



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 29

# L'INTERET DE L'UTILISATION DE LA VITAMINE C ET LE ZINC AU COURS DE LA PANDEMIE COVID-19

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2022*

**PAR**

**Madame Mouna YOUSSEF**

*Née le 29 Janvier 1997 à Casablanca*

*Pour l'Obtention du Diplôme de  
Docteur en Pharmacie*

**Mots Clés** : COVID-19; SARS-CoV-2; Vitamine C; Acide ascorbique; Zinc

Membres du Jury :

**Madame Sanae BOUHSAIN**

Professeur de Biochimie

**Monsieur Abdellah DAMI**

Professeur de Biochimie

**Monsieur Azlarab MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Anas JEAIDI**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Madame Souad BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

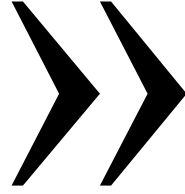
**Présidente**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

ω



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**  
**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**  
Mr. Mohamed KARRA

*\*Enseignant militaire*

## 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie - Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)  
Chimie thérapeutique

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

*\*Enseignant militaire*

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

*\*Enseignant militaire*

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique

*\*Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie

*\*Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

*\*Enseignant militaire*



Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
 Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
 Pr. BENCHEBBA Driss \*

Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie- Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Traumatologie-orthopédie

*\*Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr.AHID Samir  
Pr.AIT EL CADI Mina  
Pr.AMRANI HANCHI Laila  
Pr.AMOR Mourad  
Pr.AWAB Almahdi  
Pr.BELAYACHI Jihane  
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr.BENCHEKROUN Laila  
Pr.BENKIRANE Souad  
Pr.BENSGHIR Mustapha \*  
Pr.BENYAHIA Mohammed \*  
Pr.BOUATIA Mustapha  
Pr.BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr.CHAIB Ali \*  
Pr.DENDANE Tarek  
Pr.DINI Nouzha \*  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr.ELFATEMI NIZARE  
Pr.EL GUERROUJ Hasnae  
Pr.EL HARTI Jaouad  
Pr.EL JAOUDI Rachid \*  
Pr.EL KABABRI Maria  
Pr.EL KHANNOUSSI Basma  
Pr.EL KHLOUFI Samir  
Pr.EL KORAICHI Alae  
Pr.EN-NOUALI Hassane \*  
Pr.ERRGUIG Laila  
Pr.FIKRI Meryem  
Pr.GHFIR Imade  
Pr.IMANE Zineb  
Pr.IRAQI Hind  
Pr.KABBAJ Hakima  
Pr.KADIRI Mohamed \*  
Pr.LATIB Rachida  
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr.MEDDAH Bouchra  
Pr.MELHAOUI Adyl  
Pr.MRABTI Hind  
Pr.NEJJARI Rachid  
Pr.OUBEJJA Houda  
Pr.OUKABLI Mohamed \*  
Pr.RAHALI Younes  
Pr.RATBI Ilham  
Pr.RAHMANI Mounia  
Pr.REDA Karim \*

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie

*\*Enseignant militaire*

Pr.REGRAGUI Wafa  
Pr.RKAIN Hanan  
Pr.ROSTOM Samira  
Pr.ROUAS Lamiaa  
Pr.ROUIBAA Fedoua \*  
Pr SALIHOUN Mouna  
Pr.SAYAH Rochde  
Pr.SEDDIK Hassan \*  
Pr.ZERHOUNI Hicham  
Pr.ZINE Ali \*

Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

#### **Mai 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

#### **Mars 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr.BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr.BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Gynécologie-Obstétrique

#### **Décembre 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **Aout 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

*\*Enseignant militaire*

## **PROFESSEURS AGREGES :**

### **Janvier 2016**

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

### **Juin 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

### **Mai 2018**

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

### **Novembre 2018**

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **Novembre 2019**

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

*\*Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

*\*Enseignant militaire*

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <a href="#"><u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u></a>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 09/04/2021*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

*\*Enseignant militaire*



*Dédicaces*

اللهم لك الحمد حتى ترضى، ولك الحمد إذا رضيت،  
ولك الحمد بعد الرضا، اللهم لك الحمد حمداً كثيراً طيباً مباركاً فيه يا رب.

لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم سلطانك

وأشهد أن لا إله إلا الله وحده لا شريك له ،

وأشهد أن محمدا عبده ورسوله المبعوث هدى للعالمين

وحجة على العباد أجمعين صلى الله عليه

وعلى آله وأصحابه ومن تبعهم بإحسان إلى يوم الدين

لك الحمد يا ربي على كل ما أنا عليه اليوم لك علي الفضل الأول

و الأخير. أنرت طريقي و وهبتني القوة على إكمال المسير،

فلك الحمد ولك الشكر

[ وَمَا تَوْفِيقِي إِلَّا بِاللَّهِ ۖ عَلَيْهِ تَوَكَّلْتُ وَإِلَيْهِ أُنِيبُ ]

هود من الآية:88



*A ma très chère mère*

*A la plus douce et la plus belle maman.*

*A la femme qui m'a tout donné sans compter.*

*Quoi que je dise, quoi que je fasse, je ne saurai point  
te remercier comme il se doit. Ta présence, tes encouragements, tes  
prières et ton soutien ont été une source de force  
pour moi durant toutes mes années d'étude.*

*Tu es ma source de joie, de bonheur et de vie.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui, et je ne t'en remercierai  
jamais assez*

*Je te dédie cette thèse comme le fruit de ton dévouement  
infini et de tes sacrifices.*

*Puisse Dieu, tout puissant te garder et te procurer santé  
et longue vie.*

*Je t'aime maman, mon bonheur de tous les jours.*

*A mon très cher père*

*Je dédie ce travail à la personne qui m'a accompagnée  
lors de mon premier jour à l'université pour m'encourager  
à réussir mon examen d'entrée.*

*Papa, tu m'as donné une si belle vie, pleine d'amour  
et d'attention.*

*Je souhaite être un jour digne de ton nom, de ta confiance,  
de ton éducation et des hautes valeurs que tu m'as inculquée.*

*Tu m'as appris que la science sans éthique, sans humanité  
et sans principes ne vaut rien.*

*En ce jour mémorable, j'espère avoir été à la hauteur  
de vos aspirations.*

*Je suis si fière d'être ta fille, et si déterminée de te rendre un jour  
fier de moi. Tu es ma force et mon bonheur.*

*Ta satisfaction restera toujours mon but.*

*Puisse Dieu t'en récompenser, te garder en bonne santé et te procurer  
une longue vie.*

*Je t'aime papa, tellement.*

*A mon très cher frère Hamza*

*Tu es mon frère mon ami et mon trésor.*

*Aucun mot ne peut exprimer la profondeur de mes sentiments,  
la haute estime, le respect et la grande affection  
que j'ai envers toi.*

*Tu m'as toujours soutenu à ta manière unique.*

*Je suis fière de l'homme que tu deviens, sache  
que je serai toujours à tes côtés.*

*Qu'Allah préserve notre amour et notre union  
et t'accorde une vie pleine de bonheur, de santé et de succès.*

*A la mémoire de mes grands parents paternels*

*Puissent vos âmes reposent en paix,  
Que Dieu, le Saint Miséricordieux, réserve vos âmes  
dans son éternel paradis.*

*A mes grands parents maternels :*

*Que ce modeste travail soit le fruit des souhaits que vous avez toujours  
exprimés dans vos prières. Je suis certaine que vous êtes fiers de moi  
aujourd'hui.*

*Qu'Allah Tout-Puissant vous préserve  
et vous accorde santé, bonheur et prospérité.*

*A tous les membres de la famille YOUSSEF  
et MOUSTAOUI, petits et grands*

*J'ai de la chance de vous avoir à mes côtés,  
et je vous souhaite plein de bonheur et de prospérité.  
Veuillez trouver dans ce modeste travail le témoignage de mon  
affection, de mon amour, de ma gratitude  
et de mon grand attachement.*

*A ma meilleure amie Safae*

*Tu es ma sœur, ma meilleure et ma plus fidèle amie.*

*Tu es la personne avec qui je peux parler de tout et de rien,  
la personne qui m'écoute et sans me juger.*

*Tu as rendu mes années d'études supérieures inoubliables  
et remplies de souvenirs, tu as été la meilleure colocataire  
qu'on puisse souhaiter.*

*Je n'oublierai jamais les moments que nous avons partagés ensemble,  
les longues et interminables journées de révision, nos peurs,  
nos joies et nos fous rires...*

*Ces quelques mots de remerciement sincère, je te les dédie  
pour t'exprimer ma profonde gratitude pleine d'affection.*

*Qu'Allah te bénisse, ainsi que ta famille.*

*Que notre amitié soit éternelle.*

*A ma très chère amie Chaimaa*

*Mon amie d'enfance.*

*Depuis toutes petites, depuis l'école primaire tu étais toujours à mes côtés, prête à m'écouter, à m'encourager et surtout à me conseiller*

*Je suis vraiment chanceuse et heureuse de t'avoir dans ma vie.*

*Qu'Allah te protège et t'accorde santé, bonheur et succès dans ta vie.*

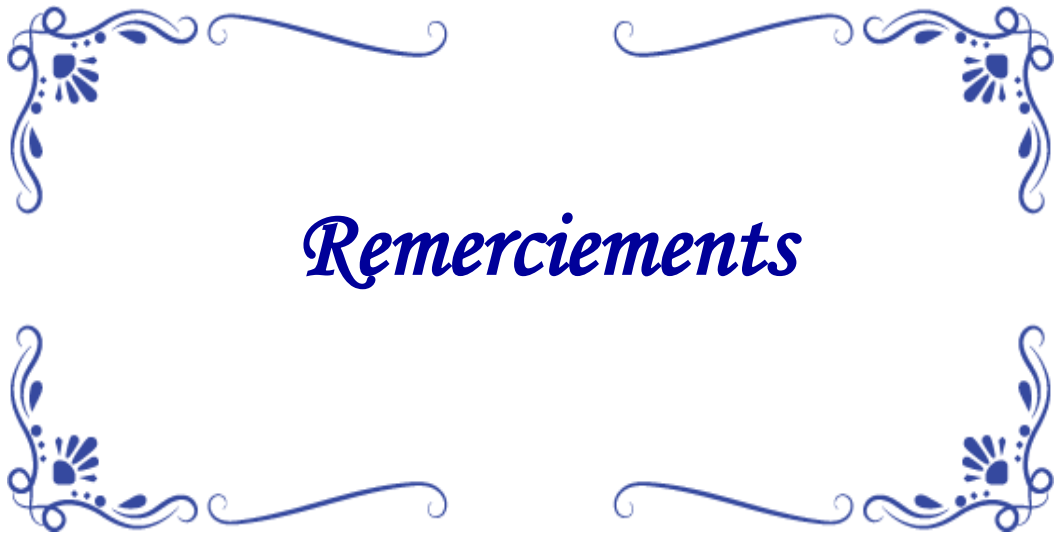
*A Toutes mes amies et collègues*

*Youssra, Sanaa, Imane, Soukaina, Rim, Soukaina,*

*Fatima zahra*

*J'ai la chance d'avoir des amies aussi adorables à mes côtés.*

*Merci pour tous les bons moments passés ensemble, merci pour vos encouragements et votre sympathie. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance pour votre soutien et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de santé.*



*Remerciements*

*A Notre maitre et président de thèse*

*Madame Sanae BOUHSAIN*

*Professeur de Biochimie*

*Vous nous avez accordé un grand honneur et un grand privilège en acceptant de présider le jury de ma thèse.*

*Par ces quelques lignes, nous tenons à vous exprimer notre admiration pour votre compétence, votre rigueur ainsi que votre bienveillance, votre empathie et votre dynamisme, qui resteront pour nous le meilleur exemple.*

*Cher Maître, qu'il nous soit permis de vous exprimer notre grand respect et notre profonde gratitude.*



*A Notre maitre et rapporteur de thèse  
Monsieur le professeur DAMI Abdellah  
Professeur de biochimie*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec  
lesquelles vous nous avez accueillis. Nous avons eu un immense plaisir à  
travailler sous votre direction bienveillante.*

*Nous admirons vos relations humaines et votre grande conscience  
professionnelle qui serviront d'exemple pour toute notre vie.*

*Cher Maître, veuillez accepter nos sincères remerciements, notre  
appréciation et notre reconnaissance.*

*A Notre maitre et juge de thèse  
Monsieur Azlarab MASRAR  
Professeur d'Hématologie Biologique*

*Votre présence parmi notre jury de thèse nous fait  
un grand honneur.*

*Vous avez toujours été admiré pour votre compétence,  
votre modestie et vos qualités humaines et professionnelles.*

*Nous tenons à vous remercier pour le temps que vous nous avez  
consacré et pour votre présence au sein de notre jury.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Monsieur Anas JEALDI*

*Professeur d'Hématologie Biologique*

*Nous vous remercions très sincèrement  
de nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.*

*Nous avons été toujours impressionnés  
par vos qualités humaines et professionnelles.  
Veuillez accepter, cher maître, notre affection  
et notre éternelle gratitude.*

*A Notre maitre et juge de thèse  
Madame Souad BENKIRANE  
Professeur d'Hématologie Biologique*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.  
Votre amabilité et votre modestie sont à l'origine de mon admiration.  
Nous tenons à vous remercier pour le temps que vous nous avez  
consacré et pour votre présence au sein de notre jury.*

*A*

*Amadou SEIBOU BARKIRE*

*Je tiens à vous exprimer mes plus sincères remerciements pour votre aide apporté. Que ce travail soit le témoignage de ma profonde reconnaissance.*



*Liste des abréviations*

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AA</b>	: Acide ascorbique
<b>ACE2</b>	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
<b>ADHA</b>	: Acide déhydroascorbique
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>Anses</b>	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	: Acide ribonucléique messenger
<b>ASC</b>	: Ascorbate
<b>ATB</b>	: Aspiration trachéo-bronchique
<b>BNM</b>	: Besoin nutritionnel moyen
<b>CCDC</b>	: Chinese Center for Disease Control and Prevention
<b>COVID-19</b>	: Coronavirus Disease 2019
<b>COX2</b>	: Cyclooxygénase-2
<b>CPAP</b>	: Pression positive continue des voies respiratoires
<b>CPK</b>	: Créatine phosphokinase
<b>CQ</b>	: Chloroquine
<b>CRP</b>	: Protéine C-réactive
<b>Cu</b>	: Cuivre
<b>DD</b>	: D-dimères

<b>DHA</b>	: Déhydroascorbate
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>EP</b>	: Embolie pulmonaire
<b>ERO</b>	: Espèces réactives de l'oxygène
<b>ESC</b>	: European Society of Cardiology
<b>Fe</b>	: Fer
<b>FiO2</b>	: Fraction inspirée en oxygène
<b>G6PD</b>	: Glucose-6-phosphate déshydrogénase
<b>GLUT</b>	: Glucose transporter
<b>HBPM</b>	: Héparine de bas poids moléculaire
<b>HCoV</b>	: Coronavirus humains
<b>HCQ</b>	: Hydroxychloroquine
<b>HDIVC</b>	: High-dose Intravenous Vitamin C
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>ICAM-1</b>	: Molécule d'adhésion intercellulaire 1
<b>IDSA</b>	: Infectious Diseases Society of America
<b>IFN</b>	: Interféron
<b>IKK</b>	: IκB kinase
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>iNOS</b>	: Oxyde nitrique synthase inductible
<b>IRA</b>	: Insuffisance rénale aiguë
<b>IV</b>	: Injection intraveineuse
<b>JAK</b>	: Janus kinase
<b>JHU</b>	Johns Hopkins University
<b>LBA</b>	: Lavage broncho-alvéolaire



<b>MERS</b>	: Middle East respiratory syndrome
<b>MERS-CoV</b>	: Middle East respiratory syndrome coronavirus
<b>MOD</b>	: Dysfonctionnement d'organes multiples
<b>MODS</b>	: Syndromes de dysfonctionnement d'organes multiples
<b>MT</b>	: Métallothionéines
<b>MTEV</b>	: Maladie thrombo-embolique veineuse
<b>NADPH</b>	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
<b>nCOV</b>	: Novel Coronavirus
<b>NET</b>	: Neutrophil extracellular traps
<b>NF-κB</b>	: Nuclear factor-kappa B
<b>NK</b>	: Natural Killers
<b>NKT</b>	: Natural Killer T
<b>NO</b>	: Oxyde nitrique
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la Santé
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Pression partielle de l'oxygène
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>PEP</b>	: Pression expiratoire positive
<b>RBD</b>	: Receptor binding domain
<b>RdRp</b>	: ARN polymérase ARN-dépendante
<b>ROS</b>	: Reactive oxygen species
<b>RTC</b>	: Complexe de réplication et de transcription
<b>RT-PCR</b>	: Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction
<b><i>S. pneumoniae</i></b>	: Streptococcus pneumoniae
<b>SARS-CoV 2</b>	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<b>SDRA</b>	: Syndrome de détresse respiratoire aigu

<b>SpO2</b>	: Saturation en oxygène sanguine
<b>STAT</b>	: Signal transducer and activator of transcription
<b>SVCT</b>	: Sodium vitamin C transporter
<b>TMPRSS2</b>	: Transmembrane protease serine 2
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	: Facteur de nécrose tumorale $\alpha$
<b>TVP</b>	: Thrombose veineuse profonde
<b>USI</b>	: Unités de soins intensifs
<b>VCAM-1</b>	: Protéine d'adhésion cellulaire vasculaire 1
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>VNI</b>	: Ventilation non invasive
<b>Zn</b>	: ZINC
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>HRCT</b>	: Tomodensitométrie à haute résolution



## *Liste des illustrations*



## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> - Schéma illustrant la transmission des coronavirus du SRAS, du MERS et de la COVID-19 .....	10
<b>Figure 2</b> - Modélisation du virus SARS-CoV-2.....	11
<b>Figure 3</b> - Cycle de réplication du SARS-CoV-2.....	17
<b>Figure 4</b> - Test Immunochromatographique de la COVID-19 sur bandelette de nitrocellulose .....	30
<b>Figure 5</b> - L'ionisation de l'acide L-ascorbique en anion ascorbate.....	39
<b>Figure 6</b> - Oxydation de l'anion ascorbate .....	39

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1-</b> Bulletin COVID-19 Quotidien 13 Janvier 2021 Maroc .....	7
<b>Tableau 2</b> - Modalités de prélèvement et de conservation des échantillons pour le diagnostic virologique d'un cas suspect de covid-19 [54].....	27
<b>Tableau 3</b> - Teneur de quelques aliments en vitamine C (mg/100 g) [61]. .....	42
<b>Tableau 4</b> - La mise à jour du protocole thérapeutique national 4 août 2021 ...	78



# *Sommaire*



# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>I. GENERALITES SUR LA COVID-19</b> .....	5
A. EPIDEMIOLOGIE .....	5
B. ASPECT VIROLOGIQUE .....	7
1. Données générales sur les coronavirus .....	7
2. Le virus SARS-CoV-2 .....	9
3. Evolution génétique au cours de la pandémie.....	12
C. LA TRANSMISSION .....	13
1. Le mode de transmission.....	13
a) Transmission par contact et gouttelettes .....	13
b) Transmission par des surfaces infectées .....	13
c) Autres modes de transmission.....	14
2. La contagiosité .....	15
D. LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SARS-CoV-2 .....	15
1. Cycle de réplication.....	15
2. La réaction immunitaire .....	18
E. CLINIQUE.....	19
1. Évolution de l'atteinte clinique .....	19
2. Les manifestations cliniques .....	19
a) Manifestations respiratoires .....	20
b) Manifestations cardiaques .....	23
c) Autres manifestations.....	24
F. DIAGNOSTIC .....	26
1. Phase pré-analytique .....	26

a)	Prélèvement .....	26
b)	Modalités de conservation et de transport.....	27
2.	Phase analytique.....	28
a)	Tests moléculaires .....	28
(1)	RT-PCR.....	28
(2)	Amplification de l'acide nucléique isotherme .....	29
b)	Tests immunologiques.....	29
(1)	Tests sérologiques .....	29
(2)	Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2	31
c)	Diagnostic radiologique .....	31
(1)	Radiographie pulmonaire .....	31
(2)	Tomodensitométrie (TDM) thoracique.....	32
(3)	Échographie pulmonaire .....	32
G.	PREVENTION.....	32
<b>II.</b>	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>36</b>
A.	PLACE DE LA VITAMINE C ET LE ZINC DANS LE TRAITEMENT DE LA COVID-19	37
1.	Vitamine C .....	37
a)	Généralités sur la vitamine C .....	37
(1)	Définition .....	37
(2)	Propriétés physicochimiques.....	38
(3)	Métabolisme .....	40
(4)	Sources .....	41
(5)	Hypo et hypervitaminose C.....	43



(6) Fonctions biochimiques et rôles physiologiques .....	46
b) La vitamine C et SARS-COV-2.....	50
(1) La vitamine C et le rhume .....	50
(2) La vitamine C et l'immunité .....	51
(3) La vitamine C et le stress oxydatif.....	52
(4) La vitamine C et le choc septique .....	55
2. Zinc.....	56
a) Généralités sur le Zinc .....	56
(1) Définition .....	56
(2) Propriétés physicochimiques.....	56
(3) Métabolisme .....	56
(4) Sources .....	57
(5) Hypo et hyperzincémie .....	59
(6) Fonctions biochimiques et rôles physiologiques .....	61
b) Le zinc et SARS-COV-2.....	65
(1) Le zinc et l'entrée du virus .....	65
(2) Le zinc et la réplication virale.....	66
(3) Le zinc et la réponse immunitaire .....	67
<b>B. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX .....</b>	<b>71</b>
1. Thérapies antivirales .....	71
a) Chloroquine (CQ) et hydroxychloroquine (HCQ).....	71
b) Remdesivir .....	72
c) Autres traitements antiviraux .....	73
2. Thérapie antibactérienne .....	74
a) Azithromycine.....	74
3. Immunomodulateurs.....	75

a) Corticostéroïdes.....	75
b) Tocilizumab.....	75
4. Anticoagulants.....	76
5. Oxygénothérapie et ventilation mécanique.....	77
6. Protocole national thérapeutique COVID-19.....	77
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>79</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>81</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>85</b>



La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) représente le plus grand défi de santé actuel pour la société.

La pandémie de COVID-19 a créé une crise sanitaire mondiale inimaginable et sans précédent. Depuis l'apparition de la COVID-19, des millions de dollars ont été dépensés et les hospitalisations ont explosé avec une hausse de la morbidité et de la mortalité. Tout cela a conduit à une catastrophe économique mondiale.

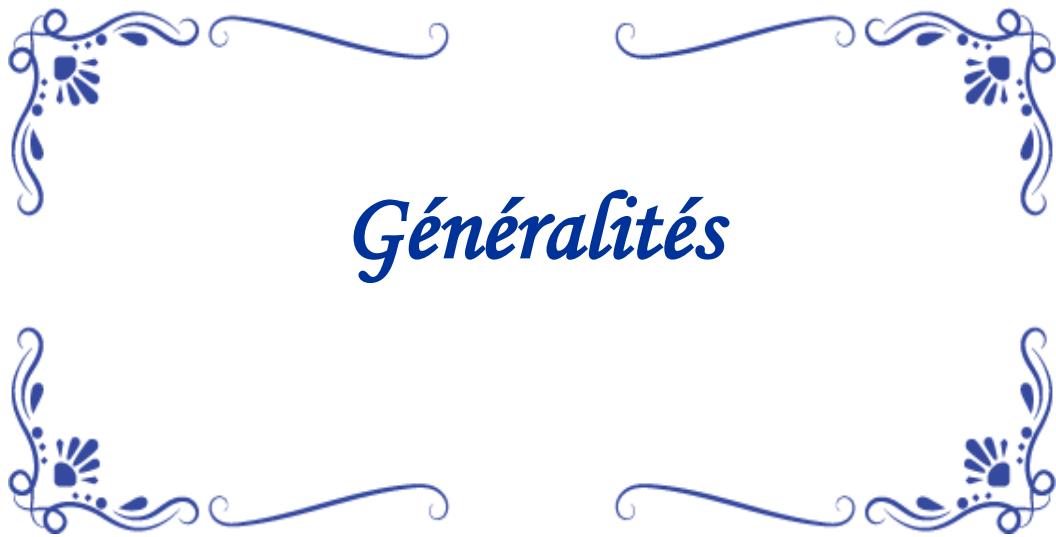
Dans un effort désespéré pour contenir les conséquences catastrophiques de la COVID-19, plusieurs traitements et vaccins sont actuellement testés, essayés et administrés avec plus ou moins de succès. Mais jusqu'à présent, il n'existe aucun médicament préventif ou curatif efficace et éprouvé contre la COVID-19. Par conséquent, un bon système immunitaire est considéré comme l'une des mesures importantes pour prévenir la morbidité et la mortalité liées à ce virus.

Plusieurs vitamines et oligo-éléments ont été considérés comme essentiels pour le système immunitaire, parmi lesquels on trouve la vitamine C et le zinc, qui font partie des traitements les plus prescrits et utilisés chez les patients atteints de COVID-19 en raison de leurs propriétés de renforcement du système immunitaire et de leurs effets antiviraux possibles.

De ce constat, il nous a semblé intéressant de bien comprendre les rôles et les mécanismes d'action de la vitamine C et du zinc afin de savoir dans quelle mesure ils pourraient s'avérer cruciaux dans la prévention et le traitement des patients atteints de COVID-19.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés en premier lieu à décrire brièvement le virus SARS-CoV-2 et ces caractéristiques. Par la suite, un résumé des caractéristiques pharmacologiques de la vitamine C et le zinc sera présenté. Enfin, ce travail soulignera l'intérêt de ces derniers contre le SARS-CoV-2.

Comme pour toute recherche bibliographique, cette synthèse est basée sur les connaissances disponibles au moment de la publication. Elle peut évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données scientifiques, ainsi que de l'évolution de la pandémie.



# I. GENERALITES SUR LA COVID-19

## A. Epidémiologie

Le 31 décembre 2019, plusieurs cas de pneumonie d'étiologie inconnue ont été signalés à Wuhan (région du Hubei), en Chine. La plupart des patients travaillaient ou vivaient autour du marché d'animaux vivants dans la ville [1].

Le 9 janvier 2020, un nouveau coronavirus a été identifié par le Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies à partir de l'échantillon de prélèvement de gorge d'un patient, et a ensuite été nommé 2019-nCoV (2019 Novel Coronavirus) par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), puis le 11 février 2020 officiellement désigné par l'OMS **SARS-CoV-2, responsable de la maladie Covid-19 (Coronavirus disease) [1].**

- L'importation de cas de Covid-19 depuis la Chine dans d'autres pays a été signalée dès le mois de janvier 2020. Tous les continents ont été progressivement touchés, ce qui a conduit l'OMS à déclarer une urgence de santé publique internationale le 30 janvier 2020, puis la **pandémie** de Covid-19 le 11 mars 2020 [2].
- L'Europe et le continent américain ont été particulièrement touchés et comptabilisaient à eux deux près de 80% de la totalité des cas de Covid-19 rapportés dans le monde en date du 28 juin 2020 [3].

Le 02 mars 2020, le Maroc a enregistré son premier cas confirmé de COVID-19 après un résultat positif pour le SARS-CoV-2 : un homme de 39 ans, originaire et résidant à Casablanca, qui a voyagé à Bruxelles il y a 15 jours, puis à Bergame, en Italie, le 17 février 2020 [4].

Début novembre, les premières données d'efficacité des vaccins ARN messager (ARNm) de Pfizer-BioNTech puis de Moderna ont été publiées, suivies d'un dépôt rapide des demandes d'autorisation de mise sur le marché le 1er décembre 2020 et de la première autorisation en Angleterre le 2 décembre 2020 [5].

Le 31 décembre 2020, l'OMS a approuvé le vaccin COVID-19 à ARNm de Pfizer/BioNTech (BNT162b2) dans le cadre de la procédure pour les situations d'urgence. Il s'agit du premier vaccin validé par l'OMS selon cette procédure depuis le début de la pandémie.

Au moment de la rédaction de cette thèse (14/01/2021) les statistiques de JHU CSSE COVID-19 Data montrent :

- 92 888 367 cas confirmés dans le monde
- 24 467 289 cas actifs (+135 927 nouveaux cas)
- 1 989 349 décès (+3 737 nouveaux décès)
- 66 431 729 Guérisons (+ 139,980 nouvelles Guérisons)

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a signalé que les cinq pays ayant le plus grand nombre de cas dans cette semaine étaient [6] :

- les États-Unis d'Amérique (avec 1 786 773 cas, soit une augmentation de 35%)
- le Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord (417 620 cas, une augmentation de 22%)
- le Brésil (313130 cas, une augmentation de 24%)



- la Fédération de Russie (165167 cas, la baisse de la semaine dernière avec une baisse de 12%)
- l'Allemagne (142 861 cas, annulant la semaine dernière diminution avec une augmentation de 15%) .

Le Ministère de la Santé a indiqué dans son bulletin quotidien des résultats de la surveillance épidémiologique de Covid-19 au Maroc :

- Taux de létalité 1,7%
- Taux de guérison 94,3%

	Cumul des cas	Nouveaux cas
<b>Cas confirmés</b>	455 055	1266
<b>Décès</b>	7 810	26
<b>Guéris</b>	429 278	1927
<b>Cas actifs</b>	<b>17 967</b>	

**Tableau 1-** Bulletin COVID-19 Quotidien 13 Janvier 2021 Maroc

## **B.Aspect virologique**

### **1. Données générales sur les coronavirus**

Les coronavirus appartiennent à la sous-famille des *Orthocoronavirinae*, au sein de la famille des *Coronaviridae*, de l'ordre des *Nidovirales* et du royaume des *Riboviria*. Ces virus sont principalement présents chez les oiseaux et les mammifères.

Il existe quatre sous-familles, à savoir les alpha-, bêta-, gamma- et delta-coronavirus. Alors que les alpha- et bêta-coronavirus proviennent apparemment de mammifères, en particulier de chauves-souris, les gamma- et delta-virus proviennent de porcs et d'oiseaux[7]. Parmi les sous-types de coronavirus qui peuvent infecter l'homme, les bêta-coronavirus peuvent provoquer des maladies graves et des décès, tandis que les alpha-coronavirus provoquent des infections asymptomatiques ou légèrement symptomatiques. Le SARS-CoV-2 appartient à la lignée B des bêta-coronavirus et est étroitement apparenté au virus SARS-CoV [7].

Les coronavirus sont des virus sphériques, d'une taille d'environ 100 nm, enveloppés d'une bicouche lipidique dans laquelle sont ancrées différentes protéines. L'ARN génomique des coronavirus, comme l'ADN génomique du noyau de nos cellules, contient l'information génétique nécessaire à la création de nouveaux virus.

Ils se distinguent par le fait qu'ils possèdent le plus long génome à ARN parmi les virus à ARN, composé de 27 000 à 32 000 bases (100 000 fois plus petit que le génome humain) [7]. Leur ARN simple brin code une volumineuse ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) et plusieurs protéines structurales dont une glycoprotéine de surface (S pour Spike protein) responsable de l'aspect en couronne du virus en microscopie électronique et permettant la liaison à un récepteur de l'hôte [8].

Avant le présent épisode, deux coronavirus humains ont provoqué des épidémies majeures au début du XXIème siècle. Il s'agit du SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) et du MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus) [8] :

• Le SARS, dû à un un bêtacoronavirus du sous-genre *Sarbecovirus*, également connu sous le nom de «pneumonie atypique», a été la première pandémie bien documentée causée par le HCoV dans l'histoire humaine et l'agent étiologique est le SRAS-CoV. Le premier cas de SRAS remonte à la fin de 2002 dans la province du Guangdong en Chine ayant touché une trentaine de pays, avec une mortalité proche de 10%. L'épidémie a été contrôlée mi-2003 après un strict confinement des patients. [9,8].

• Le MERS-CoV, un bêtacoronavirus du sous-genre *Merbecovirus*, a été isolé pour la première fois en 2012 dans le poumon d'un patient de 60 ans qui a développé une pneumonie aiguë et une insuffisance rénale en Arabie saoudite [9]. La transmission interhumaine est peu efficace mais les infections respiratoires émergentes ont un taux de mortalité élevé (plus de 30 %). Ce virus circule à bas bruit avec une recrudescence saisonnière [8].

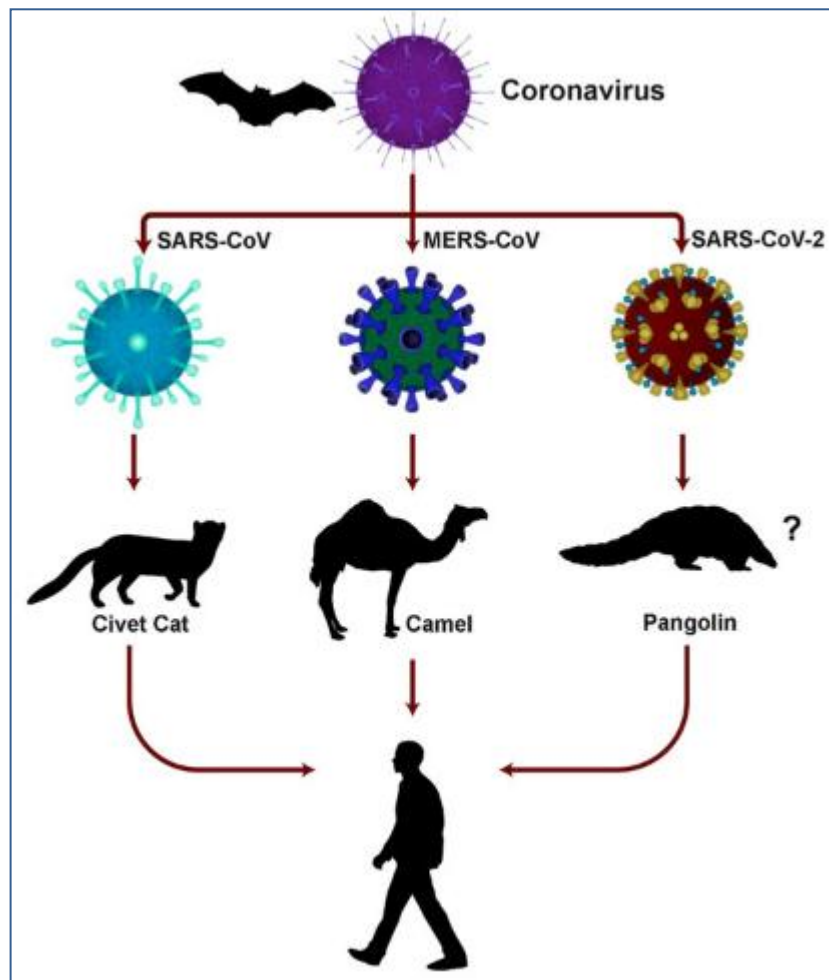
Ces deux virus sont à l'origine de zoonoses, dont les chauves-souris sont le principal réservoir. Des hôtes intermédiaires ont facilité le transfert d'espèce vers l'être humain, notamment la **civette palmiste pour le SARS-CoV**, et le **dromadaire pour le MERS-CoV** [8].

## 2. Le virus SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 a fait son apparition chez l'homme à Wuhan lors du dernier trimestre de 2019. Comme le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 est un virus de chauve-souris qui s'est récemment adapté à l'Homme[10].

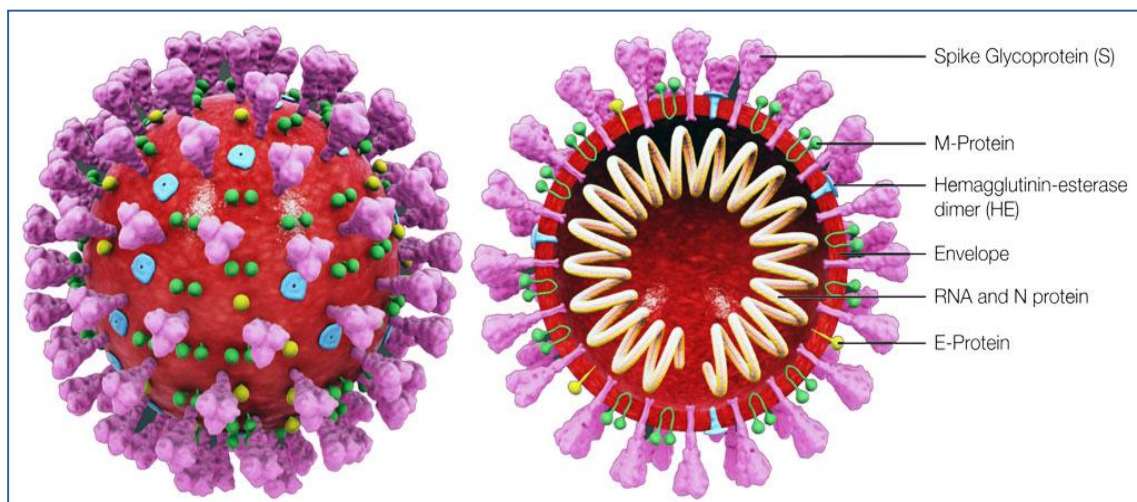
Sur le plan virologique, ce virus est si similaire au SARS-CoV que les taxonomistes l'ont classé dans la même espèce (suivi du chiffre 2 pour le distinguer de l'espèce précédente) [11] avec une homologie de séquences d'environ 80% avec le SARS-CoV et environ 50 % avec le MERS-CoV [12].

Le SARS-CoV-2 a aussi une origine **chauve-souris** et se transmet à l'homme par un hôte intermédiaire, potentiellement **des pangolins**. Les souches virales détectées dans les pangolins ont une séquence d'acides aminés de protéine de pointe similaire à celle du SARS-CoV-2, qui se lie au récepteur d'Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) humain, conduisant à la théorie des pangolins en tant qu'espèce intermédiaire [12].



**Figure 1** - Schéma illustrant la transmission des coronavirus du SRAS, du MERS et de la COVID-19 [12].

L'ARN viral, d'une longueur d'environ 30 000 nucléotides, code notamment une ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) proche de celle du SARS-CoV et plusieurs protéines structurales dont une glycoprotéine de surface S (spicule ou spike), une glycoprotéine d'enveloppe E, une protéine de membrane M et une protéine de nucléo-capside N (nucléoprotéine) qui entoure l'ARN viral de manière hélicoïdale. (Figure 2)



Le SARS-CoV-2 partage deux éléments majeurs de similarité avec le SARS-CoV : la polymérase RdRp et la glycoprotéine S. Ce dernier caractère explique que les deux virus utilisent le même récepteur cellulaire, à savoir l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) de type 2[8].

### 3. Evolution génétique au cours de la pandémie

Le SARS-CoV-2 comme tous les virus mutent à chaque réplication. Les mutations sont nombreuses et s'inscrivent dans un processus biologique normal, ainsi plus de 300 000 mutations du SARS-CoV-2 ont été recensées.

- **Un variant alpha (lignée B.1.1.7)** a été identifié en septembre 2020 dans le Sud de l'Angleterre, responsable en janvier 2021 de 70 à 90% des nouveaux cas en Angleterre. Cette nouvelle souche anglaise B1.1.7 comprend 17 nouvelles mutations par rapport au coronavirus initial. Deux mutations portent sur la protéine S, protéine clé pour l'entrée du virus dans la cellule de l'hôte. Ce virus semble se propager plus rapidement, 70 % plus transmissible et augmenterait le taux de reproduction effectif (R) de virus de 0,4 [13].

- **Une autre variante bêta (lignée B.1.351)**, avec de multiples mutations de pointe, a été détectée pour la première fois en Afrique du Sud en octobre 2020. [14].

- Le virus **20A.EU1** semble avoir été responsable de la deuxième vague de contaminations en Europe [15]. Identifié pour la première fois en Espagne en juin, ce virus à forte propagation s'est répandu sur toute la planète en quelques semaines et est devenu la souche dominante.

- Les variantes (**lignée B.1.617**), fréquemment appelées "**variante indienne**", ont été identifiées pour la première fois le 5 octobre 2020 dans le Maharashtra, en Inde. L'OMS désigne la sous-ligne B.1.617.1 comme **la variante Kappa** et la sous-ligne B.1.617.2 comme **la variante Delta**. Cette variante Delta, est considérée comme la variante responsable de l'explosion de la pandémie de coronavirus en Inde, L'Organisation mondiale de la santé l'a qualifiée de "préoccupation mondiale", considérée comme plus dangereuse que la version originale, notamment parce qu'elle est plus contagieuse.

## **C. La transmission**

### **1. Le mode de transmission**

La connaissance des modes de transmission du SARS-CoV-2 est fondamentale pour élaborer des stratégies de prévention de santé publique dans le cadre de la gestion de la crise de COVID-19[16].

La transmission interhumaine est actuellement reconnue comme la principale voie de transmission[17].

#### **a. Transmission par contact et gouttelettes**

La transmission par gouttelettes se produit lorsqu'un sujet entre en contact étroit avec une personne infectée (à moins de 1 mètre de distance) et se trouve exposé à des gouttelettes respiratoires (diamètre  $>5-10 \mu\text{m}$ ) potentiellement infectieuses, produites par la toux ou les éternuements ou lors de contacts personnels très étroits, le virus pénétrant alors par la bouche, le nez ou les yeux [18-19].

Il existe des preuves convaincantes de la transmission aérienne par les aérosols (gouttelettes  $\leq 5 \mu\text{m}$ ) qui restent infectieux lorsqu'ils sont suspendus dans l'air sur de longues distances et pendant longtemps [20].

#### **b. Transmission par des surfaces infectées**

La transmission des coronavirus des surfaces contaminées vers les mains n'a pas été démontrée. Cependant, elle ne peut être exclue, à partir de surfaces fraîchement contaminées par les sécrétions [8].

Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes émises par des personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets. Le virus viable du SARS-CoV-2 et/ou l'ARN détecté par RT-PCR peuvent être détectés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, en fonction des conditions environnementales telles que la température et l'humidité, et du type de surface, en particulier à des concentrations élevées dans les établissements de soins de santé où les patients de COVID-19 sont traités.

Par conséquent, la transmission se produit indirectement en touchant les surfaces ou les objets contaminés par le virus (p. ex. stéthoscope ou thermomètre...), puis en se touchant la bouche, le nez ou les yeux [21].

### **c. Autres modes de transmission**

L'ARN de SARS-CoV-2 a également été détecté dans d'autres échantillons biologiques, notamment **l'urine** et les **selles** de certains patients [22-23]. Une étude a trouvé du SARS-CoV-2 viable dans l'urine d'un patient [24]. Trois études ont mis en culture le SARS-CoV-2 à partir d'échantillons de selles [25-26-27]. Mais jusqu'à présent, aucun rapport sur la transmission du SARS-CoV-2 par les selles ou l'urine n'a été publié. [21]

Certaines études ont montré la présence d'ARN du SARS-CoV-2 dans le **sérum** ou le **plasma** et ont indiqué que le virus pouvait se répliquer dans les cellules sanguines. Toutefois, le risque de la transmission par le sang reste incertain et faible [25-28].

À ce jour, bien que les données soient encore limitées, il n'existe aucune preuve de transmission **intra-utérine** du SARS-CoV-2 de la femme enceinte infectée au fœtus. Selon certaines études publiées, la transmission du



coronavirus pendant **l'allaitement** n'est pas possible. Par conséquent, l'allaitement par une mère dont le statut Covid-19 est confirmé ou suspecté n'a pas été contre- indiqué [29-30]

## 2. La contagiosité

La contagiosité d'une maladie infectieuse se définit par un chiffre, le  $R_0$  qui renseigne sur la transmissibilité d'un virus et représente le nombre de nouvelles infections provenant d'un individu infecté dans une population.

En mars 2020, plusieurs études ont calculé le  $R_0$  dans différentes populations pour COVID-19. La plupart de ces études proviennent de Chine et couvrent les 2 premiers mois de 2020. L'enquête sur ces études a révélé que le  $R_0$  minimum pour la Chine et l'étranger était de 1,4, tandis que le maximum était de 7,23 [31].

La COVID-19 est principalement transmise par les personnes qui présentent des symptômes, mais peut également survenir juste avant qu'elles ne développent des symptômes, lorsqu'elles sont à proximité immédiate d'autres personnes pendant des périodes prolongées. Ainsi, il a été démontré que les individus asymptomatiques peuvent également être une source d'infection [21].

## D. La physiopathologie du SARS-CoV-2

### 1. Cycle de réplication

Le cycle de multiplication du SARS-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes **d'attachement**, de **pénétration** et **décapsidation** puis les **synthèses** des macromolécules (acides nucléiques et protéines). Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus [32].

Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2 (Angiotensin-converting enzyme), récepteur cellulaire de l'hôte. En effet, la protéine S se compose de 2 sous-unités fonctionnelles:

- La sous-unité S1, où se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD), permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte.
- La sous-unité S2, assure la fusion ultérieure entre les membranes cellulaires virale et hôte.
- Après interaction avec le récepteur, le clivage de la protéine S par la protéase transmembranaire associée à la surface cellulaire sérine 2 TMPRSS2 favorise la fusion des membranes virales et cellulaires. Une fois entré dans la cellule, le virus libère son ARN. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du génome et la synthèse des protéines. Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. De nouveaux virions sont assemblés par bourgeonnement dans les membranes intracellulaires des compartiments intermédiaires ER-Golgi et libérés par exocytose (Figure 3) [32].

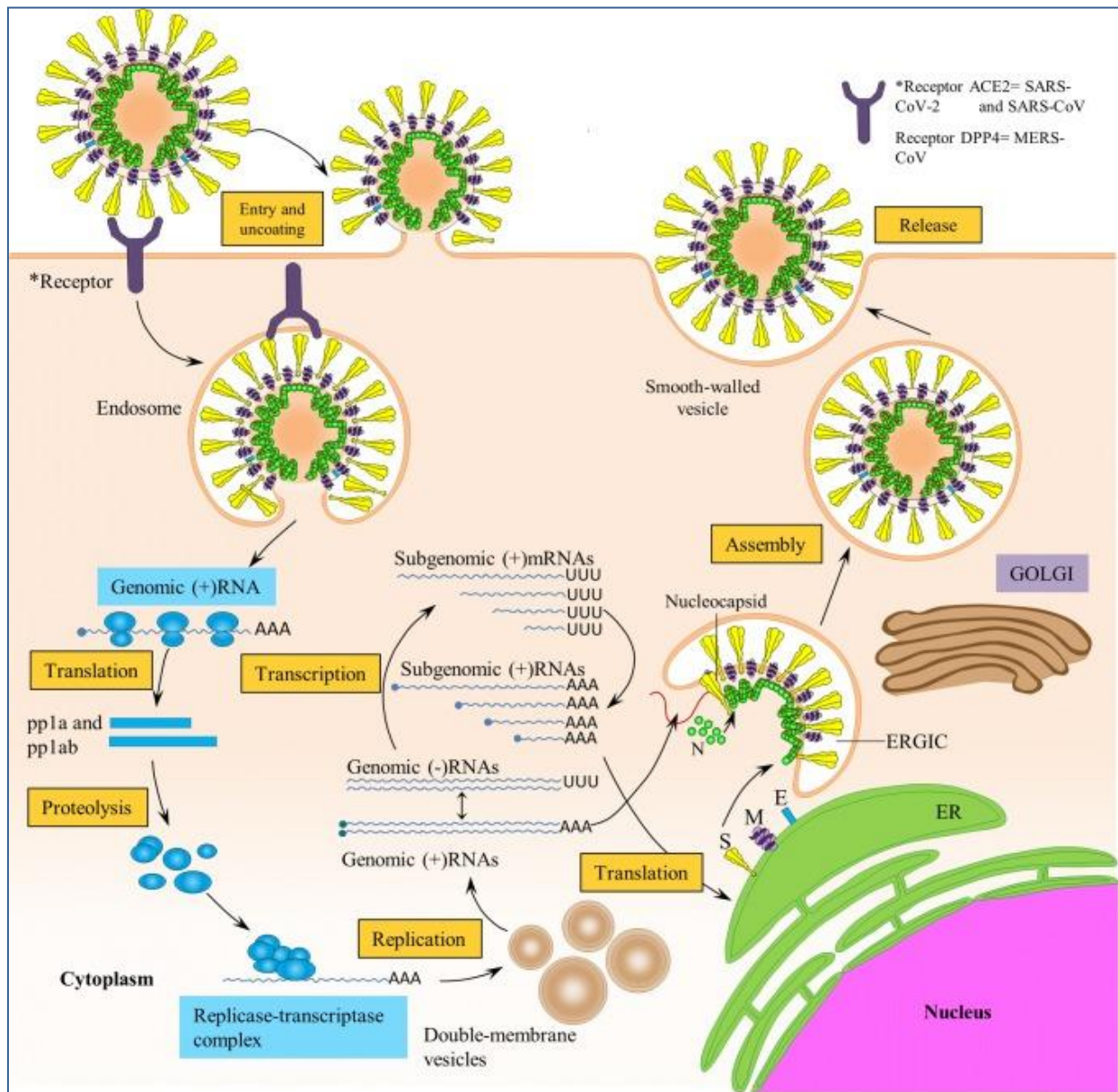


Figure 3 - Cycle de répliation du SARS-CoV-2 [32].

## 2. La réaction immunitaire

L'infection par le SARS-CoV-2 et la destruction des cellules pulmonaires déclenchent une réponse immunitaire locale, recrutant des macrophages et des monocytes qui répondent à l'infection, libèrent des cytokines et amorcent les réponses immunitaires adaptatives des lymphocytes T et B. Dans la plupart des cas, ce processus est capable de résoudre l'infection [33]. Cependant, dans certains cas, il se produit une réaction qui, dans son ensemble, est appelée «**tempête de cytokines**». L'effet est une lésion tissulaire importante avec une coagulation dysfonctionnelle [34].

**La tempête cytokinique** ou le choc cytokinique est considéré comme la cause principale de gravité de la maladie et de la mortalité chez les patients atteints de Covid-19, c'est une réponse inflammatoire systémique non contrôlée fatale, résultant de la libération d'une quantité excessive de cytokines pro-inflammatoires telles que facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), interleukine-1 (IL-1), interleukine-6 (IL-6), , IL-1 $\beta$ , IL-8 , IL-12 et interféron (IFN)- $\gamma$  [34].

Elle déclenche une attaque sévère du système immunitaire sur les poumons et le corps, induisant un SDRA et une défaillance de plusieurs organes, et finalement entraînant la mort dans des cas graves d'infections par le SARS-CoV-2 sans traitement approprié et dont le protagoniste est l'élévation importante du taux **d'IL-6 et de la protéine C-réactive** [35].

## E. Clinique

Le spectre clinique de la COVID-19 varie des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques à des états cliniques caractérisés par une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique et un soutien dans une unité de soins intensifs, à des manifestations multi-organiques et systémiques en termes de septicémie, de choc septique et de syndromes de dysfonctionnement d'organes multiples (MODS) [34].

### 1. Évolution de l'atteinte clinique

Selon Plaçais et al [36].L'infection par le SARS-CoV-2 semble évoluer en trois phases :

- **La phase d'incubation** qui correspond à l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient atteint de COVID-19 et la date d'apparition des signes cliniques. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours avec une moyenne de 5 jours.

- **La phase symptomatique** qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après le contagé et qui concernerait 70 % des patients infectés.

- **La phase d'aggravation** des symptômes respiratoires : environ 3,4 % des patients développeraient un SDRA dans un délai médian de 8 jours après les premiers symptômes [22,37].

### 2. Les manifestations cliniques

Les auteurs du rapport chinois du CCDC (Chinese Center for Disease Control and Prevention) ont divisé les manifestations cliniques de la maladie par gravité [38]:

- **Maladie légère:** non pneumonie et pneumonie légère;  
→ cela s'est produit dans 81% des cas.

- **Maladie sévère:**

- dyspnée,
- fréquence respiratoire  $\geq 30$  / min,
- saturation en oxygène du sang ( $SpO_2$ )  $\leq 93\%$ ,
- rapport  $PaO_2 / FiO_2$  ou  $P / F$  [le rapport entre la pression artérielle de l'oxygène (pression partielle d'oxygène,  $PaO_2$ ) et le pourcentage d'oxygène fourni (fraction d'oxygène inspiré,  $FiO_2$ )]  $< 300$ ,
- et / ou infiltrats pulmonaires  $> 50\%$  en 24 à 48 heures;  
→ cela s'est produit dans 14% des cas.

- **Maladie critique:**

- insuffisance respiratoire,
- choc septique
- et / ou dysfonctionnement ou défaillance d'organes multiples (MOD);  
→ cela s'est produit dans 5% des cas.

### **a. Manifestations respiratoires**

Une étude récente dirigée par l'équipe du professeur Nan-Shan Zhong [22], sur un échantillon de 1099 cas confirmés en laboratoire, a révélé que les manifestations cliniques courantes étaient :

- La fièvre (88,7%)
- La toux (67,8%)
- La fatigue (38,1%)

- La production d'expectorations (33,4 %)
- Essoufflement (18,6%)
- Maux de gorge (13,9%)
- Maux de tête (13,6%)

De plus, une partie des patients ont manifesté des symptômes gastro-intestinaux:

- Diarrhée (3,8%)
- Vomissements (5,0%)

Il est important de signaler que **la perte du goût (agueusie) et de l'odorat (anosmie)** sont des signes aussi importants à rechercher. Lechien et al. ont rapporté dans leur étude multicentrique européenne respectivement, 85,6% et 88% des patients qui avaient des dysfonctions olfactive et gustative liée à la COVID-19 [39].

→ Les signes de la sphère ORL et pulmonaire étaient les plus fréquents.

### ***Pneumonie :***

Qui peut être :

- **modérée** avec des symptômes respiratoires tels que toux et essoufflement (ou tachypnée chez les enfants) sont présents sans signes de pneumonie sévère [34].
- Ou **sévère** avec une fièvre associée à une dyspnée sévère, une détresse respiratoire, une tachypnée (> 30 respirations / min) et une hypoxie (SpO2 <90% à l'air ambiant).

Cependant, le symptôme de fièvre doit être interprété avec prudence car même dans les formes sévères de la maladie, il peut être modéré voire absent. La cyanose peut survenir chez les enfants.

→ Dans cette définition, le diagnostic est clinique et l'imagerie radiologique est utilisée pour exclure les complications [34].

### *Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) :*

Le SDRA était une complication décrite dans des proportions variables suivant les études ; s'agissant des études à cohortes élevées, on retrouvait le SDRA respectivement, dans 41,8% sur 201 patients, 31% sur 191 patients et 3,4% sur 1099 patients dans les études de Wu et al. [40] , Zhou et al. [41] et Guan et al. [22]. La mortalité liée au SDRA est élevée, autour de 50% [41,42]. L'âge supérieur à 50 ans, l'HTA et le diabète apparaissaient comme fortement associés à la survenue d'un SDRA.

Différentes formes de SDRA sont distinguées en fonction du degré d'hypoxie. Le paramètre de référence est le rapport  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  ou P / F [34] :

- **SDRA léger:**  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ . Chez les patients non ventilés ou chez ceux gérés par ventilation non invasive (VNI) en utilisant une pression expiratoire positive (PEP) ou une pression positive continue des voies respiratoires (CPAP)  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ .
- **SDRA modéré:**  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ .
- **SDRA sévère:**  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ .



### *Risque thrombotique :*

Depuis le début de la pandémie, une élévation inhabituelle des taux de **D-dimères (DD)** a été observée, surtout chez les patients admis dans les unités de soins intensifs (USI). La valeur des DD semble avoir une valeur pronostique en étant plus élevée chez les patients qui meurent que chez ceux qui survivent [43].

Les complications thrombo-emboliques veineuses semblent être fréquentes. Il s'agit de[44] :

- thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs,
- d'embolies pulmonaires (EP),
- de thromboses sur cathéters.

La thrombose est le plus souvent observée chez les patients des unités de soins intensifs présentant un cumul de facteurs de risque: l'alitement et l'obésité, inflammation majeure, cathéters veineux centraux, paralysie musculaire induite par la sédation, hypercoagulabilité du fait du sepsis [44] .

→ En réanimation, les embolies pulmonaires se sont révélées plus fréquentes dans les SDRA de la Covid-19 que dans les SDRA d'autres étiologies [45].

### **b. Manifestations cardiaques**

Les atteintes cardiovasculaires rapportées en cas d'infection de COVID-19 regroupent des lésions myocardiques, des syndromes coronariens aigus, des troubles du rythme, des complications thromboemboliques veineuses et des insuffisances cardiaques [46].

### *Atteinte myocardique :*

• **Atteinte myocardique directe** : une cytotoxicité directe du SARS-CoV-2 sur le myocarde via les récepteurs ACE2, que les cardiomyocytes expriment de manière important.

• **Atteinte myocardique indirecte par infarctus** : le plus souvent suite à la rupture de plaque favorisée par l'infection comme avec la grippe ou secondaire à l'hyper-inflammation avec la tempête cytokinique qui va potentialiser le risque d'infarctus [47,48].

### *Arythmies cardiaque :*

Pour l'European Society of Cardiology (ESC), les complications arythmiques de la COVID-19 comprennent la fibrillation auriculaire, les troubles de conduction, la tachyarythmie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire [49].

Dans une cohorte de 138 patients admis pour COVID-19, 16,4 % des patients présentaient des palpitations avec des anomalies du rythme à l'ECG [50]. Cette prévalence élevée pouvait être expliquée par les troubles métaboliques, le stress neurohormonal, l'hypoxie et l'inflammation dans le contexte du SDRA.

### **c. Autres manifestations**

#### *Manifestations gastro-intestinales :*

Des symptômes gastro - intestinaux tels que diarrhée, nausées et/ou vomissements, anorexie et douleurs abdominales sont observés chez jusqu'à 1 patient sur 5 atteint de COVID-19. Ils peuvent survenir par différents

mécanismes. Premièrement, les récepteurs ACE2, sont exprimés à la fois dans l'épithélium des voies respiratoires et du tractus gastro-intestinal, créant un potentiel de réplication virale dans le tractus gastro-intestinal. Deuxièmement, il pourrait y avoir une lésion directe du système gastro-intestinal due à la tempête cytokinique de l'hyper inflammation [51].

### *Manifestations neurologiques :*

Une étude rétrospective chinoise a rapporté, sur 214 patients, des signes neurologiques chez 78 d'entre eux (36 %) [52] en les classant en :

- **Signes centraux** (25 % des patients) comprenant notamment :
  - céphalées (13 %), vertiges (17 %) pour les plus fréquents, puis confusion, convulsions, ataxie, et accidents vasculaires ;
- **Signes périphériques** (9 %) : agueusie, anosmie, troubles de la vision et douleur neuropathique ;
- Atteinte musculaire (11 %) avec une créatine phosphokinase (CPK) > 185 UI.

### *Manifestations rénales :*

Les patients hospitalisés pour une COVID-19 sévère risquent de développer des lésions rénales, se manifestant le plus souvent par une insuffisance rénale aiguë (IRA), qui est probablement multifactorielle dans le cadre d'une hypervolémie, d'une lésion médicamenteuse, et peut-être d'une cytotoxicité directe du virus lui-même [34].

### *Manifestations endocrinologiques :*

Des manifestations cliniques tels que des taux de glycémie anormaux, une cétose euglycémique et une acidocétose diabétique, ont été notées chez des patients hospitalisés avec COVID-19 [34].

### *Manifestations cutanées :*

Les lésions acrales ressemblant à des pseudo engelures (40,4 %) étaient les manifestations cutanées les plus courantes observées chez les patients atteints de COVID-19 sur la base des résultats d'une étude de méta-analyse qui comprenait 34 études publiées décrivant 996 patients atteints de COVID-19. D'autres manifestations cutanées ont décrit un rash maculopapuleux érythémateux (21,3 %), des éruptions vésiculaires (13 %) et des éruptions urticariennes (10,9 %) [34].

## **F. Diagnostic**

### **1. Phase pré-analytique**

#### **a. Prélèvement**

En cas de forte suspicion d'infection par le SARS-CoV-2, la collecte rapide d'échantillons appropriés et un diagnostic de laboratoire précis sont essentiels pour faciliter la prise en charge clinique de ces patients et soutenir les mesures de contrôle de l'infection [53].

Les prélèvements recommandés pour le diagnostic initial de la COVID-19 sont les suivants :

- Des voies respiratoires supérieures : prélèvement naso-pharyngé

- des voies respiratoires inférieures : crachats, liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), aspiration trachéo-bronchique (ATB) en cas d'atteinte parenchymateuse.
- le sang.

### b. Modalités de conservation et de transport

Les modalités de conservation des prélèvements pour le diagnostic de la COVID-19 sont présentées dans le tableau.

Type de prélèvement	Conservation jusqu'à analyse	Observation
<b>1- Voies respiratoires hautes</b>		
Écouvillonnage naso-pharyngé, dans un milieu de transport liquide spécifique aux virus (milieu non gélosé)	≤ 05 jours : +4°C > 05 jours : -70 °C	- Utiliser <b>UNIQUEMENT</b> des écouvillons en fibre synthétique (en Dacron ou polyester) avec tige en plastique. - <b>NE PAS UTILISER</b> des écouvillons en coton avec tige en bois ou écouvillons d'alginat de calcium. - Les écouvillons naso-pharyngés doivent être placés dans le tube contenant le milieu de transport viral.
Lavage / aspiration naso-pharyngée : 2-3 ml dans un flacon stérile	≤ 48 h : +4°C > 48 h : -70°C	- Pas de milieu de transport spécifique pour ce type de prélèvement. - A envoyer <b>RAPIDEMENT</b> au laboratoire
<b>2- Voies respiratoires basses (si atteinte parenchymateuse)</b>		
Liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou d'aspiration endo-trachéale : 2-3 ml dans un flacon stérile	≤ 48 h : + 4°C > 48 h : -70°C	- Pas de milieu de transport spécifique pour ce type de prélèvement. - A envoyer <b>RAPIDEMENT</b> au laboratoire
Crachats. Après rinçage de la bouche à l'eau, recueillir les crachats de toux profonde dans un conteneur stérile	≤ 48 h : +4°C > 48 h : -70 °C	- Pas de milieu de transport spécifique pour ce type de prélèvement. - A envoyer <b>RAPIDEMENT</b> au laboratoire

**Tableau 2** - Modalités de prélèvement et de conservation des échantillons pour le diagnostic virologique d'un cas suspect de covid-19 [54].

Le clinicien doit informer le laboratoire de la suspicion d'infection Covid-19. Les échantillons respiratoires sont envoyés au laboratoire par un transporteur utilisant un emballage de catégorie B (norme UN 3373) /triple emballage (tube – contenant rigide à visser – Biotainer rigide UN 3373).

## 2. Phase analytique

### a. Tests moléculaires

#### 1) RT-PCR

L'écouvillonnage **naso-pharyngé** est à privilégier en première intention. Il consiste à insérer profondément un écouvillon dans le nez en suivant le plancher de la fosse nasale et récupérer autant de cellules que possible par légère rotation [55].

Le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 repose sur l'utilisation d'un test RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) basé sur une recherche qualitative directe du génome viral dans un prélèvement nasopharyngé obtenu par écouvillonnage. [55].

#### *Des atouts et des limites :*

Sa **sensibilité** sur les écouvillons nasopharyngés semble être élevée, mais des faux négatifs peuvent se produire, avec une fréquence incertaine (environ 30% des cas) [55].

Sa **fiabilité** dépend de multiples facteurs, dont l'adéquation de l'échantillon, un prélèvement réalisé tard ou très précoce, une charge virale faible et un transport inadéquat. La qualité du prélèvement est critique [55].

## 2) Amplification de l'acide nucléique isotherme

Plusieurs techniques d'amplification d'acide nucléique isotherme ont déjà été développées pour la détection du SARS-CoV, telles que l'amplification médiée par la transcription (TMA), l'amplification en cercle tournant (RCA), l'amplification isotherme médiée par la boucle (LAMP) et les répétitions palindromiques courtes régulièrement espacées (CRISPR).

RT-LAMP est une méthode qui se base sur l'amplification de l'ARN du SARS-CoV-2 d'une manière plus rapide que la RT-PCR. Il s'agit d'une méthode d'amplification visuelle dotée d'une rapidité, sensibilité et efficacité élevées et ne nécessite pas d'équipement sophistiqué ni de personnel qualifié.

Récemment, cette méthode a été fréquemment utilisée pour l'isolement du virus de la grippe, du MERS-CoV, du virus Ebola, du virus Zika, du virus du Nil occidental, du virus de la fièvre jaune et de divers autres agents pathogènes [56].

### b. Tests immunologiques

Les tests sérologiques reposent sur la détection d'anticorps antiviraux spécifiques (IgM, IgA, IgG ou anticorps total) dans le sérum du patient, le plasma ou le sang total, la présence d'anticorps montre que la personne a été infectée par le SARS-CoV-2, quelle que soit la gravité des symptômes ou même en l'absence de symptômes [57].

#### 1) Tests sérologiques

##### ➤ *ELISA*

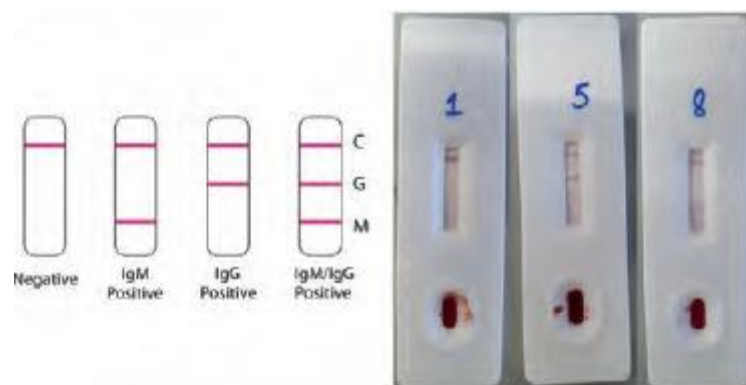
Il s'agit d'une technique de détection immuno-enzymatique réalisée en laboratoire qui a pour effet de rendre visible une réaction antigène-anticorps par une réaction colorée produite par l'action d'une enzyme préalablement fixée à

l'anticorps sur un substrat. La détection devient spécifique en utilisant des anticorps monoclonaux et la réalisation d'une gamme parallèle permet de quantifier les anticorps du patient présents dans le sang.

Okba et al. ont mis au point des tests sérologiques basés sur la technique ELISA pour la détection d'anticorps dirigés contre les protéines N et S, ainsi que contre les sous-unités S1 et le domaine de liaison des récepteurs (RBD) du SARS-CoV-2.

#### ➤ *Test rapide de détection d'anticorps*

Ce sont des tests rapides qui permettent une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humains en quelques minutes (<15 minutes). Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique fait apparaître une coloration particulière permettant une interprétation immédiate du résultat.



**Figure 4** - Test Immunochromatographique de la COVID-19 sur bandelette de nitrocellulose [58].

1) Test négatif – 5) Présence d'IgG++ et d'IgM+ - 8) IgM++



### *Des atouts et des limites:*

Ces tests sérologiques ont en effet l'avantage d'être simples, rapides et moins chers. Mais l'un des inconvénients principaux est la sensibilité limitée à un stade précoce, lorsque l'hôte n'a pas encore développé d'anticorps spécifiques. Dans le cas spécifique du SARS-CoV-2, les données de la littérature ont montré une production d'anticorps commençant après la première semaine d'infection et généralement détectable à partir de la seconde [59].

#### **c. Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2**

Il s'agit d'un test immunochromatographique connu pour la détection rapide de l'antigène SARS-COV dans un échantillon nasopharyngé. Ces tests sont rapides et ont une spécificité élevée mais se caractérisent par une sensibilité faible. Cependant, du fait de leurs faibles performances, en particulier en cas de faible charge virale, selon OMS ces tests antigéniques ne sont actuellement pas recommandés pour une utilisation clinique dans le cadre de la COVID-19[58].

#### **d. Diagnostic radiologique**

Étant donné que cette maladie virale se manifeste généralement sous la forme d'une pneumonie, l'imagerie radiologique a un rôle fondamental dans le processus de diagnostic, la gestion et le suivi. Les études d'imagerie peuvent inclure une radiographie pulmonaire, une échographie pulmonaire ou une tomodensitométrie (TDM) thoracique [34].

##### **1) Radiographie pulmonaire**

L'examen radiographique standard (rayons X) du thorax a une faible sensibilité pour l'identification des changements pulmonaires précoces.

Des opacités alvéolaires multifocales bilatérales sont détectables à l'examen

radiographique des poumons pendant les stades les plus avancés de la maladie, qui tendent à se fondre jusqu'à l'opacité complète du poumon. Un épanchement pleural peut également être observé [34].

## **2) Tomodensitométrie (TDM) thoracique**

Du fait de sa grande sensibilité, la tomodensitométrie (TDM) thoracique, notamment la tomographie à haute résolution (HRCT), est la méthode diagnostique de choix pour évaluer la pneumonie COVID-19, et surtout lorsqu'elle est associée à une progression de la maladie.

Elle est utilisée pour diagnostiquer les lésions pulmonaires et de révéler les changements radiologiques dans les poumons [34].

## **3) Échographie pulmonaire**

L'examen échographique du poumon permet d'évaluer l'évolution de la maladie, depuis un aspect interstitiel focal jusqu'à un "poumon blanc".

Du fait de sa nature non invasive et de l'absence de risques de radiation, il s'agit d'une modalité de diagnostic utile pour le suivi des patients et aide à déterminer le réglage de la ventilation mécanique

## **G. Prévention**

Pour limiter la propagation du coronavirus, L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini des mesures de prévention personnelle basiques contre la COVID-19 :

### **❖ Laissez une distance d'au moins un mètre entre vous et les autres :**

Le virus SARS-CoV-2 se propage principalement lorsqu'une personne respire des gouttelettes ou des aérosols qui sont produits lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou respire.

La distanciation physique fait référence aux mesures prises pour arrêter ou ralentir la propagation d'une maladie contagieuse. Pour un individu, cela fait référence au maintien d'une distance suffisante (6 pieds ou plus) entre vous et une autre personne pour éviter d'être infecté ou d'infecter quelqu'un d'autre; **Plus vous êtes éloigné, mieux c'est.**

- Évitez les espaces clos, où vous serez en contact étroit avec d'autres personnes.

#### ❖ **Le port du masque :**

Pour que les masques soient aussi efficaces que possible et pour éviter tout risque accru de transmission, il est essentiel de les utiliser, de les stocker, de les nettoyer et de les éliminer correctement.

#### ❖ **L'hygiène de base :**

- Lavez-vous souvent les mains à l'eau et au savon pendant au moins 20 secondes, surtout après avoir été dans un lieu public, ou après vous être mouché, toussé ou éternué. Si du savon et de l'eau ne sont pas facilement disponibles, utilisez un désinfectant pour les mains à base d'alcool contenant au moins 60 % d'alcool, en couvrant toutes les surfaces de vos mains et en les frottant ensemble jusqu'à ce qu'elles soient sèches.
- Évitez de vous toucher les yeux, le nez et la bouche avec des mains non lavées.
- En cas de toux ou d'éternuement, couvrez-vous la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir.

- Nettoyez quotidiennement les surfaces à contact élevé. Cela comprend les tables, les poignées de porte, les interrupteurs, les comptoirs, les poignées, les bureaux, les téléphones, les claviers, les toilettes, les robinets et les éviers.
- Aérez les pièces fréquemment, si vous êtes à l'intérieur, faites entrer de l'air frais en ouvrant les fenêtres et les portes, si possible.

❖ **Restez chez vous si vous ne vous sentez pas bien :**

- Soyez attentif aux symptômes. Surveillez la fièvre, la toux, l'essoufflement ou d'autres symptômes de COVID-19.
- Restez chez vous et isolez-vous si vous avez des symptômes.
- Tenez-vous au courant des dernières informations provenant de sources fiables, telles que l'OMS ou les autorités sanitaires de votre région ou pays.

❖ **Se faire vacciner :**

L'approche préventive et efficace la plus courante pour ralentir la pandémie de COVID-19 est l'utilisation de vaccins chez l'homme. Actuellement, des efforts de recherche importants sont déployés à l'échelle mondiale pour développer des vaccins sûrs et efficaces contre l'infection par le SARS-CoV-2. La vaccination peut prévenir l'infection, réduire l'excrétion virale et diminuer les conséquences graves de la COVID19, telles que la maladie grave, l'hospitalisation et le décès, ainsi que l'incidence du SRASCOV-2.

Dans le cadre des efforts du Royaume pour gérer la pandémie de Covid-19, et afin d'accélérer le rythme du processus national de vaccination contre la Covid-19, le Maroc a signé un accord de coopération avec le laboratoire chinois Sinopharm en août 2020. La première partie de l'accord prévoit la participation du Maroc aux essais cliniques de phase III du vaccin **Sinopharm**, dernière phase avant une éventuelle homologation. En contrepartie, le pays aura un accès prioritaire pour recevoir un stock suffisant de vaccins avant la fin de l'année. Un autre accord a été signé avec le laboratoire britannique **AstraZeneca**.



*Prise en charge  
thérapeutique*

## II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

### A. Place de la vitamine C et le zinc dans le traitement de la COVID-19

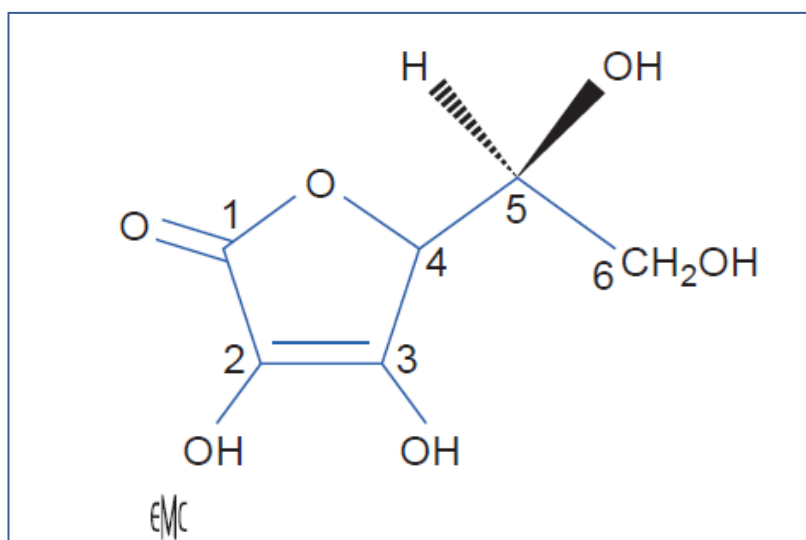
#### 1. Vitamine C

##### a. Généralités sur la vitamine C

###### 1) Définition

La vitamine C est connue sous le nom d'acide L-ascorbique car elle a été observée comme le facteur nécessaire au traitement du scorbut (en latin **scorbutus**, d'où « a-scorbutus »).

En général, le terme comprend également sa forme oxydée, l'acide L-déhydroascorbique, qui peut facilement être converti en acide L-ascorbique dans le corps humain. Elle est constituée d'un cycle lactonique insaturé, substitué de deux fonctions alcools primaires et d'un groupe cétone [60] (Figure 4).



**Figure 5** - Structure chimique de l'acide L-ascorbique [60]

## 2) Propriétés physicochimiques

L'acide ascorbique se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline. Il est facilement soluble dans l'eau et l'alcool et insoluble dans les solvants lipidiques. Stable à l'état solide, il s'oxyde facilement au contact de l'air lorsqu'il est en solution aqueuse.

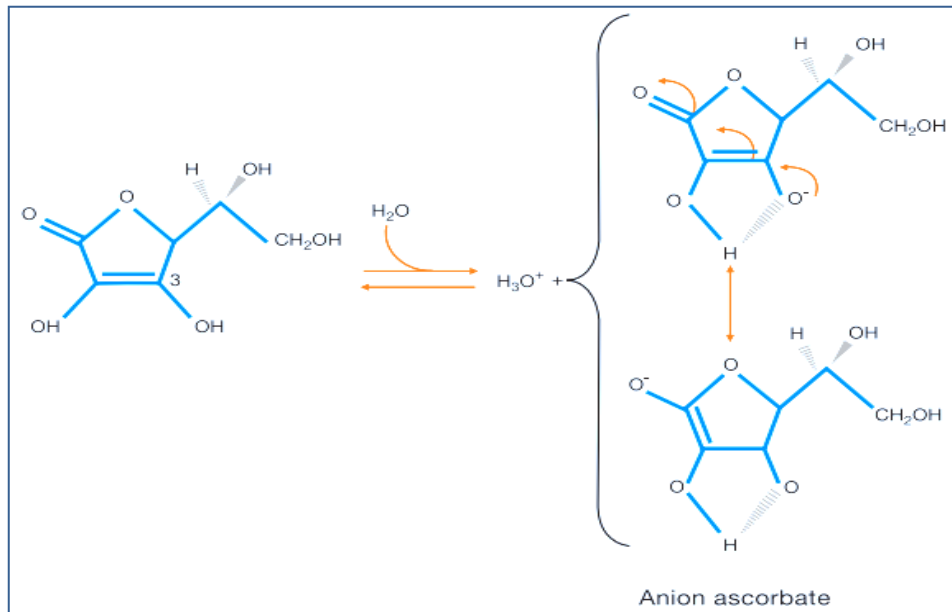
La vitamine C possède un caractère réducteur, elle peut céder un ou deux électrons à un oxydant. En perdant un électron et un proton, l'ascorbate s'oxyde en radical **anion monodéhydroascorbate** (ou radical ascorbyle, Asc•), qui peut également perdre un second électron en s'oxydant en **acide**

**L-déhydroascorbique** (déhydroascorbate ou DHA) (Figure 6) [60].

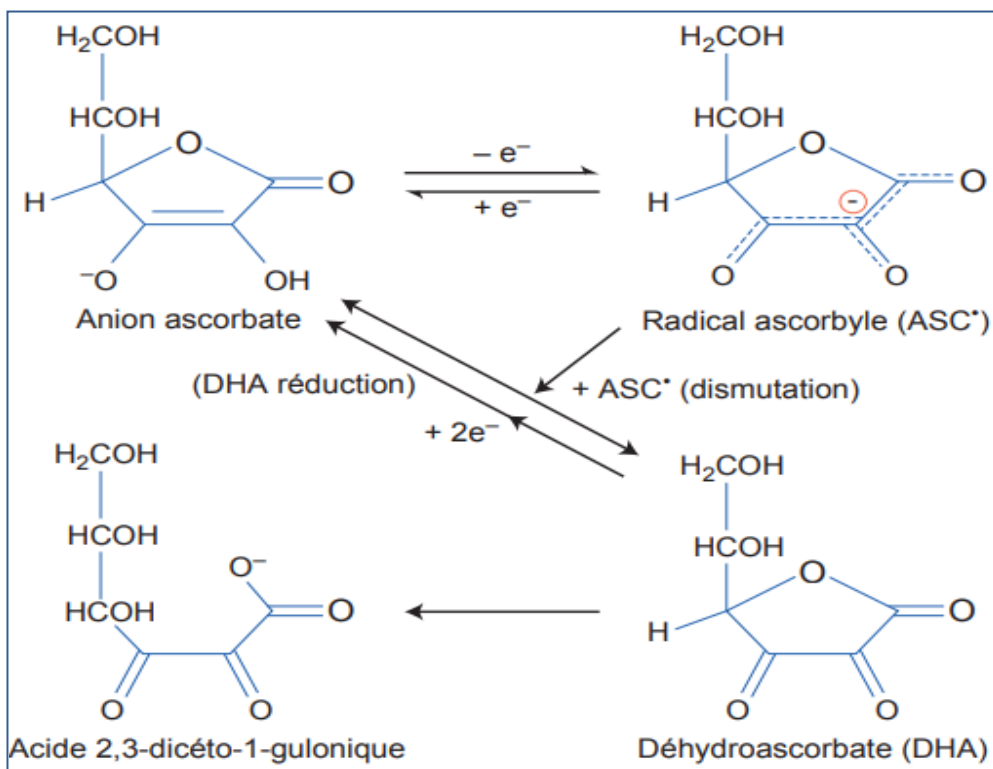
L'oxydation monoélectronique de l'ascorbate permet de réduire Fe<sup>3+</sup> en Fe<sup>2+</sup> et Cu<sup>2+</sup> en Cu<sup>+</sup>.

Deux molécules de radical ascorbyle (Asc•) réagissent ensemble et dismutent pour former de l'ascorbate et du DHA (Figure 5). Le DHA est instable au pH physiologique et a une demi-vie de 6 minutes. L'hydrolyse de son cycle lactone conduit à la formation irréversible de l'acide 2,3-dicéto-1-gulonique [60].





**Figure 6** - L'ionisation de l'acide L-ascorbique en anion ascorbate.



**Figure 7** - Oxydation de l'anion ascorbate [60].

### 3) Métabolisme

#### *Absorption intestinale et capture cellulaire [60]*

L'absorption intestinale de la vitamine C dépend de deux mécanismes. En présence de doses physiologiques ( $\leq 200$  mg), la vitamine C est absorbée par un mécanisme de transport actif dépendant du sodium, alors qu'à des doses supérieures à 200 mg, la biodisponibilité est faible.

Des niveaux élevés de vitamine C non absorbée dans la lumière intestinale sont la cause de la diarrhée osmotique et des troubles digestifs observés chez les personnes ayant consommé des doses supérieures à 2 g de vitamine C.

L'absorption intestinale et l'assimilation cellulaire de l'acide ascorbique dépendent de transporteurs spécifiques "sodium vitamin C transporter" (SVCT1 et SVCT2).

Le transfert transmembranaire du DHA dépend des transporteurs de glucose GLUT (GLUT1, GLUT3 et GLUT4) dans de nombreuses cellules.

#### *Biodisponibilité*

La biodisponibilité de la vitamine C, évaluée par la variation de l'ascorbémie en fonction de l'apport, dépend de son absorption intestinale et de son excrétion rénale. La vitamine C apportée par les aliments ou les solutions vitaminées est absorbée par les cellules épithéliales de l'intestin grêle via le SVCT1 et se diffuse dans le système capillaire drainant la zone. [60].

Lorsque les doses de vitamine C ingérées sont inférieures à 100 mg/j, la quasi-totalité est absorbée dans l'intestin grêle et réabsorbée dans les deux reins. En revanche, pour des apports supérieurs à 100 mg/j, les transporteurs SVCT1 deviennent saturés. Cette saturation, associée à la diminution de l'expression de ces transporteurs causée par un "excès" d'acide ascorbique, limite la quantité de vitamine absorbée dans l'intestin et réabsorbée par les reins. [60].

### *Élimination*

La vitamine C est éliminée dans les urines sous forme inchangée et de métabolites. À des doses quotidiennes de 30 à 60 mg, le principal métabolite urinaire est l'acide oxalique, presque aucune vitamine C n'est excrétée dans les urines dans les 24 heures, tandis qu'une dose de 100 mg entraîne l'excrétion de 25 % de la dose de vitamine C et les doses égales ou supérieures à 500 mg sont presque entièrement excrétées. [60].

## **4) Sources**

### *Sources alimentaires*

La vitamine C est présente en grande quantité dans les agrumes, les baies rouges (cassis, fraise, groseille et framboise), le kiwi et les choux (Tableau 3)

Nom	Teneur moyenne	Min	Max
Cerise acérola, pulpe, crue, prélevée à la Martinique	2850		
Pomme cajou, pulpe, crue, prélevée à la Martinique	556		
Goyave, pulpe, purée, prélevée à la Martinique	492		
Guacamole, préemballé	359	0,5	
Goyave, pulpe, crue	228	173	283
Cassis, cru	181	113	255
Persil, frais	177	89	358
Thym, frais	160		
Piment, cru	155	44,8	245
Raifort, cru	152	102	260
Chou frisé, cru	145	104	262
Poivron rouge, sauté/poêlé sans matière grasse	144		
Lait infantile pour prématurés, prêt à consommer	142	101	183
Persil, séché	137	125	149
Citron, zeste, cru	129		
Poivron jaune, sauté/poêlé sans matière grasse	126		
Poivron jaune, cru	121		184

**Tableau 3** - Teneur de quelques aliments en vitamine C (mg/100 g) [61].

### *Présentations pharmaceutiques*

- VIT C 1000 SANS SUCRE®, LAPROPHAN, comprimés effervescents, 1g boîte de 10.
- VIT C 1000®, LAPROPHAN, comprimés effervescents, 1g boîte de 10 et boîte de 20.
- VITAMINE C 1000®, GALENICA, comprimés effervescents, 1g boîte de 10 et 20.

## **5) Hypo et hypervitaminose C**

### *Carence en vitamine C*

La carence en vitamine C est responsable du scorbut chez l'adulte et de la maladie de Barlow chez l'enfant [62].

#### Scorbut chez l'adulte

Dans sa forme ultime, le scorbut est caractérisé par des manifestations articulaires, des hémorragies sous cutanées et intramusculaires, des œdèmes des membres inférieurs, une neuropathie et une hémorragie cérébrale et, qui peuvent être mortelles si elles ne sont pas traitées.

Une carence en vitamine C entraîne des modifications de la structure du collagène, ce qui se traduit par un syndrome hémorragique avec un purpura pétéchial centré sur les follicules pileux, des ecchymoses et hématomes, une hémarthrose, des hémorragies sous-périostées responsables de douleurs osseuses (arthralgies des genoux, chevilles et épaules), des hémorragies de la gaine des nerfs causant « la paralysie douloureuse du scorbut ».

Au stade avancé et en l'absence de traitement, les personnes atteintes de scorbut meurent du fait d'hémorragies gravissimes, de surinfection, d'hypotension artérielle [62].

Un état scorbutique doit être suspecté, même dans les pays industrialisés, en présence de lésions cutanées (l'hyperkératose, érythème, purpura, hémorragies périfolliculaires), de saignements gingivaux particulièrement chez les éthyliques chroniques, les personnes âgées vivant en institution, ou les personnes vivant seules

De plus, il existe plusieurs pathologies et autres situations dans lesquelles le taux de vitamine C chute dans le plasma comme la chirurgie, les traumatismes, la septicémie, les brûlures et dans les blessures très graves, également observés chez les patients cancéreux.

L'infarctus aigu du myocarde est aussi associé à une perte rapide de vitamine C à la fois dans le plasma et les tissus [63].

#### Scorbut infantile (maladie de Barlow)

Chez les enfants, les premiers symptômes cliniques sont généralement des douleurs osseuses sévères dans les membres inférieurs, secondaires à une hémorragie sous-périostée, entraînant une boiterie, voire un refus de marcher. Associé à une altération de l'état général (perte d'appétit, amaigrissement, irritabilité) il peut mimer une pathologie hématologique ou tumorale [62].

Les cas sont rares avant l'âge de 6 mois, car la vitamine C est présente dans le lait maternel (en l'absence de carence maternelle) et dans les laits infantiles artificiels [62].

## *Hypervitaminose*

Il n'existe pas d'intoxication à la vitamine C, l'excès étant éliminé dans les urines et les selles sous forme native et des métabolites

De plus, la vitamine C est très bien tolérée, très peu d'**effets secondaires** ont été signalés:

- Un léger effet excitant empêchant l'endormissement
- diarrhées
- ballonnements abdominaux
- apparition de calculs rénaux peut survenir pour de fortes doses ingérées [62].

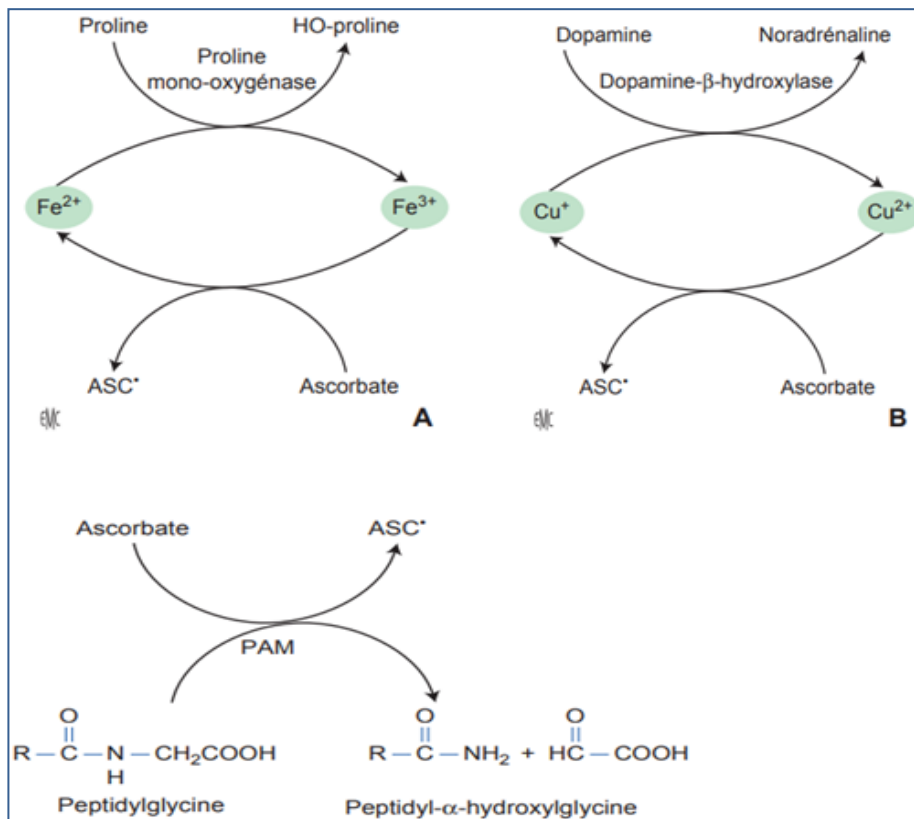
**Les contre-indications** à l'utilisation de la vitamine C sont exceptionnelles:

- **hyperoxalurie** (l'excrétion urinaire d'oxalate augmente à des doses supérieures à 1 g par jour, ce qui favorise la formation de calculs d'oxalate de calcium),
- **le déficit en G6PD** (des quantités élevées de vitamine C peuvent déclencher une hémolyse),
- les situations qui sont aggravées par une charge acide (goutte, cirrhose, acidose tubulaire rénale, hémoglobinurie paroxystique nocturne) [64].

## 6) Fonctions biochimiques et rôles physiologiques

L'ascorbate participe à des réactions avec des oxydants monoélectroniques, notamment des cations de fer et de cuivre, qu'il réduit respectivement en ions de ferreux et cuivreux. Ces métaux font partie d'un grand nombre d'oxygénases. Dans ces métalloenzymes, l'ion métallique doit être dans un état réduit pour être actif. L'ascorbate est donc chargé de maintenir dans cet état les ions ferrique ou cuivrique, qui se forment facilement au contact de l'oxygène.

La vitamine C a deux fonctions principales : comme cofacteur dans les réactions d'hydroxylation catalysées par les dioxygénases et les monooxygénases, et comme antioxydant en phase aqueuse.



PAM : peptidyl  $\alpha$ -amidating mono-oxygenase ;  $ASC^{\bullet}$  : radical ascorbyle .

**Figure 8-** Réactions catalysées par les mono- et dioxygénases dans lesquelles l'ascorbate (ASC), le fer et le cuivre jouent le rôle de catalyseurs (A à C) [60].



### *Réactions d'hydroxylation*

L'ascorbate joue un rôle crucial dans diverses réactions d'hydroxylation, c'est un cofacteur pour au moins 15 enzymes ; son rôle enzymatique est lié soit aux dioxygénases (synthèse du collagène et de la carnitine, implication dans la transcription des gènes et régulation de la traduction par différents mécanismes et élimination de la tyrosine), soit aux monooxygénases (synthèse des hormones). (Figure 7)

#### *Synthèse du collagène :*

L'une des fonctions biochimiques les plus importantes de la vitamine C est son rôle dans la maturation et la stabilisation du collagène grâce au mécanisme d'hydroxylation de la proline et de la lysine, qui interviennent dans la biosynthèse du procollagène pour former l'hydroxyproline et l'hydroxylisine, deux acides aminés essentiels à la stabilisation de la structure en triple hélice du collagène [65].

Compte tenu des manifestations cliniques du scorbut (hémorragie, rupture de tendon, gingivite), la stabilisation du collagène par l'ascorbate est considérée comme essentielle pour la formation des tissus de soutien tels que la peau, les os, les cartilages, les tendons, les ligaments et les vaisseaux sanguins [60].

#### *Synthèse des catécholamines :*

La transformation de la dopamine en norépinéphrine est catalysée par la Dopamine- $\beta$ -hydroxylase qui est située dans les vésicules de stockage des catécholamines du tissu nerveux, y compris les cellules chromaffines de la médullosurrénale. C'est un dimère ou un tétramère contenant des sous-unités identiques, chacune avec deux ions cuivre catalytiques. Le rôle de l'ascorbate est de maintenir le cuivre à l'état réduit (figure 7) [60]

### *Synthèse de la carnitine :*

L'acide ascorbique est un cofacteur des deux hydroxylases impliquées dans la biosynthèse de la carnitine, un acide aminé synthétisé principalement par le foie et les reins à partir d'autres acides aminés tels que la lysine et la méthionine. Il est nécessaire au transport des acides gras dans les mitochondries pour la production d'énergie métabolique, ce qui explique les premiers symptômes du scorbut telle que l'asthénie [60].

La vitamine C est également nécessaire dans le catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine, dans la transformation du cholestérol en acides biliaires et dans la dégradation de substances exogènes [60].

### *Métabolisme de fer*

Il existe deux types de fer dans les aliments : le fer héminique, qui est facilement absorbé, et le fer non héminique, dont le taux d'absorption dépend fortement de la composition du bol alimentaire [60].

L'acide ascorbique transforme le fer ferrique  $Fe^{3+}$  en fer ferreux  $Fe^{2+}$  grâce à ses propriétés redox, et favorise ainsi l'absorption intestinale du fer non héminique. Il joue également un rôle dans la mobilisation du fer d'un compartiment à l'autre [60].

### *Réponse immunitaire*

La vitamine C est un nutriment essentiel impliqué dans un large éventail de fonctions immunitaires; sa supplémentation a démontré des effets bénéfiques dans différents types d'infections virales.

Des niveaux réduits d'ascorbate ont été trouvés chez des patients atteints d'infections virales, de septicémie, de SDRA lié à la septicémie et d'autres maladies graves. Au cours de l'infection, la vitamine C est nécessaire à la destruction des neutrophiles, concentrée dans les macrophages, responsable de la maturation des cellules T et favorise la phagocytose et l'apoptose des neutrophiles épuisés. Il n'est donc pas surprenant que les infections virales, selon leur gravité, soient associées à un métabolisme accru et à une réduction de l'ascorbate circulant [66].

Des études ont montré que la prise de vitamine C (200 mg à 6 g par jour) modifie certains marqueurs de la réponse immunitaire, notamment l'activité des cellules tueuses naturelles, la prolifération des lymphocytes et la production de cytokines pro-inflammatoires [66].

### *Action antioxydante*

L'acide ascorbique est un puissant antioxydant en raison de sa capacité à donner des électrons. Il piège les espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO), tels le radical hydroxyle ( $\bullet\text{OH}$ ), l'anion superoxyde ( $\text{O}^{\bullet -}$ ) et les espèces réactives dérivées de l'azote, tel que le peroxyde d'azote [63].

Le couple acide ascorbique (AA, forme réduite) et l'acide déhydroascorbique (ADHA, forme oxydée), agit comme un puissant catalyseur de réactions d'oxydoréduction dans l'organisme. Cet effet antioxydant permet à l'organisme de lutter contre le stress oxydatif, qui peut endommager les cellules.

La chaîne respiratoire mitochondriale produit de grandes quantités d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) en raison de l'implication de l'oxygène et d'un système de transfert d'électrons réducteurs. La concentration d'AA dans les

amitochondries est directement corrélée aux apports alimentaires en vitamine C. Celle-ci est transportée vers la mitochondrie via GLUT 1 sous forme d'ADHA et est oxydée en AA lors de la réduction des ROS [67].

→ En maintenant un taux plus faible d'ERO, la vitamine C lutte contre le stress oxydatif et l'apoptose cellulaire.

Sa forte concentration tissulaire lui permet d'assurer une protection antioxydante efficace dans :

- l'œil, vis-à-vis de l'attaque radicalaire générée par les photons ;
- les neutrophiles, vis-à-vis des ERO produites lors de la flambée oxydative de la phagocytose ;
- le sperme, vis-à-vis de l'attaque oxydative de l'ADN [63].

## **b. La vitamine C et SARS-COV-2**

### **1) La vitamine C et le rhume**

Le traitement à la vitamine C a des effets antiviraux. Des essais cliniques ont montré que l'administration de fortes doses de vitamine C a des effets bénéfiques contre le rhume [68-69]. Un traitement à haute dose de vitamine C (doses horaires de 1000 mg de vitamine C pendant les 6 premières heures, puis 3 fois par jour pendant 3 jours) a diminué les symptômes de la grippe et du rhume chez les patients par rapport au groupe témoin [68].

Une méta-analyse a montré que l'administration de fortes doses de vitamine C au début du rhume réduisait la durée du rhume et soulageait les symptômes tels que douleurs thoraciques, fièvre et frissons [69].

## 2) La vitamine C et l'immunité

La vitamine C pourrait jouer un rôle dans l'amélioration de la fonction de l'immunité innée et dans l'amélioration de la réponse immunitaire cellulaire et humorale. Les preuves ont montré qu'un apport insuffisant en micronutriments, y compris la vitamine C, diminue la résistance à l'infection et augmente les complications de la maladie [70].

La supplémentation en vitamine C chez les souris a augmenté la libération d'interféron, qui joue un rôle important dans l'amélioration de la réponse immunitaire cellulaire contre l'infection virale [70].

De plus l'administration de vitamine C à forte dose orale (60 mg/kg) a amélioré l'activité des cellules tueuses naturelles, qui jouent un rôle important dans l'immunité innée contre les infections virales [71]. Apparemment, la vitamine C s'accumule en intracellulaire dans les neutrophiles, ce qui pourrait suggérer que la vitamine C joue un rôle dans le maintien de la fonction normale des leucocytes [72].

Fait intéressant, plusieurs études ont montré que l'effet de la vitamine C sur la fonction phagocytaire des neutrophiles dépend de la dose. Un supplément de vitamine C à une dose de 200 mg à 1 g par jour pendant 1 à 4 mois a amélioré l'activité phagocytaire des neutrophiles [73]. D'autres preuves ont montré que la vitamine C améliore la prolifération, la différenciation et la maturation des lymphocytes T in vitro [71].

En fait, l'infection par le SARS-CoV-2 a un impact négatif important sur le système immunitaire. Cela conduit à une lymphopénie et à une réduction du nombre de cellules tueuses naturelles en plus d'induire une libération excessive

de médiateurs inflammatoires conduisant à une tempête de cytokines et à des lésions tissulaires [74]. Sur la base des résultats ci-dessus, la vitamine C pourrait avoir le potentiel d'améliorer l'effet immunologique délétère de l'infection par le SARS-CoV-2, ce qui pourrait en faire une option de traitement réalisable dans la COVID-19.

### 3) La vitamine C et le stress oxydatif

Les dommages pathologiques induits par l'infection par le SARS-CoV-2 sont en partie dus à l'effet virulent direct du virus, mais la partie principale est causée par une réponse immunitaire massive de l'hôte et un **stress oxydatif** associée à une concentration plasmatique accrue d'IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$  et TNF- $\alpha$ .

L'infection par le SARS-CoV-2 induit une libération excessive de cytokines pro-inflammatoires, entraînant une tempête de cytokines, et augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène qui provoquent toutes deux des lésions pulmonaires importantes entraînant le développement ultérieur du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA). Le SDRA peut entraîner une détérioration supplémentaire et le développement d'un choc septique qui sont tous deux la cause fréquente d'admission et de mortalité en unité de soins intensifs (USI), en particulier chez les patients de plus de 60 ans [75].

La vitamine C atténue potentiellement la réponse immunitaire excessive chez les patients atteints de COVID-19[75].

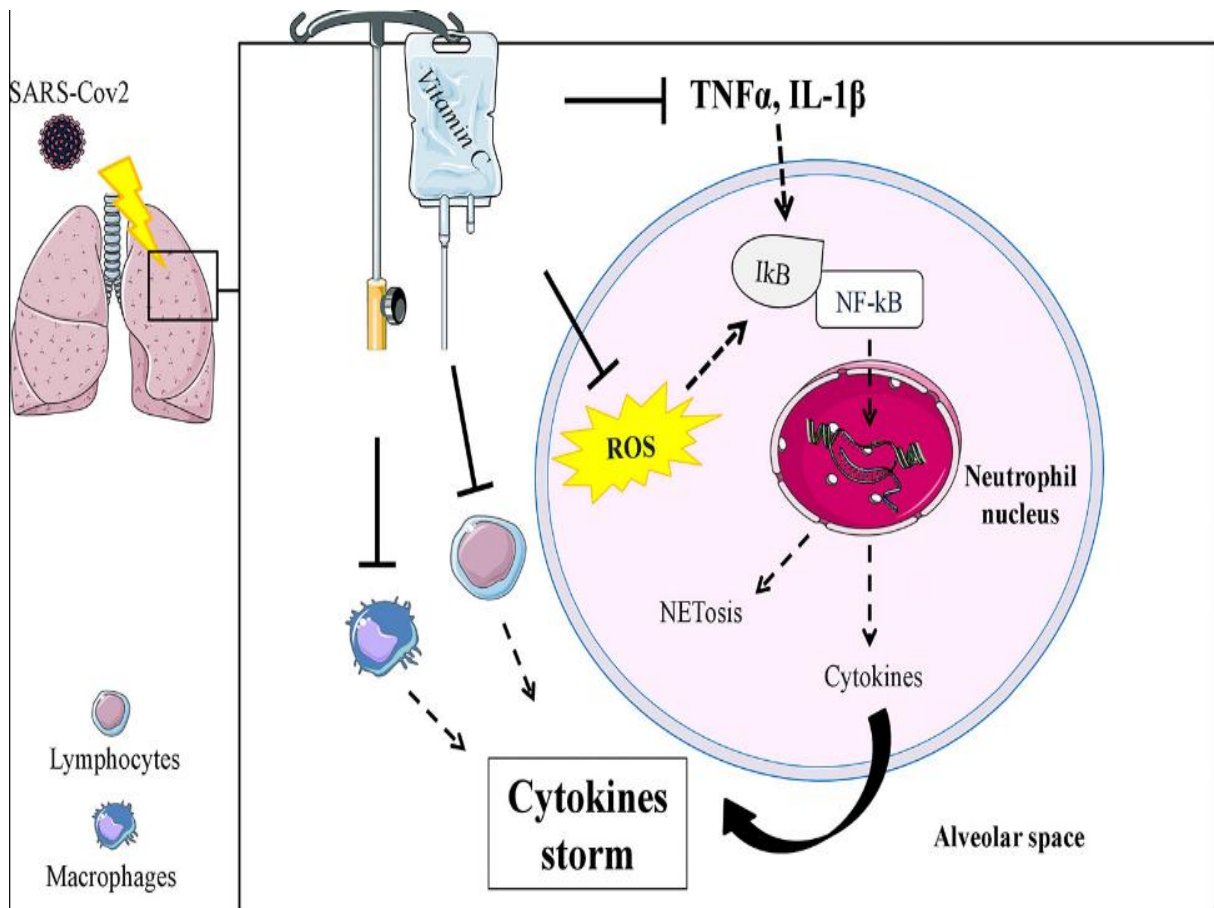
L'infection microbienne provoque une activation excessive des macrophages pour la production de médiateurs inflammatoires et d'oxyde nitrique (NO) [76], qui peut être renforcé par le stress oxydatif et le NO lui-même [77].

Les patients COVID-19 avaient des niveaux significativement plus élevés de molécules liées à l'inflammation, telles que **NO 2 –**, **NO 3 –**, **la protéine C-réactive** et **le lactate déshydrogénase** dans le sang, par rapport aux individus en bonne santé.

Après administration **orale** ou **intraveineuse** de vitamine C avec du bleu de méthylène et un antioxydant connu, la N-acétylcystéine, les taux sanguins de **NO 3 –**, de méthémoglobine, de protéine C-réactive et de lactate déshydrogénase ont été **nettement diminués chez quatre patients sur cinq** [77].

Cette étude a également démontré que le déséquilibre pro-oxydant/antioxydant est présent chez les patients atteints de COVID-19 [77].

Dans une autre étude, de la vitamine C par voie intraveineuse a été administrée à une dose de 1 g toutes les 8 h pendant 3 jours, à 17 patients atteints de COVID-19. Après un traitement à la vitamine C, les patients présentaient une diminution **des marqueurs inflammatoires**, tels que la ferritine et les D-dimères, et une fraction des besoins en oxygène inspirés antérieurement [78]. Ces études suggèrent que l'administration de vitamine C peut augmenter le taux de survie chez les patients COVID-19, en atténuant l'activation excessive des réponses immunitaires.



**Figure 9-** Représentation schématique du mécanisme de l'effet de la vitamine C intraveineuse sur la tempête de cytokine [79].

L'administration intraveineuse de vitamine C pourrait moduler des fonctions spécifiques des neutrophiles (ROS et TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  médiés), inhibant les voies impliquées dans la formation du piège extracellulaire des neutrophiles (NETosis) et réduisant la production incontrôlable de cytokines inflammatoires dans l'espace alvéolaire. Des effets potentiels sur la réduction de la production de cytokines ont également été spéculés dans les lymphocytes et les macrophages [79].



#### 4) La vitamine C et le choc septique

La COVID-19 peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une infection secondaire et une septicémie [80]. Un traitement intraveineux avec de la vitamine C à haute dose a montré des effets bénéfiques sur le sepsis et le choc septique [81]. Une perfusion intraveineuse de vitamine C (50 mg/kg de poids corporel) toutes les 6 h pendant 96 h a significativement diminué la mortalité et le nombre de jours en unité de soins intensifs (USI) chez les patients atteints de sepsis et de syndrome de détresse respiratoire aiguë, par rapport au groupe témoin [82]. Dans cinq essais incluant 471 patients nécessitant une ventilation pendant plus de 10 h, une dose de 1 à 6 g/jour de vitamine C a réduit le temps de ventilation de 25 % [83].

Dans un autre cas, une femme de 74 ans atteinte de COVID-19 a développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë et un choc septique. La patiente a été traitée avec de la vitamine C intraveineuse à forte dose (11 g / j pendant 10 jours) et a montré une récupération rapide [82].

Également dans une autre étude utilisant de fortes doses de la vitamine C par voie intraveineuse (HDIVC) pour le traitement de la Covid-19, les niveaux d'oxygénation du sang (mesurés par le rapport  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ ) étaient améliorés dans le groupe HDIVC par rapport au groupe placebo, avec une réduction significative de la mortalité après 28 jours et une réduction de l'inflammation (mesurée par IL-6) [84]. Les auteurs ont conclu que chez les patients Covid-19 gravement malades, la HDIVC peut avoir un effet clinique protecteur sans effets indésirables [84].

### 3. Zinc

#### 1) Généralités sur le Zinc

##### (1) Définition

Le zinc est un oligo-élément essentiel, il est présent en très faible quantité dans l'organisme environ 2 g, dont près de 70 % se trouvent dans les os, la peau et les cheveux, avec une concentration plasmatique normale de 11 à 20  $\mu\text{mol/L}$  qui est maintenue par les apports alimentaires [85].

##### (2) Propriétés physicochimiques

Le zinc est un métal blanc bleuâtre de symbole Zn et de numéro atomique 30, il est bivalent, à caractère amphotère et réducteur. Il se dissout dans les acides, avec dégagement d'hydrogène, et dans les bases fortes [85].

Sur le plan électrochimique, le zinc est un agent réducteur pour la plupart des métaux, à l'exception de l'aluminium et du magnésium.

##### (3) Métabolisme

Chez l'Homme, le zinc est absorbé dans l'intestin grêle par un mécanisme à médiation par le vecteur. La fraction de zinc absorbé est difficile à déterminer, car il est aussi sécrété dans l'intestin. En général, on suppose que l'absorption du zinc est, en moyenne, de 33% [86].

Le principal inhibiteur de l'absorption intestinale du zinc est le **phytate**, que l'on trouve dans les céréales non raffinées, les légumineuses, les graines oléagineuses et les noix. Le phytate forme des complexes insolubles avec le zinc dans l'intestin, ce qui entrave **l'absorption** et la **biodisponibilité** du zinc. La conséquence est une absorption réduite du zinc dans les cellules intestinales.

Ainsi que la supplémentation en cuivre, en fer ou en calcium peut aussi diminuer l'assimilation du zinc [85-86].

En outre, le zinc peut réduire l'absorption de certains antibiotiques tels que les cyclines et les fluoroquinones.

→ Afin d'obtenir une absorption maximale la prise de zinc doit se faire à distance des repas de préférence à jeun.

Une fois dans le plasma, le zinc est principalement lié à l'albumine. Il se dirige ensuite vers les muscles et les os. L'élimination de zinc est principalement fécale (70 à 80%), aussi urinaire et sudorale (chez l'Homme sain environ 0.5mg peut être éliminé chaque jour par la sueur, de même que dans les urines) [86].

#### **(4) Sources**

##### *Sources alimentaires*

Les aliments les plus riches en zinc sont (tableau 4):

- les poissons
- les fruits de mer
- les viandes rouges
- les céréales complètes
- et les légumes secs.

De préférence les aliments les plus riches en phytates, tels que les légumes et les céréales complètes, sont à consommer fermentés (pain), germés ou cuits (raffinés) [87].

Nom	Teneur moyenne	Min	Max
Huître plate, crue	45		
Huître, sans précision, crue	22,5	7,1	200
Huître creuse, crue	21,8	11,1	36,1
Germe de blé	14	12,3	27
Crabe, miettes et ou pattes décortiquées, appertisé, égoutté	11,9	2,4	35,6
Boeuf, jarret, bouilli/cuit à l'eau	11		
Boeuf, braisé	10,5	7,5	11,8
Sésame, grillé, graine décortiquée	10,2		
Boeuf, à bourguignon ou pot-au-feu, cuit	9,7		
Boeuf, paleron, braisé ou bouilli	9,57		10,4
Boeuf, collier, braisé	9,3		
Pavot, graine	9,05	7,9	10,2
Veau, jarret, braisé ou bouilli	8,81	7,71	10
Levure alimentaire	8,4		

**Tableau 4-** Teneur de quelques aliments en zinc (mg/100 g) [88].

Selon l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) le besoin nutritionnel moyen (BNM) recommandé en zinc varie entre 7.5-11mg/j pour les hommes et 6.2-8.9 mg/j pour les femmes ; en revanche chez la femme enceinte ou la femme allaitante il est augmenté (19mg/j) [89]. La dose maximale de sécurité est de 40 mg/ j.

### *Présentations pharmaceutiques*

ZINASKIN<sup>®</sup> 45 mg, LAPROPHAN, comprimés effervescents, boîte de 20.

## **(5) Hypo et hyperzincémie**

### *Carence en zinc*

Les facteurs de risque principaux de carence en zinc sont [90] :

- un régime pauvre en zinc ou riche en phytates,
- des troubles liés à une malabsorption (qui peuvent être dus à la diarrhée ou à des parasites intestinaux),
- la cirrhose du foie et les dialyses répétées
- ainsi que certaines maladies génétiques.
- Age avancé.

Parmi les états pathologiques qui, chez l'homme, semble être la conséquence d'un déficit nutritionnel en zinc, on peut citer [91]:

- Un retard de croissance et une puberté retardée chez l'enfant.
- Une malformation ou une hypotrophie fœtale chez la femme enceinte.
- Une hyperplasie prostatique chez l'homme, affectant la fonction reproductive et la fertilité

- Des **signes gastro-intestinaux** : des troubles digestifs, des diarrhées, une anorexie et modifications du goût et de l'odorat (dysgueusie et dysosmie)
- Des **signes cutanés** : mauvaise cicatrisation de la peau, alopecie, rash ou de l'eczéma.
- Les **signes ophtalmiques** : la blépharite, la conjonctivite, la photophobie et les opacités cornéennes.
- Aussi un risque accru de **maladies infectieuses, de troubles immunitaires** médiés par les lymphocytes T sont corrigés par une supplémentation en zinc.

### *Hyperzincémie*

L'intoxication au zinc est un événement rare du fait qu'il existe une marge importante entre les quantités de zinc nécessaires pour couvrir les besoins nutritionnels et les doses toxiques.

Mais une exposition prolongée à des quantités supérieures à l'apport maximal tolérable peut provoquer des effets indésirables notamment:

- Un goût métallique,
- Des nausées, des vomissements, de la diarrhée,
- Des crampes abdominales,
- Affaiblissement de l'immunité,
- Une diminution des taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité,
- Ainsi qu'une anémie microcytaire hypochrome et une carence en cuivre qui peut entraîner des problèmes neurologiques [92].

## (6) Fonctions biochimiques et rôles physiologiques

### *Rôles biochimiques*

Le zinc est un oligo-élément essentiel impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires d'ordre catalytique, structural et régulateur.

Près de 300 enzymes différentes dépendent du zinc pour leur capacité à **catalyser** des réactions chimiques vitales et il participe à diverses étapes de **la synthèse** des protéines, y compris l'activation des enzymes impliquées dans la synthèse des acides nucléiques, la **régulation** des histones, la réparation de l'ADN et le déclenchement de la lecture du génome par l'intermédiaire des facteurs de transcription (protéines « à doigts de zinc ») [93].

Le zinc intervient également dans l'activité de certaines hormones comme l'insuline, les prostaglandines, la testostérone, la prolactine, la thymuline et l'hormone de croissance. Il est également impliqué dans le maintien des fonctions du goût et de l'odorat.

Enfin, le zinc est un cofacteur de la superoxyde dismutase (Cu, Zn, SOD), qui joue un rôle particulièrement important dans la détoxification des radicaux libres, et de l'anhydrase carbonique, qui est nécessaire au maintien de l'équilibre acido-basique [93].

→ Tous ces rôles impliquent que notre élément trace joue diverses fonctions physiologiques:

## *Rôles physiologiques*

### *Le zinc et la santé masculine [94]*

Le zinc est nécessaire pour maintenir une testostérone sérique normale. Des niveaux de zinc insuffisants empêchent l'hypophyse de libérer des hormones lutéinisantes et folliculostimulantes, qui stimulent la production de testostérone. Le zinc inhibe également l'enzyme aromatasé qui convertit la testostérone en excès d'œstrogènes.

En plus de l'impact sur les niveaux d'hormones, il a également été prouvé que le zinc aide le corps à produire des spermatozoïdes plus sains en augmentant le nombre et la motilité des spermatozoïdes. Des recherches publiées dans l'American Journal of Clinical Nutrition ont révélé que les volontaires masculins qui consommaient de faibles quantités de zinc présentaient une diminution des volumes de sperme et des concentrations sériques de testostérone.

### *Le zinc en dermatologie*

Le zinc est essentiel pour une peau saine. Les préparations topiques de zinc (oxyde de zinc) ont été utilisées comme astringent pour traiter l'érythème fessier, les démangeaisons et les lèvres gercées.

Le sulfate de zinc dans une solution à base d'eau a été utilisé pour traiter l'acné, les boutons de fièvre et les brûlures.

En interne, le zinc stimule la division cellulaire, la guérison, la formation appropriée du tissu conjonctif et augmente le transport de la vitamine A du foie à la peau, aidant à protéger les tissus corporels contre les dommages et à réparer les dommages présents [94].



### *Le zinc pendant la grossesse et l'allaitement*

En raison du rôle du zinc dans la génération de cellules, il est essentiel pour le fœtus en développement où les cellules se divisent rapidement, ainsi qu'une quantité adéquate de zinc dans l'alimentation de la femme enceinte réduit également le risque de naissance prématurée et d'autres complications et il a été démontré qu'elle améliore la survie néonatale [94].

Des recherches ont révélé qu'au sixième mois de lactation, même une mère bien nourrie peut fournir moins de zinc que nécessaire pour son enfant. Les bébés allaités qui ont reçu des suppléments de zinc ont augmenté de manière significative en taille et en poids par rapport à ceux ayant reçu un placebo [94].

### *Le zinc et le système immunitaire*

Le zinc joue un rôle dans la division cellulaire et la réplication de l'ADN, contribuant ainsi à la production de cellules du système immunitaire.

Une carence en zinc entraîne un dysfonctionnement immunitaire dans **l'immunité innée**. Plus précisément, la carence en zinc réduit l'activité lytique des cellules Natural Killers (NK), altère la cytotoxicité des cellules NKT et la signalisation immunitaire aussi augmente la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que les interleukines IL-1 $\beta$ , IL-6 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$ .

Puisque le zinc est un cofacteur essentiel de la thymuline, une hormone peptidique qui joue un rôle clé dans la maturation des lymphocytes T dans le thymus, le **système immunitaire acquis** est lui aussi impacté par le déficit en Zinc, il provoque une atrophie thymique et une lymphopénie des lymphocytes T ainsi qu'une réduction des cellules B prématurées et immatures, et par conséquent la production d'anticorps est également réduite [95].

### *Le zinc et le stress oxydatif*

Le zinc protège la cellule des dommages causés par l'oxydation par les radicaux libres. Cela peut être dû à plusieurs facteurs [96]:

- le zinc agit en stabilisant la structure de la membrane cellulaire,
- maintient une concentration élevée des **métallothionéines** MT (qui sont des protéines caractérisées par une haute affinité pour les ions métalliques en particulier le zinc et le cuivre, régulent leur homéostasie et diminuent le stress superoxyde par captation de radicaux libres) [97].
- Il entre en compétition avec les **ions fer (Fe) et cuivre (Cu)** et empêchant l'interaction de ces derniers avec les groupes chimiques pour former des radicaux libres,
- ainsi qu'en agissant comme un inhibiteur de la **NADPH oxydase** qui catalyse la production de grandes quantités de ROS via l'oxydation du NADPH selon la réaction suivante :



### *Zinc et goût*

Le zinc intervient dans la synthèse de la gustine (l'anhydrase carbonique VI), une enzyme dépendante du zinc et sécrétée par les glandes salivaires. Cette enzyme joue un rôle-clé dans la fonction gustative et son activité est étroitement liée à la présence en suffisance de zinc [98].

Il est impératif de noter que ces rôles du zinc dans la fonction immunitaire, l'inflammation et le stress oxydatif ont suscité un intérêt pour les avantages potentiels du zinc dans la prévention et le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2.

### **c. Le zinc et SARS-COV-2**

#### **1) Le zinc et l'entrée du virus**

##### *Le zinc affecte la clairance mucociliaire des virus*

Les infections à coronavirus s'accompagnent de lésions de l'épithélium cilié et d'une dyskinésie ciliaire altérant consécutivement la clairance mucociliaire [99]. Il a été montré que les concentrations physiologiques de zinc augmentent la fréquence des battements ciliaires [100]. De plus, la supplémentation en zinc chez les rats déficients en zinc a eu un effet positif sur le nombre et la longueur des cils bronchiques [101].

L'amélioration de la clairance ciliaire n'améliore pas seulement l'élimination des particules virales, elle réduit également le risque d'infections bactériennes secondaires.

##### *Le zinc et l'entrée virale dans la cellule*

Le SARS-CoV-2, de la même manière que le SARS-CoV, nécessite l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour entrer dans les cellules cibles. Cette enzyme est principalement exprimée sur les pneumocytes de type 2, c'est une métalloenzyme du zinc. Le zinc se lie à son centre actif et est donc essentiel à son activité enzymatique. Il reste à vérifier si la liaison au zinc affecte également la structure moléculaire de l'ACE-2 et, par conséquent, son affinité de liaison avec le virus [102-103]. Cependant, cela est probable car le zinc est important pour stabiliser les structures des protéines et modifier l'affinité du substrat de diverses métalloprotéines [104-105].

Cette suggestion est renforcée par la découverte que l'expression de l'ACE-2 est régulée par Sirt-1. Comme le zinc diminue l'activité Sirt-1, il pourrait diminuer l'expression de l'ACE-2 et donc l'entrée virale dans la cellule [106].

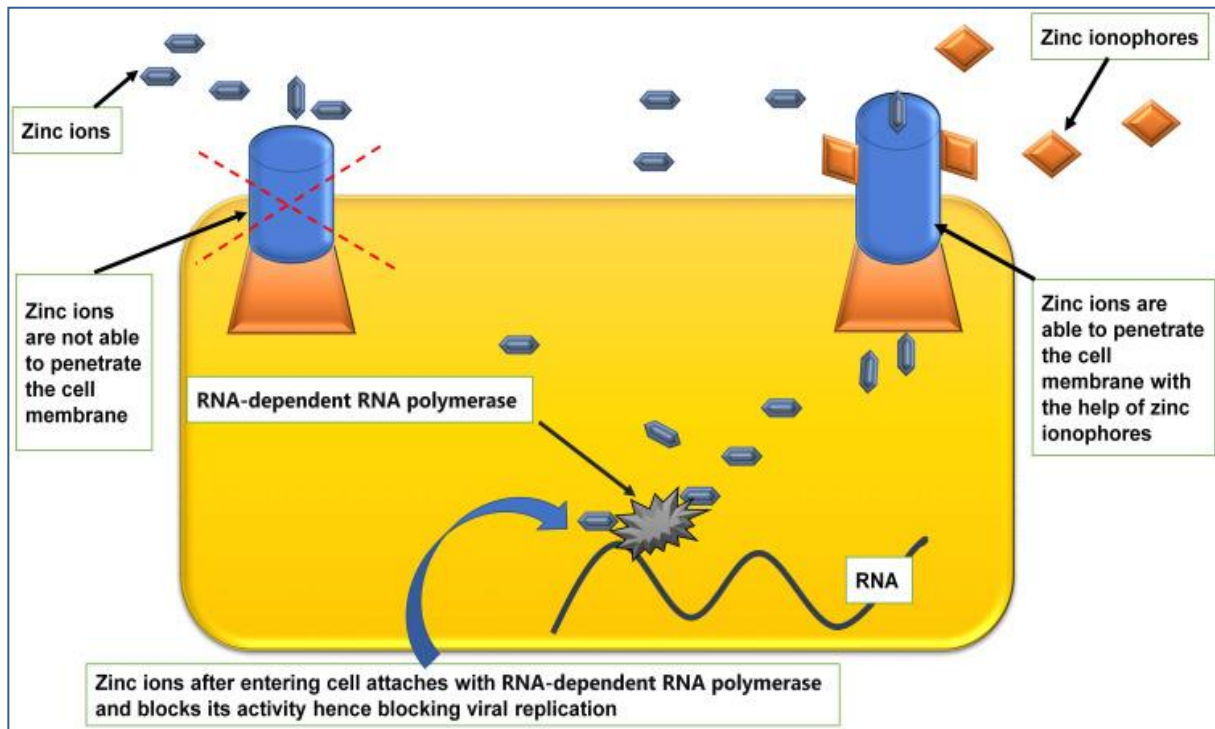
## 2) Le zinc et la réplication virale

Plus précisément, il a été démontré que les cations  $Zn^{2+}$ , en particulier en combinaison avec l'**ionophore** Zn pyrithione, inhibent l'activité de l'ARN polymérase du SARS-coronavirus (ARN polymérase ARN-dépendante, RdRp) en diminuant sa réplication [107] (figure 9). Ces résultats importants démontrent que le  $Zn^{2+}$  peut être considéré comme l'agent antiviral particulier dans le traitement COVID-19.

Il convient de noter que des essais récents ont indiqué l'efficacité de l'activité antivirale de la **chloroquine** en tant que traitement de la COVID-19 [108]. Des découvertes antérieures démontrent que la chloroquine est un **ionophore** de zinc augmentant le flux de  $Zn^{2+}$  dans la cellule [109].

De plus, les auteurs proposent également que l'afflux de zinc médié par la chloroquine peut sous-tendre l'activité anticancéreuse du composé [109]. De même, il a été émise l'hypothèse que l'augmentation de la concentration intracellulaire de  $Zn^{2+}$  par la chloroquine pourrait également médier son effet antiviral contre le SRAS-CoV-2.

De ce point de vue, une supplémentation en zinc sans chloroquine pourrait avoir des effets positifs similaires sans effets secondaires indésirables du traitement à la chloroquine [110]. En théorie, un tel effet peut également être observé en utilisant d'autres ionophores de zinc comme la quercétine et l'épigallocatechine-gallate [111] avec une toxicité nettement inférieure, bien que des essais cliniques soutenus par des études expérimentales in vitro soient nécessaires pour étayer cette hypothèse.



**Figure 10-** Mécanisme de facilitation des ionophores de zinc dans l'entrée du zinc dans la cellule [112].

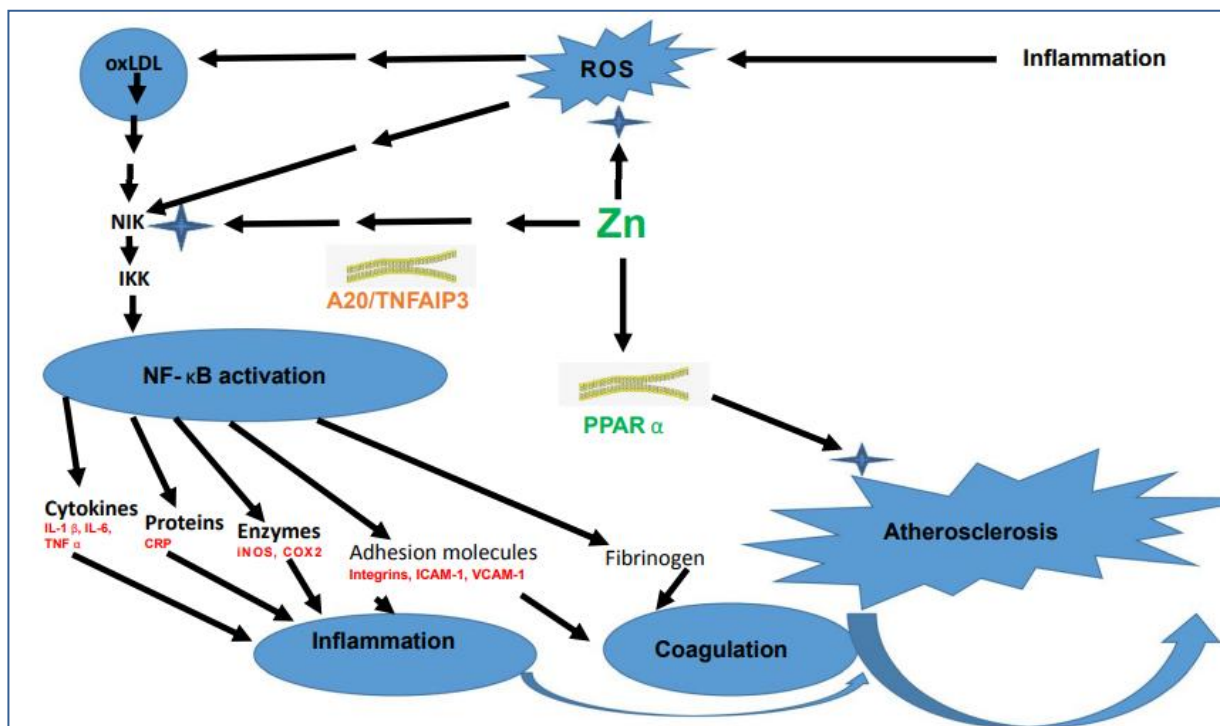
### 3) Le zinc et la réponse immunitaire

Il a été démontré que le traitement au Zn augmentait la production d'interféron  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) (des protéines aux propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices) par les leucocytes [113] et potentialisait son activité antivirale via la signalisation JAK/STAT1, comme observé pour les cellules infectées par le rhinovirus [114].

L'une des caractéristiques de la COVID-19 est une réponse immunitaire déséquilibrée. En raison de l'hyper-inflammation, les produits immunitaires, y compris les cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine (IL)-6, la protéine C-réactive (CRP), le facteur de nécrose tumorale (TNF) $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  (résumés sous le nom de tempête de cytokines), les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, la destruction des tissus, des lésions pulmonaires

permanentes et la mort dues à une inflammation systémique et à une défaillance d'organes sont attendues, tandis que la réponse anti-inflammatoire est insuffisante.

Cependant, l'activité anti-inflammatoire du zinc a été démontrée par la régulation de la fonction des lymphocytes T, l'inhibition de l'activité IκB kinase (IKK) et la signalisation ultérieure du facteur nucléaire kappa B (NF-κB) avec une réduction concomitante de la production de cytokines pro-inflammatoires [115] (figure 10).

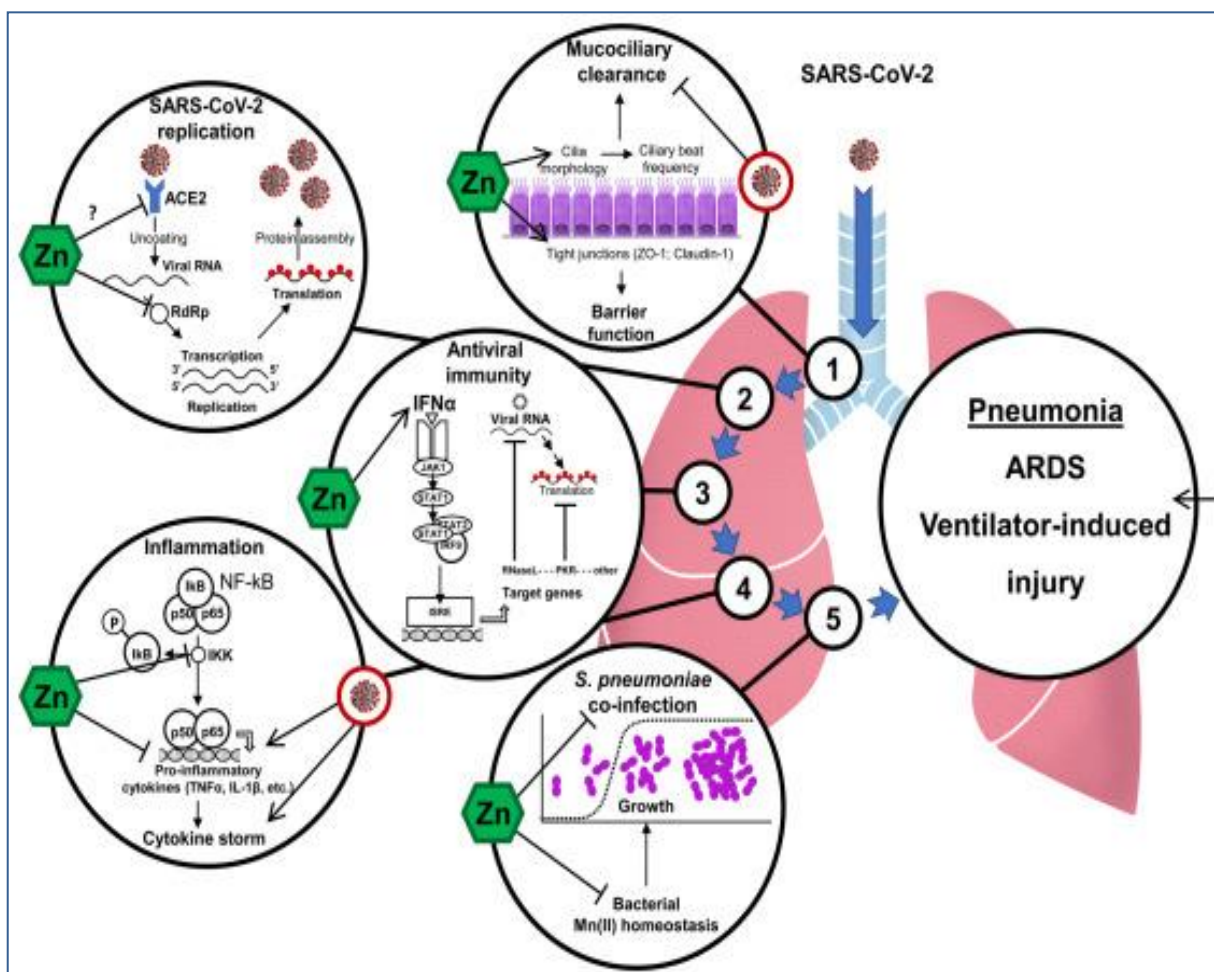


**Figure 11-** La propriété anti-inflammatoire du zinc [116].

La propriété anti-inflammatoire du zinc est démontrée par l'inhibition de la translocation de NF-κB du cytoplasme au noyau où il se lie aux gènes pro-inflammatoires conduisant à une production exagérée de cytokines pro-inflammatoires et de médiateurs inflammatoires tels que l'interleukine 1 bêta (IL-1β), Interleukine 6 (IL-6), facteur de nécrose tumorale alpha (TNFα),

intégrines, molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1), protéine d'adhésion cellulaire vasculaire 1 (VCAM-1), oxyde nitrique synthase inducible (iNOS) et cyclooxygénase-2 (COX2) avec coagulation intravasculaire disséminée et athérosclérose [116,117].

Ainsi que l'amélioration du statut en Zn peut également réduire le risque de co-infection bactérienne en exerçant un effet toxique sur *streptococcus pneumoniae*, réduisant sa croissance en interférant avec l'homéostasie du Mn (II) et en développant une carence en manganèse cytoplasmique [117].



**Figure 12-** schéma récapitulatif des mécanismes de protection du zinc proposés dans la COVID-19 [118].



1. Le zinc améliore la morphologie des cils et augmente la fréquence des battements ciliaires, améliorant ainsi la clairance mucociliaire et le rejet des particules contenant des bactéries et des virus.
2. le Zn peut diminuer l'activité de l'ACE2, connu pour être le récepteur du SARS-CoV-2, ainsi il peut bloquer la réplication de l'ARN viral par l'inhibition de RdRp
3. La régulation par le zinc de l'immunité antivirale peut aussi limiter l'infection par le SRAS-CoV-2, par le biais de la régulation positive de l'IFN $\alpha$ .
4. L'activité anti-inflammatoire du zinc, par la régulation de la fonction des lymphocytes T et aussi par inhibition de l'activité IKK et de la signalisation NF- $\kappa$ B , induit une régulation négative de la production de cytokines pro-inflammatoires.
5. la modulation de l'homéostasie du Mn(II) bactérien par le zinc peut inhiber la croissance de *S. pneumoniae* et en conséquence réduire le risque de co-infection bactérienne dans les pneumonies virales.



## **B. Traitement Medicamenteux**

### **1. Thérapies antivirales**

À ce jour, il n'existe pas de thérapies efficaces généralement prouvées pour la COVID-19 ou d'antiviraux contre le SRAS-CoV-2. L'approche la plus prometteuse adoptée par les chercheurs consiste à réutiliser des médicaments qui agissent sur des cibles dans des virus à ARN similaires, comme Ebola, l'hépatite C, la grippe et d'autres comme le MERS et le SRAS. Alors que le traitement des cas bénins de COVID-19 ne nécessite aucune thérapie ou seulement des soins de soutien standard [119].

#### **a. Chloroquine (CQ) et hydroxychloroquine (HCQ)**

La chloroquine est une 9- aminoquinoléine utilisée dans la prévention et le traitement du paludisme et des maladies auto-immunes, ayant également des effets antiviraux à large spectre [120]. En effet, en raison de son effet inhibiteur sur l'ACE2, elle semble être un puissant inhibiteur de l'infection par le SRAS-COV [121].

Il a été démontré que la chloroquine bloque le processus de glycosylation du récepteur hôte ACE2 et, par la suite, interfère avec la liaison du virus au récepteur [122], ainsi elle augmente le pH endosomal/lysosomal et pourrait donc potentiellement perturber les événements précoces du cycle de vie viral qui sont l'entrée et la fusion. Elle est également associée à des activités immunomodulatrices qui peuvent potentiellement aider à atténuer les impacts des tempêtes de cytokines chez les patients atteints d'infections virales [123].

L'hydroxychloroquine, un dérivé de la 4-aminoquinoline, est également un médicament antipaludique. Elle est mieux tolérée et donc préférée et plus utilisée que la chloroquine comme option thérapeutique pour la Covid-19. In vitro, elle a montré une action inhibitrice supérieure à celle de la chloroquine contre le SARS-COV-2 [124-125].

### **b. Remdesivir**

Le remdesivir est également un médicament réutilisé qui a été initialement développé pour le traitement de l'infection par le virus **Ebola**. Il est considéré comme l'une des options thérapeutiques la plus utilisée contre le SARS-COV-2.

C'est un nouvel analogue nucléosidique ayant été reconnu comme un antiviral potentiel et prometteur contre de nombreux virus à ARN, y compris le SRAS et le MERS-CoV [126].

Le remdesivir, un inhibiteur de l'ARN polymérase ARN-dépendante virale ayant une activité inhibitrice in vitro contre le SARS-CoV-1 et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). En outre, dans des études menées chez des primates non humains, le remdesivir initié 12 heures après l'inoculation du MERS-CoV a permis de réduire les taux de virus dans les poumons et les lésions pulmonaires [126,127].

Considéré comme l'une des meilleures options thérapeutiques avec une bonne tolérance, le remdesivir fait l'objet de plus de six (6) essais cliniques randomisés, contrôlés, en double aveugle pour évaluer son efficacité. Les résultats de ces essais cliniques pourraient ouvrir la voie à une thérapie antivirale efficace pour une telle maladie infectieuse épidémique [119].

### c. Autres traitements antiviraux

Il existe plusieurs autres traitements antiviraux utilisés contre le SARS-CoV-2, parmi lesquels nous pouvons citer :

- L'association **lopinavir / ritonavir** : sont des inhibiteurs de protéase utilisés dans le traitement du **VIH** et ont montré une activité antivirale lors des récentes pandémies de SRAS-CoV et de MERS-CoV. Ces médicaments ont également prouvé leur efficacité *in vitro* contre le coronavirus en inhibant la réplication du virus [119].

- **Umifenovir** : est un médicament approuvé en Russie et en Chine pour la prophylaxie ou le traitement de la **grippe** et d'autres infections virales respiratoires [128], l'umifenovir a également montré une activité inhibitrice contre les virus des hépatites B et C. Il peut cibler l'interaction entre la protéine S et l'ACE2 et inhiber la fusion membranaire. Des expériences *in vitro* ont montré qu'il avait une activité contre le SRAS-CoV-2, et les données cliniques actuelles ont révélé qu'il pourrait être plus efficace que le lopinavir et le ritonavir dans le traitement de la COVID-19 [129].

- Récemment, un autre médicament approuvé par la FDA (Food and Drug Administration), **l'ivermectine**, a été signalé comme inhibant la réplication *in vitro* du SARS-CoV-2. Les résultats de cette étude indiquent qu'un seul traitement de ce médicament a pu induire une réduction d'environ 5 000 fois de l'ARN viral à 48 h en culture cellulaire. L'un des principaux inconvénients qui limitent l'utilité clinique de l'ivermectine est son potentiel à provoquer une cytotoxicité [34].

## 2. Thérapie antibactérienne

Il existe une forte prévalence de surinfections bactériennes chez les patients atteints de COVID-19 qui nécessitent une hospitalisation, principalement chez ceux qui présentent des comorbidités spécifiques, des complications, un séjour prolongé, une ventilation mécanique et une corticothérapie.

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommande l'administration d'antibiotiques en complément d'un traitement antiviral chez les patients atteints de pneumonie virale grave (pneumonie étendue, insuffisance respiratoire, hypotension et fièvre), y compris les patients atteints de COVID-19 [130].

### a. Azithromycine

L'azithromycine est un antibiotique de la classe des macrolides à usage pharmacothérapeutique varié, en particulier dans les maladies inflammatoires respiratoires chroniques en raison de ses effets immunomodulateurs, en plus de ses effets antimicrobiens.

La justification de son utilisation chez les patients atteints du SRAS-CoV-2 peut être attribuée à ses activités antivirales et anti-inflammatoires en diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires et inhibant l'activation des neutrophiles. De plus, l'azithromycine a montré une capacité à inhiber la réplication du **SARS-CoV-2** in vitro [131,132]

Plusieurs études ont évalué l'option thérapeutique **chlroquine/azithromycine** dans la gestion de la Covid-19 [133,134]. Cependant, les résultats diffèrent sur l'efficacité de cette option thérapeutique.

### **3. Immunomodulateurs**

#### **a. Corticostéroïdes**

La COVID-19 sévère est associée à des lésions pulmonaires liées à l'inflammation, causées par la libération de cytokines caractérisée par des marqueurs inflammatoires élevés.

La dexaméthasone est un corticostéroïde souvent utilisé dans un large éventail de pathologies pour soulager l'inflammation en raison de ses effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Récemment, l'essai RECOVERY a montré que la dexaméthasone réduisait la mortalité d'environ un tiers chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 qui recevaient une ventilation mécanique invasive et d'un cinquième chez les patients sous oxygène. En revanche, aucun avantage n'a été constaté chez les patients sans assistance respiratoire [135]. Ainsi que les résultats d'une étude de cohorte rétrospective portant sur 201 patients atteints de COVID-19 ont montré que l'utilisation de méthylprednisolone (1-2 mg/ kg/j IV pendant 5-7 jours) peut être bénéfique pour les patients qui développent un SDRA et peut réduire le risque de décès [41]. Par ailleurs, l'utilisation de corticostéroïdes a également été associée à un risque accru d'infections bactériennes, à une augmentation de la mortalité et même à une résistance aux antiviraux en cas de pneumonie [40].

#### **b. Tocilizumab**

Un anticorps monoclonal spécifique au récepteur de l'interleukine-6 (IL-6), précédemment utilisé pour traiter divers types d'arthrite, notamment la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de libération de cytokines, s'est révélé efficace dans le traitement de la COVID-19 sévère en atténuant la tempête de cytokines [136].

#### 4. Anticoagulants

Les patients atteints de COVID-19 risquent de développer des événements veineux et thromboemboliques. Il est impératif d'exclure une embolie pulmonaire en cas de symptômes respiratoires nécessitant de l'oxygène ou de toute autre manifestation évoquant une MTEV.

Les patients atteints d'une infection par le SRAS-CoV2 présentent des symptômes qui engendrent souvent une altération de l'état général avec immobilisation, même lorsque les patients ne sont pas hospitalisés. Les patients affaiblis ayant au moins un facteur de risque de MTEV (obésité, âge > 60 ans, affection cardiorespiratoire chronique, cancer, antécédent personnel de MTEV, insuffisance veineuse ...) doivent bénéficier d'une **thromboprophylaxie** médicamenteuse [1]. Un traitement à l'héparine peut donc être utile pour atténuer cette coagulopathie pulmonaire.

L'administration sous-cutanée d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et de fondaparinux réduit significativement le risque de MTE et toutes les recommandations sont en faveur de ces molécules en première intention.

Les HBPM pourraient réduire la mortalité dans les infections à SARS-CoV-2 [137]. Il a été rapporté que les héparines favorisent les effets anti-inflammatoires contre la septicémie et le SDRA en neutralisant l'activité des protéines pro-inflammatoires [138]. L'ensemble de ces données font des héparines et apparentés, le traitement de référence dans cette indication.

## **5. Oxygénothérapie et ventilation mécanique**

L'hypoxémie peut résulter d'une altération de la fonction respiratoire due à la COVID-19. Le traitement de supplémentation en oxygène peut corriger l'hypoxémie et soulageant les dommages aux organes secondaires causés par la détresse respiratoire et l'hypoxémie [119].

Une méta-analyse a révélé que l'incidence du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) chez les patients atteints de COVID-19 était d'environ 15 % [139]. En outre, 50 à 85 % des patients admis aux urgences présentent une hypoxémie et/ou un épuisement respiratoire. [140]. Une assistance respiratoire rapide et efficace peut donc contribuer à réduire les complications et à augmenter les taux de survie chez ces patients gravement malades.

L'oxygène doit être utilisé en cas de pneumopathie grave à SARS-CoV-2 probablement dès que la SpO<sub>2</sub> est inférieure ou égale à 92 % [1].

## **6. Protocole national thérapeutique COVID-19**

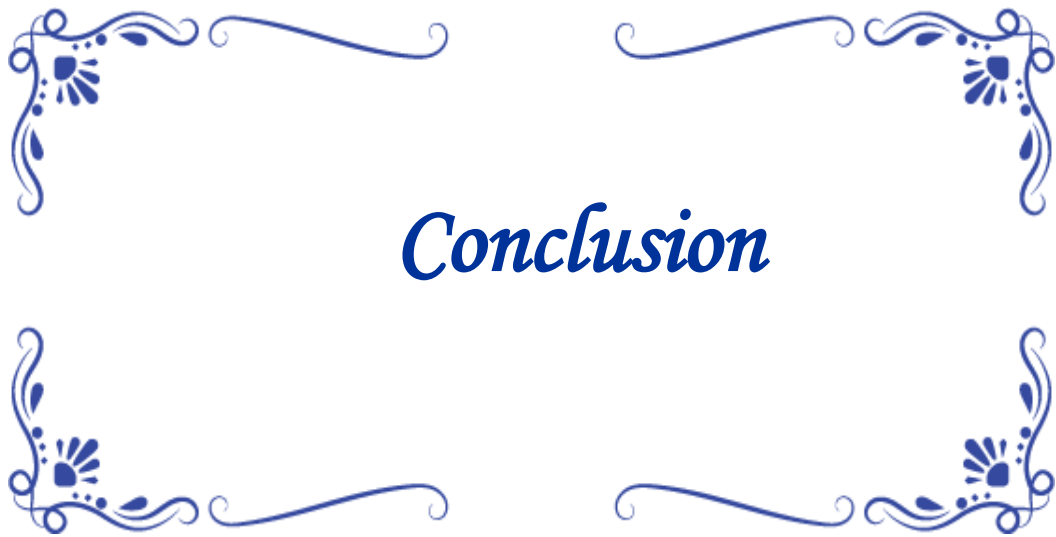
PROTOCOLE NATIONAL THERAPEUTIQUE COVID-19 (y compris pour la femme enceinte et allaitante)

		Version 04-Août 2021																					
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	
EN AMBULATOIRE & EN MEDECINE DE VILLE : PATIENT STABLE NE NECESSITANT PAS D'OXYGENE ET EN DEHORS DE TOUTES COMPLICATIONS		ECG et bilan biologique non recommandés																					
HYDROXYCHLOROQUINE 200 mg x 2																							
AZITHROMYCINE 500 mg																							
AZITHROMYCINE 250 mg																							
VITAMINE C 1000 mg x 2	1 comprimé matin et 1 comprimé à midi																						
VITAMINE D 100.000 UI																							
ZINC 45 mg																							
ANTICOAGULANTS (Dose préventive)																							
SUIVI MEDICAL	Par le médecin traitant ou par suivi téléphonique via la cellule de veille COVID																						
EN MILIEU HOSPITALIER : SPO <sub>2</sub> < 92 % ; TROUBLES DE LA CONSCIENCE ; DÉCOMPENSATION D'UNE MALADIE CHRONIQUE ; DÉTRESSE VITALE		<p>0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10.....&gt; 10.....</p> <p>→ Lunettes d'O<sub>2</sub> → Masque à haute concentration → O<sub>2</sub> à haut débit - VNI - Ventilation mécanique</p>																					
OXYGÈNE (L/min) si SpO <sub>2</sub> < 92%																							
CORTICOIDES (Si besoin en O <sub>2</sub> et/ou CRP ≥ 70 mg/L + surveillance glycémie)	Dexaméthasone 6 mg/jour ou Méthyprednisolone 20 mg x 2/jour ou Prednisone 40 mg/jour ou Hydrocortisone 150 mg/jour																						
ANTIBIOTIQUES	Antibiothérapie si signes de surinfection (persistance de la fièvre, crachats purulents, PNN et procalcitonine élevées) ou absence d'amélioration clinique Amoxicilline - Acide clavulanique, si allergie : Fluoroquinolone antipneumococcique (Lévofloxacine)																						
ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	Systématique en hospitalisation (HBPM ou HNF si CICr < 15 ml/min) relais par AOD à la sortie pendant 30 jours sauf contre-indication																						
ANTICOAGULANTS (Dose curative)	Si D-Dimères > 3000 ng/mL, Fibrinogène > 8 g/L, ECOMO, CRP > 150 mg/L, Cancer actif ou Antécédents de MTEV																						
TOCILIZUMAB (Orage cytokinique)	Si besoin en O <sub>2</sub> et IL-6 x 3 N avec procalcitonine normale																						
	1 <sup>ère</sup> Dose 8 mg/kg																						
	± 2 <sup>e</sup> Dose si échec après 12 h																						
	Contre-indiquée si infection bactérienne ou cytolysé hépatique																						

**Tableau 5** - La mise à jour du protocole thérapeutique national 4 août 2021  
 (Source : ministère de la santé (<https://www.sante.gov.ma>))

Le traitement des cas graves se fait au cas par cas selon le terrain et le degré de gravité clinique.





Compte tenu de l'absence actuelle de thérapies antivirales efficaces contre la COVID-19, de sa forte contagiosité, de sa progression fréquente et potentiellement mortelle, et de son énorme impact négatif sur les personnes touchées et les systèmes de soins de santé dans le monde entier, de nouvelles options thérapeutiques contre cette maladie virale sont souhaitées de toute urgence. Au vu des données récentes sur l'évolution clinique de la maladie, on considère qu'un statut adéquat en Zn et en vitamine C pourrait avoir un effet protecteur en tant que traitement adjuvant de la COVID-19.

Les avantages potentiels de la vitamine C, son faible coût, son profil d'innocuité et ses multiples actions modificatrices de la maladie, notamment ses effets antioxydants, anti-inflammatoires et immunomodulateurs, et en raison de son rôle potentiel dans l'atténuation des infections des voies respiratoires supérieures et de son utilisation comme traitement intraveineux à haute dose dans le SDRA et la septicémie, elle peut s'avérer bénéfique dans la COVID-19.

Le zinc est aussi bien toléré et il est surtout connu pour ses activités antioxydantes, immunomodulatrices et antivirales, cette dernière étant médiée par sa capacité à stabiliser la membrane cellulaire en empêchant l'entrée du virus et à inhiber la réplication virale par interférence avec la transcription du génome viral, protégeant ainsi les cellules et les tissus de l'organisme d'une infection virale, dommages oxydatifs et dysfonctionnement.

Sur la base des connaissances actuelles sur les effets bénéfiques et nocifs de la vitamine C et le zinc, on peut conclure en toute sécurité que le rapport bénéfice/risque est en faveur de la supplémentation en vitamine C et en zinc dans la COVID-19.



## **RESUME :**

**Titre :** l'intérêt de l'utilisation de la vitamine C et le zinc au cours de la pandémie COVID-19.

**Auteur :** Youssef Mouna

**Directeur de thèse :** Pr. Dami Abdellah

**Mots clés :** COVID-19, SARS-CoV-2, vitamine C, acide ascorbique, zinc

Le monde est confronté à une crise sanitaire sans précédent due à la pandémie de Covid-19. Le virus ne cesse de se propager dans le monde entier depuis sa première apparition en décembre 2019 à Wuhan. Ce dernier a entraîné plus de 300 millions de cas d'infection dans le monde et plus de 5 millions de décès.

En raison de sa propagation mondiale et du nombre élevé de décès, cette maladie et ses conséquences représentent un enjeu très actuel pour la recherche et le développement de nouvelles approches thérapeutiques, l'une de ces approches est la thérapie par la vitamine C et le zinc.

Des études récentes ont révélé q' une perfusion intraveineuse de vitamine C a significativement diminué la mortalité et le nombre de jours en unité de soins intensifs et a réduit l'inflammation chez les patients covid-19 ainsi que des études suggèrent que l'administration de vitamine C peut augmenter le taux de survie en atténuant l'activation excessive des réponses immunitaires l'« orage cytokinique ».

Le zinc présente ainsi des avantages potentiels pour la santé contre la pandémie de COVID-19 en améliorant la réponse immunitaire, en minimisant l'infection et l'inflammation, en prévenant les lésions pulmonaires et en inhibant la réplication virale.

Il serait donc injustifié de prétendre que la vitamine c et le zinc sont la réponse miracle à la pandémie de coronavirus, mais il serait juste de dire qu'il existe de nouvelles preuves en faveur de leur supplémentation dans COVID-19.

## **ABSTRACT:**

**Title:** the value of using vitamin C and zinc during the COVID-19 pandemic.

**Author:** Youssef Mouna

**Supervisor:** Pr. Dami Abdellah

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, vitamin C, ascorbic acid, zinc

The world is facing an unprecedented health crisis due to the Covid-19 pandemic. The virus has been steadily spreading around the world since its first outbreak in December 2019 in Wuhan. It has resulted in more than 300 million cases of worldwide infection and more than 5 million deaths.

Because of its global spread and high death toll, this disease and its consequences represent a very current issue for research and development of new therapeutic approaches, one of which is vitamin C and zinc therapy.

Recent studies have found that intravenous infusion of vitamin C significantly reduced mortality and days in the intensive care unit and reduced inflammation in covid-19 patients also studies suggest that vitamin C administration may increase survival rates by attenuating the excessive activation of immune responses the "cytokine storm".

Zinc also has potential health benefits against the COVID-19 pandemic by improving the immune response, minimising infection and inflammation, preventing lung damage and inhibiting viral replication.

It would therefore be unjustified to claim that vitamin c and zinc are the miracle answer to the coronavirus pandemic, but it would be fair to say that there is new evidence for their supplementation in COVID-19.

## ملخص

**العنوان:** قيمة استخدام فيتامين سي والزنك أثناء جائحة كوفيد-19

**المؤلفة:** منى يوسف

**المشرف:** الأستاذ عبد الله دامي

**الكلمات الأساسية:** كوفيد-19 ، SARS-CoV-2، فيتامين سي ,حمض الاسكوربيك, زنك

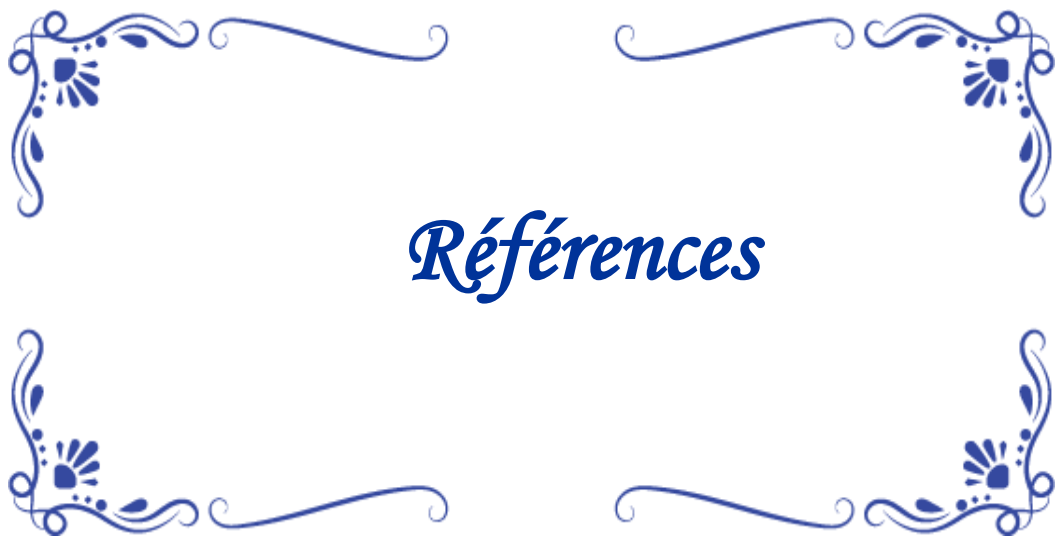
يواجه العالم أزمة صحية غير مسبوقه بسبب جائحة كوفيد-19. استمر الفيروس في الانتشار حول العالم منذ ظهوره الأول في ديسمبر 2019 في مدينة ووهان. وقد أدى هذا الأخير إلى أكثر من 300 مليون حالة إصابة في جميع أنحاء العالم وأكثر من 5 ملايين حالة وفاة.

نظرًا لانتشاره في جميع أنحاء العالم والعدد الكبير من الوفيات ، يمثل هذا المرض وعواقبه تحديًا رهناً للغاية للبحث وتطوير مناهج علاجية جديدة، ومن بين هذه الأساليب العلاج بـفيتامين سي والزنك.

وجدت الدراسات الحديثة أن الحقن الوريدي لفيتامين سي قلل بشكل كبير من معدل الوفيات والأيام في وحدة العناية المركزة وقلل الالتهاب لدى مرضى كوفيد-19 ، كما تشير الدراسات إلى أن إعطاء فيتامين سي قد يزيد من معدل البقاء على قيد الحياة عن طريق التخفيف من التنشيط المفرط للاستجابات المناعية المعروفة باسم "عاصفة السيتوكين".

للزنك أيضًا فوائد صحية محتملة ضد جائحة كوفيد19 من خلال تحسين الاستجابة المناعية، تقليل العدوى والالتهابات، منع تلف الرئة ومنع تكاثر الفيروس.

لذلك سيكون من غير المبرر الادعاء بأن فيتامين سي والزنك هما الحل المعجزة لوباء فيروس كورونا، ولكن سيكون من الإنصاف القول إن هناك أدلة جديدة تدعم استخدامها في كوفيد19.



- [1] ANDREJAK C , Bernard-Stoecklin S , et al. Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19. Haut Conseil de la santé publique. 2020
- [2] Covid-19 : chronologie de l'action de l'OMS : <https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- [3] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Covid-19 pandemic : <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>
- [4] Bulletin de l'Urgence de Santé Publique liée au COVID-19 CNOUSP, le 4 mars 2020.
- [5] SARS-COV, L. E. Comprendre le développement des vaccins contre le SARS-CoV-2. 2020.
- [6] COVID-19 Weekly Epidemiological Update 10 January 2021. World Health Organization (WHO). 2021.
- [7] JUCKEL, Dylan, DUBUISSON, Jean, et BELOUZARD, Sandrine. Les coronavirus, ennemis incertains. *médecine/sciences*, 2020, vol. 36, no 6-7, p. 633-641
- [8] Chidiac C, Bernard-stoecklin S, et al. Relatif à la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV2. Le Haut Conseil de la santé publique. 2020
- [9] Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10):1686-1697. doi:10.7150/ijbs.45472.



- [10] Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26:450- 452
- [11] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536- 544.
- [12] HADISI, Zhina, WALSH, Tavia, DABIRI, Seyed Mohammad Hossein, et al. Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19) Pandemic: From Diagnosis to Treatment Strategies. *Advanced Therapeutics*, 2021, vol. 4, no 3, p. 2000173.
- [13] Dr Michel NAHON, COVID-19 : mise au point quotidienne. 16 janvier 2021
- [14] Pearson CAB, Russell TW, Davies N, et al. Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2. *CMMID.*
- [15] HODCROFT, Emma B., ZUBER, Moira, NADEAU, Sarah, et al. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *MedRxiv*, 2020.
- [16] GEHANNO, J. F., BONNETERRE, V., ANDUJAR, P., et al. Arguments pour une possible transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2 dans la crise COVID-19. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 2020.

- [17] Lescure F.X., Bouadma L., Nguyen D. Lancet Infect Dis; 2020. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series.
- [18] Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. Emerg Infect Dis. 2020;26:1320-3.
- [19] Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 73. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2020.
- [20] Gehanno JF, Bonneterre V, Andujar P, et al. Arguments pour une possible transmission par voie aérienne du SARSCoV-2 dans la crise COVID-19. Arch Mal Prof Environ 2020.
- [21] Transmission du SARS-CoV-2 – Implications pour les précautions visant à prévenir l’infection : Document d’information scientifique. Organisation Mondial de la Sante (OMS). 2020
- [22] GUAN, Wei-jie, NI, Zheng-yi, HU, Yu, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine, 2020.
- [23] Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARSCoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ. 2020:m1443.
- [24] Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. Emerg Microbes Infect. 2020;9:991-3.

- [25] Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844.
- [26] Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8).
- [27] Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, et al. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly*. 2020;2:123-4.
- [28] Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1631-3.
- [29] Walker KF , O'Donoghue K , Grace N , et al. Maternal transmission of Sars-CoV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: A systematic review and critical analysis . *BJOG* 2020 . doi: 10.1111/1471-0528.16362
- [30] Fitzpatrick RB . *LactMed*. Drugs and lactation database . *J Elec Res Med Libr* 2007 ; 4 ( 1-2 ) : 155 - 66 .
- [31] NAJAFIMEHR, Hadis, MOHAMED ALI, Kosar, SAFARI, Saeed, et al. Estimation of basic reproduction number for COVID-19 and the reasons for its differences. *International journal of clinical practice*, 2020, vol. 74, no 8.

- [32] AMIR, Imane Jamai, LEBAR, Zina, et al. Covid-19: virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 2020, vol. 31, no 619, p. 15.
- [33] TAY, Matthew Zirui, POH, Chek Meng, RÉNIA, Laurent, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 2020, vol. 20, no 6, p. 363-374.
- [34] CASCELLA, Marco, RAJNIK, Michael, CUOMO, Arturo, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *Statpearls* [internet], 2020.
- [35] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529–39
- [36] Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l’adulte, la femme enceinte et l’enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Med Interne* 2020
- [37] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020:e201585,
- [38] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 07;323(13):1239-1242.

- [39] Lechien Jerome R., Chiesa Estomba Carlos M. De Siatì Daniele R. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild to moderate forms of the coronavirus disease (COVID 19), *European Archives of Oto-RhinoLaryngology* 2020
- [40] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020:e200994, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- [41] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229):1054–1062.
- [42] Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARSCov-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurology* 2020
- [43] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4):844-847
- [44] HERMANS, Cédric et LAMBERT, Catherine. COVID-19: une maladie thrombotique?
- [45] Desvaux, É., & Faucher, J.-F. (2020). Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2020(526), 40–47. doi:10.1016/s1773-035x(20)30312-9

- [46] Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(18): 2352—71.
- [47] El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait-Brit A, Ammour O, El-Hangouch J, et al. Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1er avril 2020
- [48] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IPLarge-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020
- [49] Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020 Apr 30;cvaa106
- [50] Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020
- [51] KASHONGWE, Innocent Murhula, LEPIRA, Francois Bompeka, TUMA, Hippolyte Nani, et al. Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19). *Ann. Afr. Med*, 2020, vol. 13, no 3, p. e3685.

- [52] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Apr 10
- [53] MONDIALE DE LA SANTÉ, Organisation. Tests diagnostiques pour le dépistage du SARS-CoV-2: orientations provisoires, 11 septembre 2020. Organisation mondiale de la Santé, 2020
- [54] Modalités de prélèvements, de conservation et d'acheminement des prélèvements pour le diagnostic virologique d'un cas suspect covid-19. Institut Pasteur d'Algérie.
- [55] LONGOKOLO, Murielle Mashe, MURHULA KASHONGWE, Innocent, KAMWIZIKU, GuyGuy, et al. Tests diagnostiques de l'infection à Coronavirus (COVID-19): des atouts et des limites. *Annales Africaines de Médecine*, 2020.
- [56] DHAMA, Kuldeep, KHAN, Sharun, TIWARI, Ruchi, et al. Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, 2020, vol. 33, no 4, p. e00028-20.
- [57] LEFEUVRE, Caroline, PRZYROWSKI, Émilie, et APAIRE-MARCHAIS, Véronique. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus SARS-CoV-2. *Actualités Pharmaceutiques*, 2020, vol. 59, no 599, p. 18-23.
- [58] <https://www.louvainmedical.be/fr/article/methodes-diagnostiques-du-covid-19>

- [59] HANTZ, Sébastien. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2: stratégies et interprétation des résultats. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020, vol. 2020, no 526, p. 48-56.
- [60] GUILLAND, J. C. Vitamines hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 et C. *EMC-Endocrinol Nutr*, 2013, vol. 10, p. 1-18.
- [61] Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 05 septembre 2021]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-\(mg-100-g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/55100/vitamine-c-(mg-100-g)).
- [62] DE MATOS, Sandra. Statut vitaminique C chez des sujets hospitalisés dans un service de médecine interne: analyse de fréquence, facteurs de risque et corrélation clinico-biologique. 2016.
- [63] Bonnefont-Rousselot D, Bonnel S, Borel P, Bouglé D, Cals M-J, Carbonneau M-A, et al. Cahier de formation en biologie médicale N°38 : Les Vitamines. Bioforma, formation continue des biologistes; 2007
- [64] FAIN, Olivier. Vitamin C deficiency. *La Revue de medecine interne*, 2004, vol. 25, no 12, p. 872-880.
- [65] GEESIN, JEFFREY C., BERG, RICHARD A., et al. Ascorbic acid regulation of extracellular matrix expression. *Handbook of Vitamins*, 2001.
- [66] COLUNGA BIANCATELLI, Ruben Manuel Luciano, BERRILL, Max, CATRAVAS, John D., et al. Quercetin and vitamin C: an experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). *Frontiers in immunology*, 2020, vol. 11, p. 1451.



- [67] Mandl J, Szarka A, Bánhegyi G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol.* août 2009;157(7):1097-110.
- [68] Gorton, HC ; Jarvis, K. L'efficacité de la vitamine C dans la prévention et le soulagement des symptômes des infections respiratoires induites par le virus. *J. Manip. Physiol. Là.* 1999 , 22 , 530-533.
- [69] Ran, L.; Zhao, W. ; Wang, J.; Wang, H.; Zhao, Y. ; Tseng, Y. ; Bu, H. Une dose supplémentaire de vitamine C basée sur une supplémentation quotidienne raccourcit le rhume : une méta-analyse de 9 essais contrôlés randomisés. *BioMed Rés. Int.* 2018 , 2018 , 1837634.
- [70] CALDER, Philip C., CARR, Anitra C., GOMBART, Adrian F., et al. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no 4, p. 1181.
- [71] HEUSER, Gunnar et VOJDANI, Aristo. Enhancement of natural killer cell activity and T and B cell function by buffered vitamin C in patients exposed to toxic chemicals: the role of protein kinase-C. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 1997, vol. 19, no 3, p. 291-312.
- [72] LIUGAN, Mikee et CARR, Anitra C. Vitamin C and neutrophil function: findings from randomized controlled trials. *Nutrients*, 2019, vol. 11, no 9, p. 2102.

- [73] JAYACHANDRAN, Muthuvel, RANI, PACKIASAMY JULIET AROCKIA, ARIVAZHAGAN, PALANIYAPPAN, et al. Neutrophil phagocytic function and humoral immune response with reference to ascorbate supplementation in aging humans. *Journal of Anti-Aging Medicine*, 2000, vol. 3, no 1, p. 37-42.
- [74] STIPP, Melanie M. SARS-CoV-2: micronutrient optimization in supporting host immunocompetence. *Int J Clin Case Rep Rev*, 2020, vol. 2, no 2, p. 01-10.
- [75] García, L.F. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020, 11, 1441.
- [76] Tripathi, P.; Tripathi, P.; Kashyap, L.; Singh, V. The role of nitric oxide in inflammatory reactions. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2007, 51, 443–452.
- [77] Alamdari, D.H.; Moghaddam, A.B.; Amini, S.; Keramati, M.R.; Zarmehri, A.M.; Alamdari, A.H.; Damsaz, M.; Banpour, H.; Yarahmadi, A.; Koliakos, G. Application of methylene blue-vitamin C–N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial. *Eur. J. Pharmacol.* 2020, 885, 173494.
- [78] Hiedra, R.; Lo, K.B.; Elbashabsheh, M.; Gul, F.; Wright, R.M.; Albano, J.; Azmaiparashvili, Z.; Patarroyo Aponte, G. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: A case series. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2020, 1, 1–3.

- [79] CERULLO, Giuseppe, NEGRO, Massimo, PARIMBELLI, Mauro, et al. The long history of vitamin C: from prevention of the common cold to potential aid in the treatment of COVID-19. *Frontiers in immunology*, 2020, vol. 11, p. 2636.
- [80] Adams, K.K.; Baker, W.L.; Sobieraj, D.M. Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19. *Ann. Pharmacother.* 2020, 54, 820–826.
- [81] Truwit, J.D.; Hite, R.D.; Morris, P.E.; DeWilde, C.; Priday, A.; Fisher, B.; Thacker, L.R.; Natarajan, R.; Brophy, D.F.; Sculthorpe, R. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA* 2019, 322, 1261–1270.
- [82] Khan, H.M.W.; Parikh, N.; Megala, S.M.; Predeteanu, G.S. Unusual early recovery of a critical COVID-19 patient after administration of intravenous vitamin C. *Am. J. Case Rep.* 2020, 21, e925521-1.
- [83] HOLFORD, Patrick, CARR, Anitra C., JOVIC, Thomas H., et al. Vitamin C—An adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. *Nutrients*, 2020, vol. 12, no 12, p. 3760.
- [84] ZHANG, Jing, RAO, Xin, LI, Yiming, et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. *Research Square*, 2020, vol. 10.

- [85] Curtin F, Gerçekci C, Simona A. Sulfate de zinc et COVID-19 : évaluation pharmacologique Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Hopitaux Universitaires de Genève. Cliniquesactuelle : 10.11.2020
- [86] Direction générale de la protection de la santé. le zinc .Ottawa : Santé Canada. 1979 <https://www.canada.ca/content/dam/canada/health-canada/migration/healthy-canadians/publications/healthy-living-vie-saine/water-zinc-eau/alt/water-zinc-eau-fra.pdf>
- [87] Brown KH, Wuehler SE, Peerson JM. The Importance of Zinc in Human Nutrition and Estimation of the Global Prevalence of Zinc Deficiency. Food Nutr Bull. 1 janv 2001;22(2):113-25.
- [88] Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 06 septembre 2021]. Disponible sur: [https://ciqual.anses.fr/#/constituants/10300/zinc-\(mg-100g\)](https://ciqual.anses.fr/#/constituants/10300/zinc-(mg-100g))
- [89] DE L'ANSES, Avis. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux. 2021.
- [90] WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. Directives sur l'enrichissement des aliments en micronutriments. 2011.
- [91] CHASAPIS, Christos T., LOUTSIDOU, Ariadni C., SPILIOPOULOU, Chara A., et al. Zinc and human health: an update. Archives of toxicology, 2012, vol. 86, no 4, p. 521-534.

- [92] BROWN, Kenneth H., WUEHLER, Sara E., et PEERSON, Jan M. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food and Nutrition Bulletin*, 2001, vol. 22, no 2, p. 113-125.
- [93] CHASAPIS, Christos T., LOUTSIDOU, Ariadni C., SPILIOPOULOU, Chara A., et al. Zinc and human health: an update. *Archives of toxicology*, 2012, vol. 86, no 4, p. 521-534.
- [94] BHOWMIK, Debjit, CHIRANJIB, K., et KUMAR, S. A potential medicinal importance of zinc in human health and chronic. *Int J Pharm*, 2010, vol. 1, no 1, p. 05-11.
- [95] GAMMOH, Nour Zahi et RINK, Lothar. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*, 2017, vol. 9, no 6, p. 624.
- [96] PRASAD, Ananda S. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. *Frontiers in nutrition*, 2014, vol. 1, p. 14.
- [97] RUTTKAY-NEDECKY, Branislav, NEJDL, Lukas, GUMULEC, Jaromir, et al. The role of metallothionein in oxidative stress. *International journal of molecular sciences*, 2013, vol. 14, no 3, p. 6044-6066.
- [98] Yagi T, Asakawa A, Ueda H, Ikeda S, Miyawaki S, Inui A. The role of zinc in the treatment of taste disorders. *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2013 Apr;5(1):44-51. doi: 10.2174/2212798411305010007 . PMID: 23305423

- [99] Chilvers MA, McKean M, Rutman A, Myint BS, Silverman M, O'Callaghan C. The effects of coronavirus on human nasal ciliated respiratory epithelium. *Eur Respir J.* (2001) 18:965–70. 10.1183/09031936.01.00093001
- [100] Woodworth BA, Zhang S, Tamashiro E, Bhargava G, Palmer JN, Cohen NA. Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium-dependent manner. *Am J Rhinol Allergy.* (2010) 24:6–10. 10.2500/ajra.2010.24.3379
- [101] 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. *Indones Biomed J.* (2020) 12:78–84. 10.18585/inabj.v12i1.998
- [102] Speth R, Carrera E, Jean-Baptiste M, Joachim A, Linares A. Concentration-dependent effects of zinc on angiotensin-converting enzyme-2 activity (1067.4). *FASEB J.* (2014) 28(1\_supplement):1067.4.
- [103] Reeves PG, O'Dell BL. Effects of dietary zinc deprivation on the activity of angiotensin-converting enzyme in serum of rats and guinea pigs. *J Nutr.* (1986) 116:128–34. 10.1093/jn/116.1.128
- [104] Christianson DW, Alexander RS. Carboxylate-histidine-zinc interactions in protein structure and function. *J. Am. Chem. Soc.* (1989) 111:6412–9. 10.1021/ja00198a065
- [105] Cox E. Zinc-dependent protein folding. *Curr Opin Chem Biol.* (2000) 4:162–5. 10.1016/S1367-5931(99)00070-8

- [106] Rosenkranz E, Metz CH, Maywald M, Hilgers R-D, Weßels I, Senff T, et al. . Zinc supplementation induces regulatory T cells by inhibition of Sirt-1 deacetylase in mixed lymphocyte cultures. *Mol Nutr Food Res.* (2016) 60:661–71. doi: 10.1002/mnfr.201500524
- [107] te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176
- [108] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269–271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
- [109] [Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One.* 2014;9:e109180. doi: 10.1371/journal.pone.0109180 .
- [110] Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine/hydroxy-chloroquine be harmful in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment? *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 24; doi: 10.1093/cid/ciaa321 . Epub ahead of print.
- [111] Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM, Ortiz M, O'Sullivan CK, Fernández-Larrea JB. Zinc ionophore activity of quercetin and epigallocatechin-gallate: From Hepa 1-6 cells to a liposome model. *J Agric Food Chem.* 2014;62:8085–8093. doi: 10.1021/jf5014633.

- [112] SAMAD, Nandeeta, SODUNKE, Temitayo Eniola, ABUBAKAR, Abdullahi Rabi, et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *Journal of inflammation research*, 2021, vol. 14, p. 527.
- [113] Cakman I, Kirchner H, Rink L. Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon- $\alpha$  by leukocytes from elderly persons. *J Interferon Cytokine Res.* 1997;17:469–472. doi: 10.1089/jir.1997.17.469 .
- [114] Berg K, Bolt G, Andersen H, Owen TC. Zinc potentiates the antiviral action of human IFN- $\alpha$  tenfold. *J Interferon Cytokine Res.* 2001;21:471–474. doi: 10.1089/10799900152434330
- [115] WESSELS, Inga, HAASE, Hajo, ENGELHARDT, Gabriela, et al. Zinc deficiency induces production of the proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  in promyeloid cells via epigenetic and redox-dependent mechanisms. *The Journal of nutritional biochemistry*, 2013, vol. 24, no 1, p. 289-297.
- [116] OYAGBEMI, Ademola Adetokunbo, AJIBADE, Temitayo Olabisi, ABOUA, Yapo Guillaume, et al. Potential health benefits of zinc supplementation for the management of COVID- 19 pandemic. *Journal of Food Biochemistry*, 2021, vol. 45, no 2, p. e13604.
- [117] Jacobsen FE, Kazmierczak KM, Lisher JP, Winkler ME, Giedroc DP. Interplay between manganese and zinc homeostasis in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *Metallomics.* 2011;3:38–41. doi: 10.1039/C0MT00050G.



- [118] SKALNY, Anatoly V., RINK, Lothar, AJSUVAKOVA, Olga P., et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *International journal of molecular medicine*, 2020, vol. 46, no 1, p. 17-26.
- [119] TRAORE, Boubakar, BAKANA, Gladys TSOUMBOU, SAMIRA, N. A. N. I., et al. COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE. *Revue Marocaine de Santé Publique*, 2020, vol. 7, no 10.
- [120] Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu K-F, Wei Y, et al. Antimalaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 2013 Feb;23(2):300–2
- [121] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J.* 2005 Aug 22;2(1):69.
- [122] AL-HORANI, Rami A., KAR, Srabani, et ALITER, Kholoud F. Potential anti-COVID-19 therapeutics that block the early stage of the viral life cycle: Structures, mechanisms, and clinical trials. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no 15, p. 5224.
- [123] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269–71
- [124] Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155– 66.
- [125] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral

Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Mar 9.

- [126] de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 24;117(12):6771–6. CONCLUSION REFERENCES TRAORE B. et al. *Revue marocaine de santé publique* , vol 7 , n° 10 36
- [127] Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020 10;295(15):4773–9.
- [128] Blaising J, Polyak SJ, Pécheur E-I. Arbidol as a broadspectrum antiviral: an update. *Antiviral Res*. 2014 Jul;107:84–94.
- [129] Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):69–71
- [130] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenzaa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2019 05;68(6):e1–47.

- [131] Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010 Jul;23(3):590– 615.
- [132] Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 May;68(5):479–503
- [133] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20;105949.
- [134] Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sindi AA, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2019 Apr;81:184–90.
- [135] GROUP, The RECOVERY Collaborative. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *The New England journal of medicine*, 2020.
- [136] XU, Xiaoling, HAN, Mingfeng, LI, Tiantian, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, vol. 117, no 20, p. 10970-10975.

- [137] Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-1099. doi:10.1111/jth.14817
- [138] Thachil J, Agarwal S. Understanding the COVID-19 coagulopathy spectrum [published online ahead of print, 2020 May 21]. *Anaesthesia.* 2020;10.1111/anae.15141. doi:10.1111/anae.15141
- [139] Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):612–7.
- [140] Fowler RA, Lapinsky SE, Hallett D, Detsky AS, Sibbald WJ, Slutsky AS, et al. Critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2003 Jul 16;290(3):367–73.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*ⓓ' honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*ⓓ' exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*ⓓ' être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*ⓓe ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأمل أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة

سنة : 2022  
رقم: 29

# قيمة استخدام فيتامين سي والزنك أثناء جائحة كوفيد - 19

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

## من طرف

السيدة منى يوسف  
المزداة في 29 يناير 1997 بالدار البيضاء

## لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : كوفيد-19؛ SARS-CoV-2؛ فيتامين سي؛ حمض الاسكوربيك؛ زنك

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة	السيدة سناء بوحسايين أستاذة في الكيمياء الحيوية
مشرف	السيد عبد الله دامي أستاذ في الكيمياء الحيوية
عضو	السيد عز العرب مسرار أستاذ في علم الدم البيولوجي
عضو	السيد أنس جعايدي أستاذ في علم الدم البيولوجي
عضوة	السيدة سعاد بنكيران أستاذة في علم الدم البيولوجي