essentiel, un cofacteur de nombreuses enzymes, et un immunomodulateur. Ses taux sanguins bas sont impliqués à la Covid-19; qui est une maladie virale causée par le SARS-CoV-2.

Pour évaluer cette association, une étude transversale comparative a été menée auprès de 32 patients atteints de la Covid-19, et 33 témoins sains.

Le dosage du zinc dans le sang total est fait par spectrophotométrie d'absorption atomique avec flamme.

La zincémie moyenne des patients hospitalisés est de  $3.45 \pm 2.2$  mg/L, alors que celle des témoins est de  $6.5 \pm 1.8$  mg/L, ce qui est traduit par une différence significative ( $p=0.000$ ). L'âge, le genre et les antécédents des patients n'ont pas influencé cette différence. Une lymphopénie était observée chez 56% des patients atteints de la Covid-19.

Concluant qu'il existe une association significative entre la zincémie et la Covid-19.

**Mots clés :** Coronavirus, COVID-19, SARS-Cov-2, taux de zinc, zinc, zincémie, comparaison, patients atteints de la Covid-19, témoins.

## Abstract

Zinc is one of the abundant nutritionally essential elements in the human body. It is found in all body tissues. It works as an immunomodulator.

Lower zinc levels has been shown related to coronavirus disease, whom pandemic has been spreading so fast in all over the world.

The aim of this study is to compare zinc blood levels in two populations; the Covid-19 patients and a group of control. In order to achieve this, a transversal comparative study was done.

Atomic absorption spectroscopy with flame was used to analyze zinc levels in whole blood.

There was a significant difference between both of the populations, with a significant decrease in zinc levels in Covid-19 patients ( $p = 0.000$ ). Also, there was no impact of variable factors such as age, gender and comorbidities, on the zinc levels. 56% of patients developed a lymphopenia.

Finally, the study data clearly shows a significant association of Covid-19 and zinc levels in blood.

**Key words:** Coronavirus, COVID-19, SARS-Cov-2, zinc levels, patients, control.

### ملخص:

يعتبر الزنك من المعادن الأساسية في الجسم، يعمل على تحفيز المناعة لكونه عنصر مساعد للعديد من الإنزيمات. وجد أن مستويات الزنك المنخفضة مرتبطة بكوفيد 19.

للتأكد من الفرضية السابقة، قمنا بدراسة متوسط مستوى الزنك لدى المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد مقارنة بمجموعة من الشواهد الأصحاء. استعمل جهاز قياس طيف الامتصاص الذري من أجل القيام بالتحليل.

تبين أن معدل الزنك في الدم لدى مجموعة المرضى يساوي  $2.2 \pm 3.45$  مغ/ل، و  $1.8 \pm 6.5$  مغ/ل بالنسبة لمجموعة الشواهد، وهو فرق إحصائي ملحوظ ( $p = 0.000$ ).

أخيراً، النتائج المتحصل عليها تؤكد وجود علاقة بين كوفيد 19 وعنصر الزنك في الدم.

**كلمات مفتاحية :** الزنك، كوفيد 19، فيروس كورونا، المرضى المصابين، الشواهد.