

**IMPORTANCE DU ZINC DANS LA DEFENSE ANTIVIRALE**

**Synthèse Bibliographique du Comité Scientifique LABORATOIRE NUTERGIA**

**Dr Claude LAGARDE, Dr es sciences Patricia BALARD, Dr Régis GROSDIDIER**

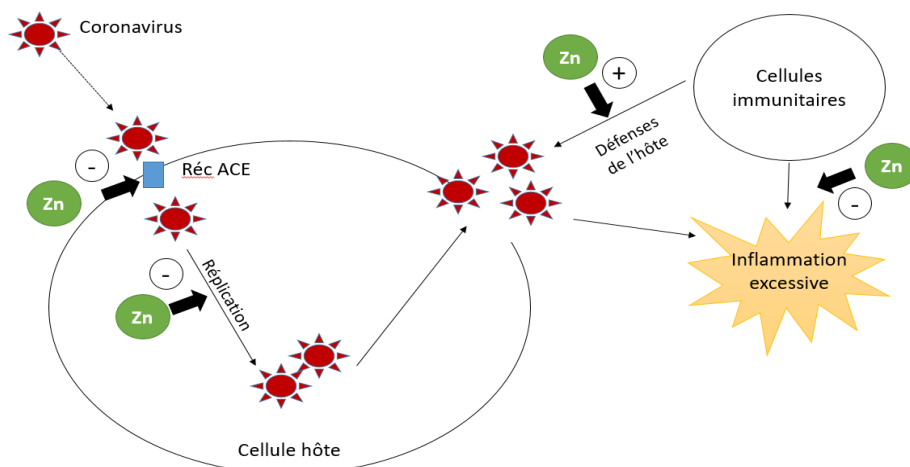


Schéma des hypothèses d'actions du zinc sur l'infection au coronavirus  
sur la base des éléments scientifiques mentionnés ci-dessous :

**Rappel sur le ZINC, un oligo-élément essentiel :**

Le zinc est un Elément Trace Essentiel (ETE) **crucial pour l'homéostasie de la fonction immunitaire.**

C'est l'oligo-élément, après le fer, le plus quantitativement important dans notre organisme.

Le zinc est le plus sensible au déficit, du fait des nombreuses interférences alimentaires [1].

En effet, l'organisme adapte son rendement d'absorption aux taux de zinc alimentaire.

98% du zinc est localisé au niveau intracellulaire. Il est présent dans plus de 200 métalloprotéines et métalloenzymes, ce qui lui confère de nombreux rôles physiologiques. Il intervient par exemple dans la fonction de la thymuline, hormone du thymus primordiale pour la fonction immune.

**Il n'y a pas de réserve notable en zinc ; un apport alimentaire régulier est important.**

**La carence en zinc est étonnamment courante, affectant jusqu'à un quart de la population des pays en développement.**

Il a par exemple été montré que 50% des personnes âgées vivant en institutions présentent des carences en zinc [2].

Les signes évocateurs de carence sont :

- Une **dysgueusie** puis **agueusie** car le zinc intervient dans la synthèse de la gustine, protéine indispensable à la perception du goût dans les bourgeons du goût.
- Une **anosmie**, perte de l'odorat [3] [4].

*Vous n'êtes probablement pas sans savoir que ces signes, seraient, selon certaines études, les 1<sup>er</sup> signes d'une infection par le coronavirus. Il est donc probable que la sur-sollicitation immunitaire entraîne une majoration des carences en zinc, engendrant ces symptômes chez certains sujets.*

## Zinc et défenses antivirales, état des lieux :

Le statut en zinc est un facteur critique qui peut influencer l'immunité antivirale. D'autant plus que les populations déficientes en zinc sont souvent les plus à risque d'infections virales, telles que le VIH ou le virus de l'hépatite C. **Une abondance de preuves s'est accumulée au cours des 50 dernières années pour démontrer l'activité antivirale du zinc** contre une grande variété de virus, et via de nombreux mécanismes. Il semblerait que la disponibilité des ions zinc joue un rôle important dans son efficacité antivirale.

### **Le rôle du zinc comme antiviral peut être résumé en 2 modes d'actions:**

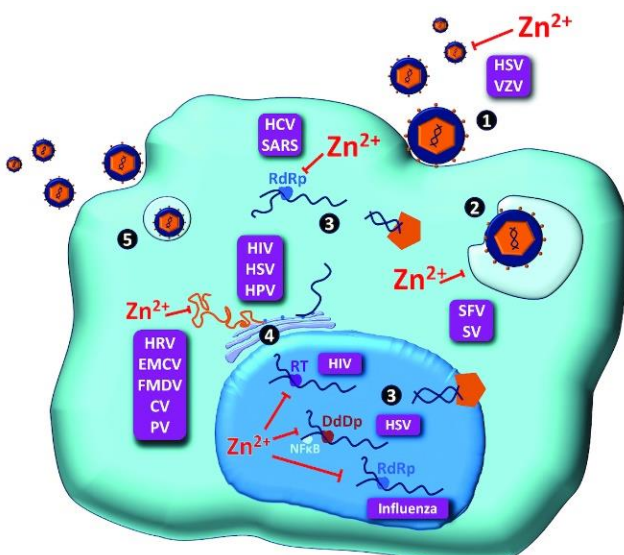
- Amélioration de la réponse antivirale et de l'immunité chez les patients qui présentaient une carence en zinc.
- Inhibition de la réplication virale et des symptômes liés à l'infection.

Les études cliniques utilisant une supplémentation en zinc se limitent principalement à l'infection au rhinovirus et sont souvent regroupées avec d'autres virus comme la grippe et les coronavirus.

La réplication in vitro du virus de la grippe est considérablement inhibée, probablement par inhibition de l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) due au zinc. De manière similaire, l'ARN polymérase du virus SRAS, syndrome respiratoire aigu sévère a été inhibée par le zinc.

De plus, il a été démontré que les sels de zinc inhibent le virus respiratoire syncytial. Les auteurs suggèrent que cet effet passerait par un mécanisme inhibiteur empêchant la fusion de la membrane virale à la membrane de la cellule hôte.

### **Les différentes étapes des cycles de réplication virale qui sont inhibées par le zinc :**



Des études in vitro ont démontré un certain nombre de mécanismes par lesquels le zinc interfère avec le cycle de réplication virale. Celles-ci incluent :

1. L'inactivation libre du virus,
2. L'inhibition du non-enrobage viral,
3. La transcription du génome viral
4. La traduction des protéines virales et le traitement des polyprotéines

Cependant, aucune étude à ce jour n'a démontré d'inhibition médiée par le zinc de l'assemblage du virus et / ou de la libération des particules.

CV, coronavirus; DdDp, ADN polymérase ADN-dépendante; EMCV, virus de l'encéphalomyocardite; FMDV, virus de la fièvre aphteuse; HCV, virus de l'hépatite C; VIH, virus de l'immunodéficience humaine; HPV, virus du papillome humain; VRC, rhinovirus humain; HSV, virus de l'herpès simplex; PV, polio virus; RdRp, ARN polymérase ARN dépendante; RT, transcriptase inverse; SRAS, coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère; SFV, virus de la forêt de Semliki; SV, virus sindbis; VZV, virus varicelle-zona; Zn, zinc.

<https://academic.oup.com/advances/article/10/4/696/5476413>

### **Liens entre statut en zinc, immunité et inflammation :**

Le statut en zinc est principalement déterminé par l'apport alimentaire en zinc.

Cependant, **des facteurs supplémentaires tels que la composition alimentaire, la consommation d'alcool et l'état pathologique peuvent réduire considérablement l'absorption et le stockage du zinc, ou augmenter l'excrétion de zinc.**

La biodisponibilité du zinc dépend de nombreux facteurs alimentaires, notamment des phytates présents dans les céréales et les légumineuses, du calcium et du fer qui diminuent son absorption. Le phytate alimentaire est un chélateur naturel des ions zinc présents dans le maïs, le riz et les céréales, il peut sévèrement limiter l'absorption du zinc. Par conséquent, les régimes alimentaires contenant des ratios élevés de phytates peuvent entraîner une carence en zinc, même avec un apport suffisant.

**Les personnes âgées sont également beaucoup plus sensibles à la carence en zinc**, ce qui augmente leur probabilité de contracter des infections virales potentiellement mortelles. Une supplémentation de zinc journalière durant un an chez les sujets âgés (de 55 à 87 ans) a démontré une réduction de l'incidence des infections et des marqueurs du stress oxydatif plasmatique.

La carence en zinc est courante parmi les infections chroniques telles que le VPH, le VHC et le VIH.

Un certain nombre d'études ont examiné les effets de la supplémentation en zinc sur l'immunité antivirale, l'inflammation et la réponse au traitement. Il a été décrit que la supplémentation en zinc peut améliorer la réponse au traitement du VHC et l'inflammation du foie causées par une infection chronique.

La supplémentation en zinc a été évaluée comme traitement d'appoint à l'administration d'antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH. Une étude a rapporté une réduction de 4 fois le taux d'insuffisance immunitaire, ainsi qu'une diminution de la diarrhée chez les patients traités au zinc par rapport aux témoins [5].

**Le zinc fonctionne comme un modulateur de la réponse immunitaire** grâce à sa disponibilité, qui est étroitement régulée par plusieurs transporteurs et régulateurs. Lorsque ce mécanisme est perturbé, la disponibilité du zinc est réduite, altérant la survie, la prolifération et la différenciation cellulaires des différents organes et systèmes, en particulier des cellules du système immunitaire.

**La carence en zinc affecte les cellules impliquées dans l'immunité innée et adaptative** au niveau de la survie, de la prolifération et de la maturation. **Alors qu'une carence aiguë en zinc entraîne une diminution de l'immunité innée et adaptative, une carence chronique augmente en plus l'inflammation. En effet, lors d'une carence chronique, la production de cytokines pro-inflammatoires augmente** [6].

L'augmentation de la concentration intracellulaire de  $Zn^{2+}$  avec des ionophores de zinc comme la pyrithione (PT) peut **entraver efficacement la réplication d'une variété de virus à ARN**. Il a été montré que la combinaison de Zn (2+) et ionophore à de faibles concentrations, inhibe in vitro la réplication du SRAS- coronavirus (SARS-CoV) et l'activité de l'ARN polymérase de ce virus [9]

***Une carence en zinc lors de l'infection par le coronavirus pourrait donc expliquer un déficit des défenses immunitaires couplé à une inflammation excessive.***

**Le zinc a une puissante activité antioxydante**, principalement en tant que composant de la superoxyde dismutase (SOD1, SOD3), catalysant la dismutation des radicaux anions superoxydes en peroxyde d'hydrogène et empêchant ainsi la génération d'autres radicaux libres toxiques et leurs dérivés, par exemple, les radicaux hydroxyle ou peroxydinitrite [7].

Les interférons lambda et gamma (IFNL, IFN- $\lambda$ ) sont des cytokines pro-inflammatoires importantes dans les infections virales aiguës et chroniques. **Le zinc est un inhibiteur de ces molécules pro-inflammatoires** [8]

Dans une revue très récente intitulée « Options thérapeutiques pour le traitement du nouveau coronavirus 2019: une approche fondée sur des preuves », le zinc apparaît comme une piste d'intérêt puisqu'il est mentionné que : « **Le zinc aurait un effet antiviral, et il inhibe l'activité de l'ARN polymérase CoV et entrave ainsi la réplication dans les expériences de culture cellulaire. Comme la tempête de cytokines est une caractéristique pathognomonique de COVID-19, l'inhibition de ces cytokines pro-inflammatoires peut s'avérer théoriquement utile** » [10]

- **Chloroquine et zinc :**

Une étude montre que les effets de la chloroquine sont médiés par l'entrée du zinc dans les cellules. Cette molécule agissant comme un ionophore à zinc, augmentant la biodisponibilité du zinc pour les cellules [11].

***Nous pouvons ainsi supposer que la chloroquine ne puisse pas exercer pleinement ses effets chez les sujets carencés en zinc ou dont le taux de zinc a brutalement chuté en lien avec une surconsommation par le système immunitaire.***

Cette hypothèse est soutenue par l'étude ci-dessous montrant que l'augmentation de la concentration intracellulaire de Zn (2+) avec des ionophores de zinc comme la pyrithione (PT) peut entraver efficacement la réplication d'une variété de virus à ARN, y compris le poliovirus et le virus de la grippe [12].

- **Zinc et angiotensine, une piste à étudier :**

**Le zinc est essentiel à l'activité catalytique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.**

Il a été montré aussi que l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) joue un rôle protecteur dans les syndromes de détresse respiratoire causés par la grippe.

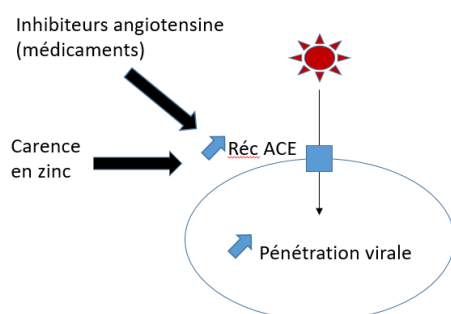
Les récepteurs à l'angiotensine 2 sont impliqués dans la pénétration cellulaire du coronavirus.

**Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'une carence chronique en zinc va probablement entraîner une surexpression des récepteurs à l'angiotensine, favorisant l'entrée cellulaire du coronavirus, utilisant ces récepteurs comme porte d'entrée cellulaire.**

Un tel mécanisme d'action a été suggéré par certains scientifiques à propos des inhibiteurs de l'enzyme de conversion puisque qu'il a été mentionné dans la revue *Nature* que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, sont à l'origine d'une augmentation de l'expression des récepteurs ACE2.

Ce mécanisme pouvant expliquer pourquoi les personnes souffrant d'hypertension et traitées sont plus à risque de développer une forme grave de la maladie. [13]

Hypothèse d'action du zinc sur les récepteurs ACE :



### **Populations à fort risque de carence en zinc :**

Consommation de médicaments affectant les taux de zinc : diurétiques, antagonistes calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, glucocorticoïdes, certaines pilules contraceptives [14, 15, 16].

Diabète : Les carences en zinc sont plus fréquentes chez les diabétiques, ce qui pourrait participer à leur plus grande susceptibilité aux infections [17].

Personnes âgées : Les personnes âgées présentent un risque plus important de carence en zinc en lien avec une moins bonne absorption.

Femmes enceintes : Par majoration des besoins, les femmes enceintes représentent également une population potentiellement plus susceptible aux carences en zinc.

***En conclusion, nous pensons important et urgent de prendre en compte les éléments scientifiques ci-dessus dans votre démarche et de proposer du zinc en soutien du système immunitaire.***

### **Bibliographie :**

- [1] SEVE M, FAVIER A. Métabolisme du zinc. Encyclopédie Médico-chirurgicale, 10-359-D-10, 2002, p19
- ROUSSEL AM, FERRY M. Stress oxydant et vieillissement. Nutrition clinique et métabolisme, 2002,16, 285-291
- [2] Richard MJ, Roussel AM. Micronutrients and ageing : Intakes and requirements. Proc Nutr Soc 1999;58:573-8
- [3] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715353>
- [4] Hiroyuki YANAGISAWA, Zinc Deficiency and Clinical Practice JMAJ 47(8): 359–364, 2004
- [5] <https://academic.oup.com/advances/article/10/4/696/5476413>
- [6] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462582>
- [7] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835436/>
- [8] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28513591>
- [9] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079686>
- [10] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7074432/>
- [11] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/>
- [12] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=hemert+coronavirus+zinc>
- [13] [https://francais.medscape.com/voirarticle/3605737#vp\\_2](https://francais.medscape.com/voirarticle/3605737#vp_2)
- [14] Joanna Suliburska et al, Nutrients 2018, 10, 1284; doi:10.3390
- [15] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279674>
- [16] Hiroyuki YANAGISAWA, Zinc Deficiency and Clinical Practice JMAJ 47(8): 359–364, 2004
- [17] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32030076>