

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**Étude de la qualité et l'efficacité des produits à base de zinc
dans le cadre de la prise en charge de Covid-19**

Thèse d'exercice de fin d'étude

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Septembre 2021

Présentée par :

DAIA Marwa

AMMAR Bouchra

Encadrée par :

✓ **Dr H. IMOUDACHE** : Maitre-assistant en chimie minérale pharmaceutique

Devant le jury :

Pr A. GHARBI : Professeur en chimie analytique

Président

Dr H. IMOUDACHE : Maitre-assistant en chimie minérale pharmaceutique

Promoteur

Dr H. BENGUERGOURA : Maitre de conférences en chimie analytique

Examineur

Dr F. REGGABI : Maitre assistante en biophysique pharmaceutique

Examineur

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB –BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**Étude de la qualité et l'efficacité des produits à base de zinc
dans le cadre de la prise en charge de Covid-19**

Thèse d'exercice de fin d'étude

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Septembre 2021

Présentée par :

DAIA Marwa

AMMAR Bouchra

Encadrée par :

✓ **Dr H. IMOUDACHE** : Maitre-assistant en chimie minérale pharmaceutique

Devant le jury :

Pr A. GHARBI : Professeur en chimie analytique

Président

Dr H. IMOUDACHE : Maitre-assistant en chimie minérale pharmaceutique

Promoteur

Dr H. BENGUERGOURA : Maitre de conférences en chimie analytique

Examineur

Dr F. REGGABI : Maitre assistante en biophysique pharmaceutique

Examineur

Remerciements :

*Avant tout nous tenons à remercier **Allah** pour nous avoir donné la force, le courage et la patience pour mener à terme ce modeste travail.*

En préambule, nous souhaiterions adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apportées leur aide et qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.

*C'est avec une profonde reconnaissance et une considération particulière que nous adressons nos remerciements à notre promoteur **DR.H. IMOUDACHE** pour sa gentillesse, son savoir, ses précieux conseils, son assistance et son aide.*

On espère qu'il trouvera dans ce travail de quoi justifier sa confiance.

Profonds respects.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude aux membres de jury :

*A notre président de jury **Pr A. GHARBI**, pour l'honneur que vous nous fait en acceptant de présider notre thèse On vous remercie énormément.*

*A **Dr H. BENGVERGOURA**, pour avoir accepté d'être membre de jury et pour votre aide*

*A **Dr F. REGGABI** d'avoir accepté d'examiner notre modeste travail*

*Nous adressons nos profondes gratitudees à tous le personnel du laboratoire de chimie analytique de CRD-SAIDAL où nous avons effectué notre stage surtout **Mme N.***

***Mekroui**, **Mme A. Mezian** et **Nabil** Vous n'avez pas hésité à nous fournir l'aide nécessaire malgré vos charges professionnelles. On vous remercie pour votre gentillesse et votre serviabilité.*

MERCI

Dédicace :

*Je tiens en premier lieu à remercier **ALLAH** pour la volonté, la santé et le courage qu'il m'a donné pour suivre mes études et de choisir un métier aussi noble.*

A mes chers parents que j'aime plus que tout le monde, Je n'ai pas assez de mots pour vous dire merci et combien je vous aime. Merci de m'aimer comme vous le faites si merveilleusement .Si je suis là aujourd'hui, C'est grâce à vous, à votre tendresse, à votre amour inconditionnel, à votre générosité et votre confiance, à votre soutien, encouragement et espoir. Vous êtes le fil conducteur de ma vie.

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais vous décevoir.

*Papa « **DAIA Kamels** » symbole de la force et la patience sans fin, Mon plus fort repère, Mon amour éternel tu as toujours été pour moi un exemple du père au cœur si doux et pur, Honnête, affectueux, attentionné ... je tiens à honorer l'homme que tu es ; Tellement fière de vous avoir comme père **ALLAH YCHAFIK PAPATI**.*

*Mama « **Takherist Aicha** » mon exemple, mon guide dans l'ombre, mon géant de lumière, ma meilleure amie, ma sœur, à celui qui a toujours été présente, qui m'a appris les vraies valeurs de la vie, à celui qui m'a soutenu en toutes circonstances .Tes prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de mon parcours. Je t'aime **MAMATI**.*

« J'implore Allah le tout-puissant pour qu'il vous préserve et vous accorde une bonne santé longue vie et bonheur »

*Au meilleure binôme, ma cousine, ma sœur **BOUCHRA** Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer l'amour et l'estime que j'ai pour toi .Merci pour tous les moments et les souvenirs qu'on a passé depuis notre enfance .Tu m'as toujours soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens se consolider et se pérenniser pour toute la vie. Love u Green*

***Fedoua Barbara**, j'ai de la chance de t'Avoir comme meilleure amie. Qu'importe ce que je fais, ce que je traverse, tu es toujours présente à mes côtés, à m'écouter, à me soutenir, à me faire rire, à me comprendre sans que je dise un mot. Tu es tellement importante pour moi. J'espère que notre amitié durera jusqu'à l'éternité. Merci pour tout ! Je t'aime*

*A mes amies proches **Fedoua, Halima, Ferial** je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection, mon amour et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux compter.*

*A toute la famille **DAIA** et la famille **TAKHERIST** Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Qu'Allah vous garde et vous procure santé et bonheur.*

*A toute la famille **pharmacum**; A la meilleure chose qui me soit arrivée ! Je vous remercie infiniment pour l'opportunité que vous m'avez accordée. Encore plus de réussite et de succès InchaAllah !*

A tous ceux qui me sont chers et proches de mon cœur, et à tous ceux qui m'aiment et aurait voulu partager ma joie. Vous êtes dans mon cœur, affectueusement.

Marwa

Dédicace:

First, I thank *ALLAH* for having giving me the patience, the courage, the will and the knowledge to accomplish and to realize this modest work.

To my *mother*, my inspiration, you have been always my number one supporter, thank you for pushing me to believe that anything is possible if i just put my mind to it, thank you for instilling me with strong passion for learning, thank you for believing in me, thank you for your endless love.

To my *father*, without your support both emotional and financial I'd never arrive to reach the peak of my studies. Words can't describe how much you sacrificed to me, thank you for everything you have done for me.

I'm highly blessed to have such amazing parents, you are one in million, and I promise to do everything in my power to make you both proud.

I owe my success to you

To *Mohamed*, thank you for being my best friend, my play mate, my annoying big brother, thank you for teaching me always something new, thank you for being someone i can count on forever.

Thank you for being who you are, I love you with all my heart.

To *Marwa*, my partner, my cousin and the closet friend I have, thanks god for giving me such a perfect sister like you, thank you for standing by my side in the greatest of moments and the darkest of hours, thank you for all your jokes and support, nobody could ever compare to you and no word can describe the much I love you.

A special thanks to my two aunts *Zohra* and *Fatma* for their support.

To *Mme HARIZI* and *Mr HANICHE* my second father thank you for being one of the few great teachers out there, you will be always my idols. May you inspire others to achieve the greatness you have.

To my friends *Halima*, *Feriel* in testimony of the friendship that unites us, of memories and all of the moments spent together.

To all the members of *Pharmacum Club*

To all the strangers i met, i thank God that our paths crossed.

To the moon, art and books...

Bouchra

Liste des abréviations :

- ❖ **SARS-CoV-2** : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
- ❖ **OMS** : Organisation Mondiale de Santé
- ❖ **CRD-SAIDAL** : Centre de Recherche et Développement-SAIDAL
- ❖ **PA**: Principe Actif
- ❖ **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- ❖ **AFNOR**: Association Française de Normalisation
- ❖ **ISO** : Organisation internationale de normalisation
- ❖ **OGM** : Organisme Génétiquement modifié
- ❖ **CA** : Compliment Alimentaire
- ❖ **BPF** : Bonne Pratique de Fabrication
- ❖ **BPL** : Bonne Pratique de Laboratoire
- ❖ **BPD** : Bonne Pratique de Distribution
- ❖ **ICH** : Conseil Internationale d'Harmonisation
- ❖ **IANOR** : Institut algérien de Normalisation
- ❖ **OTC** : Obstacles Techniques au Commerce
- ❖ **OMC** : Organisation Mondiale du Commerce
- ❖ **LNCPP** : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques
- ❖ **ANPP** : Agence nationale des produits pharmaceutiques
- ❖ **UV** : Ultra-Violet
- ❖ **ZnT** : Transporteurs du zinc
- ❖ **IG** : Intestin Grêle
- ❖ **AJR** : Apport journalier recommandé
- ❖ **ETE** : Élément Trace Essential
- ❖ **SOD** : Superoxyde Dismutase
- ❖ **ADN** : Acide Désoxyribose Nucléique
- ❖ **ANR** : Apport nutritionnel recommandé
- ❖ **LPS** : Lipopolysaccharides
- ❖ **CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- ❖ **CD4** : Cluster de Différenciation
- ❖ **IL** : Interleukine
- ❖ **IFN** : Interféron
- ❖ **ERO** : Espèce Réactive d'Oxygène
- ❖ **AEZ** : L'acrodermatite entéropathique liée au zinc
- ❖ **DMLA** : Dégénérescence Maculaire liée à l'Age
- ❖ **AMPA** : Acide α amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionique
- ❖ **GABA** : Acide γ -aminobutyrique
- ❖ **NMDA** : Acide N-méthyl-D-Aspartique
- ❖ **PLT** : Potentialisation à Long Terme
- ❖ **APP** : Protéine Précurseur Amyloïde
- ❖ **MA** : Maladie d'Alzheimer
- ❖ **EDTA** : Acide éthylène diamine tétracétique
- ❖ **VPH** : Virus du papillome humain

- ❖ **VHC** : Virus de l'hépatite C
- ❖ **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- ❖ **ARN** : Acide ribonucléique
- ❖ **FDA**: Food and Drug Administration
- ❖ **DSHEA**: Dietary Supplement Health and Education Act
- ❖ **HACCP**: Hasard Analysis Critical Control Point
- ❖ **USP**: United State Pharmacopeia
- ❖ **BP** : British Pharmacopeia
- ❖ **JP** : Japanese Pharmacopeia
- ❖ **BCS** : Biopharmaceutical classification system
- ❖ **FAO** : Food and Agriculture Organization of the United Nations
- ❖ **MTF** : Metal response element Transcription Factor
- ❖ **NK** : Natural Killer
- ❖ **TH1/TH2** : T Helper
- ❖ **TNF** : Tumor Necrosis Factor
- ❖ **UNICEF** : United Nations Children's Fund
- ❖ **RBP** : Rethinol Binding Protein
- ❖ **ECCMD** : Clinical Microbiology & Infectious Diseases
- ❖ **MERS-CoV**: Middle East respiratory syndrome coronavirus
- ❖ **SZC** : Serique Zinc Concentration
- ❖ **HCQ** : Hydroxychloroquine
- ❖ **CQ** : Chloroquine
- ❖ **PT** : Pyrithione
- ❖ **RT-PCR** : Reverse transcription polymerase chain reaction

Liste des figures :

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Classification du zinc selon le tableau périodique des éléments | 16 |
| Figure 2 : Gluconate de zinc..... | 17 |
| Figure 3 : Sulfate de zinc..... | 18 |
| Figure 4 : Citrate de zinc | 19 |
| Figure 5 : Oxyde de zinc | 19 |
| Figure 6 : Différence d'absorption des sels de zinc | 20 |
| Figure 7 : Absorption de zinc | 21 |
| Figure 8 : Voies d'absorption au niveau de la barrière en brosse et devenir du Zinc dans l'organisme..... | 24 |
| Figure 9 : Mode d'estimation provisoire des besoins en zinc en fonction des pertes et de la disponibilité présumée | 25 |
| Figure 10: Distribution de zinc dans l'organisme et pathologies associés..... | 27 |
| Figure 11 : Le zinc comme cofacteur de l'enzyme SOD | 28 |
| Figure 12 : Rôle de zinc dans le métabolisme de l'éthanol..... | 28 |
| Figure 13 : Synthèse de l'Hème..... | 29 |
| Figure 14 : Rôle de zinc dans l'immunité innée et adaptative..... | 31 |
| Figure 15 : Influence de zinc sur les voies de signalisation pro-inflammatoires..... | 32 |
| Figure 16 : Rôle de zinc dans la sécrétion et stockage de l'insuline..... | 37 |
| Figure 17 : Fond d'œil montrant une dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique | 42 |
| Figure 18 : Zinc et cerveau..... | 44 |
| Figure 19 : Facteurs influençant l'absorption de zinc | 47 |
| Figure 20 : Classification des régimes alimentaires usuels en fonction de la biodisponibilité potentielle de leur contenu en zinc..... | 48 |
| Figure 21 : Indicateurs pour l'évaluation de statut en zinc. | 52 |
| Figure 22 : Classification du SARS COV-2 | 60 |
| Figure 23 : Structure de virus SRAS-CoV2 | 61 |
| Figure 24 : Intervention de zinc dans le cycle de réplication virale..... | 62 |
| Figure 25 : ZINC + Ionophore dans le traitement de SARS-CoV-2 | 65 |
| Figure 26 : Structure de l'acide ascorbique..... | 68 |
| Figure 27 : Structure de l'EDTA disodique | 69 |
| Figure 28 : Dosage par titrimétrie..... | 70 |
| Figure 29 : Four à moufle..... | 72 |
| Figure 30 : Agitateur..... | 72 |
| Figure 31 : Bain à ultrason | 72 |
| Figure 32 : Mortier | 73 |
| Figure 33 : Bécher | 73 |
| Figure 34 : Creusets vides | 73 |
| Figure 35 : Fioles jaugées /Entonnoirs..... | 74 |
| Figure 36 : Pipettes graduées | 74 |
| Figure 37 : Procédure de dosage de gluconate de zinc selon l'USP | 75 |
| Figure 38 : Balance METTLER Toledo | 75 |
| Figure 39 : Poudre fine après broyage des comprimés de produit 1 | 78 |
| Figure 40 : Poids de creuset 1 vide | 80 |
| Figure 41 : Poids de creuset 2 vide | 80 |
| Figure 42 : Four à moufle NABERTHERM | 80 |

| | |
|--|----|
| Figure 43 : Les 2 creusets après chauffage sont refroidis dans un dessiccateur | 81 |
| Figure 44 : Chauffage sur bain mari | 82 |
| Figure 45 : Filtration des 2 produits | 83 |
| Figure 46 : filtration de produit 1 | 83 |
| Figure 47 : Filtration de produit 2 | 60 |
| Figure 48 : Chlorure d'ammonium | 61 |
| Figure 49 : Solution d'ammoniac | 61 |
| Figure 50 : Papier tournesol bleu..... | 61 |
| Figure 51 : Solution à analyser avant titrage | 62 |
| Figure 52 : Solution à analyser après titrage | 62 |
| Figure 53 : Appareil de désintégration..... | 86 |

Liste des tableaux :

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : les formes galénique les plus courantes selon la voie d'administration..... | 3 |
| Tableau 2 : Différence entre médicament et complément alimentaire..... | 5 |
| Tableau 3 : Entre assurance qualité et contrôle qualité..... | 7 |
| Tableau 4 : Critères et composants de la monographie sur les normes de qualité d'un CA | 17 |
| Tableau 5 : Propriétés de zinc | 18 |
| Tableau 6: Classification de sulfate de zinc selon la BCS | 18 |
| Tableau 7: Distribution corporelle de zinc | 22 |
| Tableau 8: Expression et distribution de différents transporteurs de zinc | 23 |
| Tableau 9: Les aliments riches en zinc selon l'ANSES..... | 24 |
| Tableau 10: Apports nutritionnels recommandés pour les différents catégories populationnelles selon la FAO et l'OMS pour le zinc | 26 |
| Tableau 11: Sources des radicaux libres | 33 |
| Tableau 12: Les systèmes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques | 35 |
| Tableau 13: Deux méta – analyses sur l'influence d'une supplémentation en zinc sur la glycémie , l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et divers autres paramètres | 38 |
| Tableau 14: Principales causes de carence en zinc | 45 |
| Tableau 15: Toxicité liée au zinc..... | 50 |
| Tableau 16: Valeurs de références de zinc selon le type du prélèvement | 53 |
| Tableau 17: Quelques produits à base de zinc trouvés en officine | 54 |
| Tableau 18: Poids moyen de 20 comprimés de produit 1 | 76 |
| Tableau 19 : Poids moyen de 20 gélules de produit 2 | 77 |
| Tableau 20 : Poids des creusets sans et avec prise d'essai avant/après chauffage..... | 81 |

Sommaire :

Remerciements :

Dédicace :

Liste des abréviations :

Liste des figures :

Liste des tableaux :

| | |
|--|----------|
| Introduction : | 1 |
| Chapitre I : Généralités sur les produits pharmaceutiques | 2 |
| 1-Généralités : | 2 |
| 1.1-Définition d'un produit pharmaceutique :----- | 2 |
| 1.2-Définition du médicament :----- | 2 |
| 1.2.1-Composition d'un médicament :----- | 2 |
| 1.2.2-Formes galéniques :----- | 3 |
| 1.3-Définition d'un complément alimentaire :----- | 3 |
| 1.3.1-Distinction entre médicament et complément alimentaire :----- | 4 |
| Chapitre II : Contrôle qualité pharmaceutique..... | 6 |
| 2-Contrôle qualité pharmaceutiques : | 6 |
| 2.1-Définition de contrôle :----- | 6 |
| 2.2-Définition de qualité :----- | 6 |
| 2.3-Définition de l'assurance qualité :----- | 6 |
| 2.4-Contrôle qualité pharmaceutique :----- | 6 |
| 2.4.1-Types de contrôle qualité des produits pharmaceutiques :----- | 7 |
| 2.4.1.1-Contrôle physico-chimique :----- | 7 |
| 2.4.1.2-Contrôle microbiologique :----- | 7 |
| 2.4.1.3- contrôle pharmaco-technique :----- | 8 |
| 2.4.2-But de contrôle qualité :----- | 8 |
| 2.5-Contrôle qualité des compléments alimentaires :----- | 8 |
| 2.6-Bases réglementaires et normatives :----- | 11 |
| 2.6.1-Bases Réglementaires :----- | 12 |
| 2.6.1.1-Pharmacopée :----- | 12 |
| 2.6.1.2-Bonnes pratiques de fabrication (BPF) :----- | 12 |
| 2.6.1.3-Conseil Internationale d'Harmonisation (ICH) :----- | 12 |
| 2.6.2-Bases normatives :----- | 13 |
| 2.6.2.1-Organisation internationale de normalisation (ISO) :----- | 13 |
| 2.6.2.2-Institut algérien de normalisation (IANOR) :----- | 13 |

| | |
|---|----|
| 2.7-Institutions normatives :----- | 13 |
| 2.7.1-Institutions mondiales :----- | 13 |
| 2.7.1.1-L'organisation mondiale de la santé (OMS) :----- | 13 |
| 2.7.2-Institutions régionales :----- | 14 |
| 2.7.2.1-La Food and Drug administration (FDA):----- | 14 |
| 2.7.3-Institutions nationales :----- | 14 |
| 2.7.3.1-Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) :----- | 14 |
| 2.7.3.2-L'agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) :----- | 14 |
| Chapitre III : Généralités sur le zinc | 16 |
| 3-Généralités sur le zinc :..... | 16 |
| 3.1-Propriétés physico-chimiques :----- | 16 |
| 3.2-Sels de zinc :----- | 17 |
| 3.2.1-Gluconate de zinc :----- | 17 |
| 3.2.2-Sulfate de zinc :----- | 18 |
| 3.2.3-Citrate de zinc :----- | 19 |
| 3.2.4-Oxyde de zinc :----- | 19 |
| 3.3-Devenir de zinc dans l'organisme :----- | 20 |
| 3.3.1-Absorption :----- | 20 |
| 3.3.2-Distribution :----- | 21 |
| 3.3.3-Métabolisme :----- | 23 |
| 3.3.4-Excrétion :----- | 23 |
| 3.4-Sources et besoins de zinc :----- | 24 |
| 3.4.1-Sources alimentaires de zinc :----- | 24 |
| 3.4.2-Besoins en Zinc :----- | 25 |
| 3.5-Rôle du zinc dans l'organisme :----- | 27 |
| 3.5.1-Rôle biochimique :----- | 27 |
| 3.5.1.1-Fonctions catalytiques :----- | 27 |
| 3.5.1.2-Fonctions structurales :----- | 29 |
| 3.5.1.3-Fonctions régulatrices :----- | 29 |
| 3.5.2-Rôles biologiques :----- | 30 |
| 3.5.2.1-Zinc et Immunité :----- | 30 |
| 3.5.2.2-Zinc et inflammation :----- | 31 |
| 3.5.2.3-Zinc et stress oxydatif :----- | 32 |
| 3.5.2.4-Zinc et diarrhée :----- | 35 |
| 3.5.2.5-Zinc et le diabète :----- | 37 |
| 3.5.2.6-Zinc et peau :----- | 39 |

| | |
|--|-----------|
| 3.5.2.7-Zinc et vision :----- | 41 |
| 3.5.2.8-Zinc et Cerveau :----- | 42 |
| 3.5.2.9-Zinc et cancer :----- | 44 |
| 3.6-Troubles de zinc :----- | 44 |
| 3.6.1-Hypozincémie (Carence en zinc) :----- | 44 |
| 3.6.1.1-Cause :----- | 44 |
| 3.6.1.2-Symptômes :----- | 46 |
| 3.6.1.3-Facteurs à risque de la carence :----- | 46 |
| 3.6.1.4-Traitement de déficit en zinc :----- | 49 |
| 3.6.2-Hyperzincémie ou excès en zinc :----- | 49 |
| 3.6.2.1-Cause :----- | 50 |
| 3.6.2.2-Symptômes :----- | 50 |
| 3.6.2.3-Diagnostic :----- | 51 |
| 3.6.2.4-Traitement :----- | 51 |
| 3.7-Dosage du zinc :----- | 51 |
| 3.7.1-Indications :----- | 52 |
| 3.7.2-Recommandations pré- analytique :----- | 53 |
| 3.8-Produits à base de zinc et Interactions :----- | 53 |
| 3.8.1-Produits à base de zincs disponibles en officine :----- | 53 |
| 3.8.2-Zinc et interactions :----- | 58 |
| 3.8.2.1 Avec les médicaments :----- | 58 |
| 3.8.2.2 Avec les métaux :----- | 58 |
| 3.8.2.3 Précautions à prendre :----- | 58 |
| 3.9 Effets indésirables de zinc :----- | 59 |
| Chapitre IV : Zinc et Covid-19 :..... | 60 |
| 4-Généralités sur le covid-19 :..... | 60 |
| 4.1-Activité antivirale de zinc dans l'infection au covid-19 :----- | 61 |
| 4.1.1-Inhibition de la réplication virale et des symptômes liés à l'infection :----- | 62 |
| 4.1.2-Amélioration de la réponse antivirale et de l'immunité chez les patients qui présentaient une carence en zinc :----- | 63 |
| 4.2-Preuves de l'efficacité du zinc sur le covid-19, Toxicité et prescriptives de la thérapie orale du zinc : 63 | |
| 4.3-Le zinc et vitamine C :----- | 65 |
| Chapitre V : Partie pratique..... | 67 |
| Objective : | 67 |
| Terrain de stage :..... | 67 |
| Présentation des produits pharmaceutiques :..... | 67 |

| | |
|---|-----------|
| Critère de choix des produits :..... | 68 |
| Technique de dosage :..... | 68 |
| 1.Matériel et méthodes :..... | 71 |
| 1.1.Matériels :----- | 71 |
| 1.1.1.Réactifs :----- | 71 |
| 1.1.1.1.Réactifs utilisés pour la préparation de la solution Tampon (ammonia-ammonium chloride buffer TS) :----- | 71 |
| 1.1.1.2.Réactif utilisé pour la préparation de la solution titrante:----- | 71 |
| 1.1.1.3.Réactifs utilisés pour la préparation de l'indicateur coloré "Noir d'ériochrome T" : 71 | |
| 1.1.1.4.Réactifs utilisés pour le dosage :----- | 71 |
| 1.1.2.Verreries :----- | 71 |
| 1.1.3.Petit matériel :----- | 71 |
| 1.1.4.Appareillages et équipements :----- | 71 |
| 1.2.Méthodes :----- | 75 |
| 1.2.1.Mode opératoire :----- | 75 |
| 1.2.2 Analyse :----- | 84 |
| Résultats et Interprétations :..... | 87 |
| Analyses de la bibliographie sur l'efficacité des produits à base de zinc dans l'infection causée par SARS Cov-2 : | 89 |
| Conclusion :..... | 93 |
| Références bibliographiques : | 94 |
| Résumé : | 99 |

Introduction :

Les produits pharmaceutiques sont des préparations médicales utilisées dans la médecine moderne et traditionnelle, qui jouent un rôle crucial pour traiter et prévenir la propagation des maladies ainsi que pour protéger la santé humaine. Ces produits nécessitent de nombreuses réglementations strictes et contraignantes ayant pour préoccupations principales de répondre aux trois critères : efficacité, sécurité et qualité.

Des lignes directrices sont adoptées par l'Organisation Mondiale de la Santé pour le contrôle qualité des produits pharmaceutiques à travers des spécifications internationales (Pharmacopée internationale) ...Le contrôle qualité est donc un élément incontournable qui permet de garantir un produit de qualité conforme aux exigences et qui n'expose pas le patient à un risque quelconque lors de l'utilisation.

Depuis l'émergence de la pandémie mondiale due au virus SARS-Cov-2 apparue en 2019 et en absence de toute option thérapeutique prouvée efficace qui reste toujours un sujet à polémique dans la communauté scientifique, d'intenses travaux ont été menés tendant d'une part à développer des traitements de la Covid-19 et d'autre part à la prévenir. Dans ce contexte, Plusieurs approches thérapeutiques faisant intervenir les oligoéléments notamment le zinc ont été proposé comme thérapie adjuvante avec d'autre micronutriments/médicaments, en raison de son effet immunomodulateur, à sa propriété antivirale ainsi qu'à sa capacité à réguler la réponse anti-inflammatoire.

En Algérie, On assiste encore à une hausse de demande en nombreux produits pharmaceutiques à base de zinc notamment les compléments alimentaires dans l'espoir qu'ils présentent une solution miracle contre la covid-19. La vente de ces produits ne cesse d'augmenter surtout sous l'influence des spots publicitaires qui tournent en boucle sur toutes les plateformes d'information et de médias lourds et sociaux.

Il nous semble intéressants donc de savoir si cette ruée vers ces produits était justifiée et cela nous a amené dans cette étude à nous pencher sur la réelle efficacité des oligoéléments notamment le zinc dans la prévention et le traitement des patients atteints par le coronavirus ainsi, dans ce travail nous nous avons posés et essayés de répondre aux questions suivantes :

- Est-ce que les produits pharmaceutiques à base de zinc répondent réellement aux normes de qualité de l'OMS ?
- Est-ce que les produits pharmaceutiques à base de zinc qui circulent dans le marché algérien sont conformes selon les spécifications établis par l'USP ?
- Est-ce que cette grande fluctuation de doses d'un fabriquant à autre n'aurait pas un effet sur la sécurité et l'efficacité ?
- Dans quelle mesure le zinc peut-il théoriquement prévenir la covid-19 ?

Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé ce modeste travail, qui est composé :

- D'une partie théorique qui vise à expliquer les différents aspects fondamentaux liés au zinc
- D'une partie pratique réalisée au niveau du CRD-SAIDAL ayant pour but la détermination de la qualité des produits de zinc les plus commercialisés en Algérie ainsi qu'une analyse bibliographique afin de déduire la dose qui donne une réponse thérapeutique optimale.

Chapitre I : Généralités sur les produits pharmaceutiques

1 Généralités :

1.1 Définition d'un produit pharmaceutique :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé "OMS" : les produits pharmaceutiques - notamment les médicaments- sont un fondamental tant de la médecine moderne que de la médecine traditionnelle.

Ces produits doivent absolument être sûrs, efficaces, de bonne qualité et être prescrits et utilisés de manière rationnelle.(1)

Selon l'article 207, de la loi sanitaire algérienne journal officiel 2018 n°46, les produits pharmaceutiques comprennent : « les médicaments, les produits chimiques officinaux, les produits galéniques, les matières premières à usage pharmaceutiques, les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales et tous autres produits nécessaires à la médecine humaine. (2)

1.2 Définition du médicament :

Selon l'article 208, de la loi sanitaire algérienne journal officiel 2018 n°46, le médicament est défini comme toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous les produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques.(3)

1.2.1 Composition d'un médicament :

Un médicament tel qu'il est présenté au malade est composé de plusieurs substances, remplissant chacune un rôle précis et présentes en proportions variables pour l'obtention d'une forme possédant les propriétés souhaitées. On retrouve ainsi :

- **Le ou les Principe(s) Actif(s) (PA) :**

Toute substance chimique ou naturelle douée d'un pouvoir thérapeutique, exploité commercialement, un même principe actif peut avoir plusieurs formes médicamenteuses et plusieurs noms commerciaux.

- **Les excipients :**

Sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication.

-L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer le principe actif vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme. L'excipient devrait être bien toléré.

- **Les articles de conditionnements :**

De manière générale, le conditionnement correspond à l'emballage d'un produit.

- Les articles de conditionnement correspondent à tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, excepté l'emballage pour le transport. Tout

comme pour ce dernier, les articles de conditionnement sont dits primaires ou secondaires :

- **Conditionnement primaire** : Il désigne le contenant avec lequel le médicament se trouve en contact direct (ex : plaquette, flacon...).
- **Conditionnement secondaire ou extérieur** : Il désigne l'emballage externe qui n'est pas en contact direct avec le médicament (ex : étui) et correspond à l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire.
- **Conditionnement unitaire** : Il correspond à la présentation appropriée d'une unité déterminée de ce médicament dans un récipient unidosé, destinée à l'administration au patient. (4)

1.2.2 Formes galéniques :

La forme pharmaceutique ou forme galénique, est un élément important du médicament. Elle doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé dans le but d'assurer leur administration et de garantir leur stabilité.

Il existe un très grand nombre de formes galéniques qui sont classées selon leur voie d'administration. (5)

Les plus courantes sont résumées dans le tableau 1 :

Tableau 1 : les formes galéniques les plus courantes selon la voie d'administration

| Voies d'administration | Formes galéniques |
|------------------------|--|
| Orale | Solides : Comprimés, gélules Liquides : solutions ou suspensions aqueuses |
| Parentéral | Solutions ; solution pour perfusion lentes ; Poudre (lyophilisat) |
| Rectale | Suppositoires ; lavements ... |
| Vaginale | Ovules ; solutions ; comprimé ou capsule vaginale ... |
| Ophthalmiques | Collyres ; pommades ophtalmiques... |
| ORL | Solutions nasales ; solutions auriculaires ... |
| cutané | Crèmes ; pommades ; gels ; patch transdermique |
| Pulmonaire | Aérosols |

1.3 Définition d'un complément alimentaire :

-Selon le décret exécutif n°12-214 du 23 Joumada Ethania 1433 correspondant
au

15 mai 2012 paru au Journal officiel de la République Algérienne, fixant les conditions et les modalités d'utilisation des additifs alimentaires dans les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine, **l'article 3** définit les compléments alimentaires en vitamines et sels minéraux comme des sources concentrées de ces éléments nutritifs, seuls ou en combinaison, commercialisées sous forme de gélules, comprimés, poudre ou solution. Ils ne sont pas ingérés sous la forme de produits alimentaires habituels mais sont ingérés en petite quantité et dont l'objectif est de suppléer la carence du régime alimentaire habituel en vitamines et/ou sels minéraux. (6)

-La **"FDA"** exige que tous les compléments alimentaires soient régis par le **"DSHEA" Dietary Supplement Health and Education Act de 1994** (Loi de 1994 sur la santé et l'éducation sur les compléments alimentaires), et elle définit le terme « **complément alimentaire** » comme un produit répondant aux critères suivants :

- Il est conçu pour être complémentaire d'un régime alimentaire et peut être un comprimé, une capsule ou un liquide composé d'une vitamine, un minéral, un végétal à l'exception du tabac, un acide aminé, une enzyme, une barre énergétique ou un métabolite.
- Il doit être précisé qu'il ne s'agit pas d'une alimentation classique et ne doit pas être consommé comme unique source d'alimentation.
- Il doit être clairement étiqueté comme « complément alimentaire ».

1.3.1 Distinction entre médicament et complément alimentaire :

- Les substances constituant le complément alimentaire ne sont pas censées exercer une action thérapeutique et n'ont en aucun cas la vocation à prévenir ou guérir une maladie.
- La fabrication des compléments alimentaires est soumise à des contrôles identiques à ceux des produits alimentaires et à l'inverse des médicaments, l'efficacité et la toxicité ne sont pas contrôlées.

- A la différence des médicaments, les compléments alimentaires ne sont jamais remboursables.
- Les compléments alimentaires ne sont pas soumis aux règles d'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- Il est interdit de faire de la publicité et de la promotion pour les médicaments dans les chaînes de radio diffusion, la télévision, les affiches et les panneaux... Contrairement aux compléments alimentaires, leur promotion est faite de manière non contrôlée. (7)

Tableau 2 : Différence entre médicament et complément alimentaire

| Médicament | Compléments alimentaires |
|---|---|
| Soigne une maladie ou une pathologie | Corrige les déficiences nutritionnelles ou maintient un apport approprié de certains nutriments. |
| Personnes malades | Personnes malades ou non |
| Sous prescription médicale | Choix de l'individu |
| Effets thérapeutiques | Effet nutritionnel ou physiologique |

Chapitre II : Contrôle qualité pharmaceutique

2 Contrôle qualité pharmaceutiques :

2.1 Définition de contrôle :

Action de contrôler quelque chose, quelqu'un et de vérifier leur état ou leur situation au regard d'une norme (8).

Le contrôle est une opération destinée à déterminer, avec des moyens appropriés, si le produit est conforme ou non à ses spécifications ou exigences préétablies et incluant une décision de rejet ou d'acceptation.

2.2 Définition de qualité :

La qualité est un domaine très vaste qui peut être interprété de différentes manières selon le point de vue où l'on se trouve :

Selon l'OMS : la qualité est définie comme la délivrance à chaque patient de l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en terme de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en terme de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soin (8).

Selon l'AFNOR : la qualité d'un produit ou un service, est son aptitude à satisfaire les besoins des utilisateurs. Un produit ou service de qualité est un produit dont les caractéristiques lui permettent de satisfaire les besoins exprimés ou implicites des consommateurs.

Selon l'ISO : la qualité est l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences (9).

2.3 Définition de l'assurance qualité :

Selon l'ISO 9000, l'assurance qualité permet de garantir au client que ses exigences sont respectées à tous les stades de la fabrication du produit. Elle permet également de s'assurer que l'organisation de l'entreprise est conforme à une politique qualité clairement définie.

L'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques regroupe toutes les mesures et les actions préétablies et systématiques nécessaires pour garantir qu'un produit est sûr, efficace et de qualité depuis l'étape de sa mise au point jusqu'à son utilisation par le patient. (10)

2.4 Contrôle qualité pharmaceutique :

Le contrôle de qualité des produits pharmaceutiques se définit comme étant toute mesure incluant la vérification de l'identité, de la pureté et de la teneur...qui se font suivant les directives que le fabricant a transmis lors de l'enregistrement.

Tableau 3 : Entre assurance qualité et contrôle qualité

| Assurance qualité | Contrôle qualité |
|--|--|
| Un ensemble d'activités permettant de garantir la qualité au sein des processus d'élaboration des produits. | Un ensemble d'activités permettant de garantir la qualité des produits en détectant les défauts des produits au cours de leur élaboration. |
| Il s'agit d'une procédure proactive | Il s'agit d'une procédure réactive |
| visant à prévenir l'apparition de défauts en se concentrant sur les processus mis en œuvre pour fabriquer le produit. | visant à détecter (et à corriger) les défauts des produits finis. |
| a pour objectif d'améliorer les procédures de test et de développement afin d'éviter l'apparition de défauts au cours de l'élaboration des produits. | a pour objectif de détecter et d'éliminer les sources de problèmes de qualité afin de garantir en permanence le respect des exigences du client. |

2.4.1 Types de contrôle qualité des produits pharmaceutiques :

2.4.1.1 Contrôle physico-chimique :

Concerne toute forme pharmaceutique : matière première, forme intermédiaire ou produit fini.

Il englobe :

- Les caractères organoleptiques d'un produit (aspect, gout, couleur ...)
- L'identification de ou des principes actifs
- Le dosage de ou des principes actifs
- La mesure de :
 - La perte de dessiccation (mesure l'eau et autres substances volatiles)
 - Les cendres sulfuriques (cations étrangers dans les substances organiques et inorganiques)
 - Les substances apparentées.
- Les principaux caractères pharmacotechniques en relation avec la forme pharmaceutique (désintégration, pureté, dissolution, PH, sécabilité, uniformité de volume et de masse)

2.4.1.2 Contrôle microbiologique :

Il est réalisé tout au long de la chaîne de production, de la matière première au produit fini.

Ce contrôle permet de garantir une bonne qualité hygiénique et marchande du produit fabriqué et de minimiser les pertes dues aux mauvaises conditions de fabrication.

Les essais microbiologiques sont utilisés pour rechercher et dénombrer des bactéries mésophiles, des bactéries aérobies viables totales, des moisissures et des levures et d'autres germes spécifiques comme : staphylococcus aureus, Pseudomonas, E.coli ...

Ces essais sont en premier lieu destinés à déterminer, si un produit faisant l'objet d'une monographie de la pharmacopée satisfait aux exigences microbiologiques spécifiées dans cette monographie. Le choix de la méthode est déterminé selon la nature du produit et le nombre de microorganismes présumé. Quelle que soit la méthode choisie, elle doit être convenablement validée.

2.4.1.3 – contrôle pharmaco-technique :

Selon la pharmacopée internationale 9^{ème} édition : Les tests pharmaco-techniques assurent avec les tests physique, chimiques et biologiques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leurs utilisations dont les principaux tests sont :

- **Résistance à la rupture des comprimés** : Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des comprimés, mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.
- **Friabilité** : Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés, c'est à dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attrition. Cet essai peut estimer la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, d'éventuel enrobage et pendant le transport.
- **Désintégration des formes solides** : Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps prescrit en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies.
- **Test de dissolution des formes solides** : Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes solides (telles que les comprimés, les capsules) en utilisant un appareil déterminé et dans des conditions opératoires bien définies. Estimation de la libération du principe actif de sa forme galénique dans le tractus digestif.

2.4.2 But de contrôle qualité :

Il permet de :

- S'assurer que le produit pharmaceutique fabriqué ou vendu par une entreprise soit conforme :
 - aux exigences du marché
 - à la demande du client
 - aux législations en vigueur
 - au cahier des charges de l'entreprise.
- Détecter des défauts de qualité, estimer leur dangerosité potentielle et engager des actions correctives ou préventives ;
- Détecter dans le cas échéant les produits de santé falsifiés et engager des actions coercitives. (11)

2.5 Contrôle qualité des compléments alimentaires :

- Les compléments alimentaires doivent être conformes à l'ensemble de la législation relative à la sécurité et à la qualité applicable aux denrées alimentaires. La qualité et la sécurité des compléments alimentaires est assurée par une législation harmonisée.
- De la définition réglementaire des compléments alimentaires, à la différence du médicament pour lequel il est demandé une démonstration **de l'efficacité thérapeutique par des essais**

cliniques bien établis, le complément alimentaire doit justifier de l'**intérêt nutritionnel ou physiologique** du nutriment ou de la substance entrant dans sa composition.

- La politique de qualité et de sécurité doit intégrer le respect des réglementations relatives à l'hygiène des denrées alimentaires et les allégations :

- La dénomination de vente doit être obligatoirement sous le nom « **complément alimentaire** ».

- Les ingrédients et tous les constituants des ingrédients composés en accord avec la législation doivent être listés.

- Le nom des nutriments ou substances caractérisant le produit doit figurer sur l'étiquetage.

- Les quantités d'ingrédients selon la législation en vigueur doivent être mentionnées y compris (vitamines, minéraux, substances et plantes) sur l'étiquetage sous forme numérique.

- La quantité se rapporte à la portion journalière de produit recommandé par le fabricant telle qu'elle est indiquée sur l'étiquetage.

- Vérifier la présence des avertissements indiquant « qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière indiquée » et « que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants » et de mentions « visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié » qui sont obligatoires.

- Vérifier que l'étiquetage, la présentation et la publicité des compléments alimentaires ne portent aucune mention affirmant ou suggérant qu'un régime alimentaire équilibré et varié ne constitue pas une source suffisante de nutriments en général.

- Attirer l'attention et informer sur la présence de principes actifs particuliers ou d'effets physiologiques notables : effets laxatifs, présence de polyols...

- Indiquer les ingrédients et supports OGM tout en vérifiant que leur source est bien autorisée pour un usage alimentaire

- Les allégations ne doivent pas être mensongères et doivent être étayées par des résultats scientifiques généralement acceptés.

- Les quantités de nutriments proposées à la consommation par jour, doivent concorder avec les études scientifiques auxquelles on se réfère.

- Le packaging doit être adapté au produit (exposition à la lumière, à l'humidité et à l'oxygène). Il doit être en accord avec la législation

- La « Qualité » d'un complément alimentaire comprend la définition d'une politique de qualité et de sécurité reposant sur :
 - **Les bonnes pratiques de fabrication** : sont des mesures de maîtrise qui permettent d'assurer une approche globale efficace sur les plans de l'analyse des dangers, de la maîtrise des risques et du contrôle de la qualité des produits. Pour ce faire, elles établissent des normes et des pratiques appropriées relatives aux spécifications du produit, à la fabrication, à l'entreposage, à la manipulation et à la distribution d'un produit.
 - **L'analyse HACPP** : est la maîtrise des dangers susceptibles d'affecter la santé du consommateur. Elle aide à mettre en place une gestion et une surveillance efficace des dangers évalués comme inacceptables en termes d'impact sur la santé du consommateur.

Une étude HACCP devra être appliquée dès les premiers stades du processus de développement du produit afin de minimiser les risques potentiels et même de les éliminer.

- **Le contrôle qualité** proprement dit comporte :

*une analyse exhaustive selon les spécifications du produit.

* la vérification de la conformité du lot de fabrication

*une analyse contradictoire pour vérifier la conformité du lot de fabrication.

- Le Laboratoire « Contrôle Qualité » doit disposer des structures, des équipements et du personnel répondant aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication appliquées aux compléments alimentaires. Ceux-ci sont adaptés aux divers types de produits fabriqués et permettent de mener à bien tous les tests. Des procédures écrites régissent les activités du laboratoire. Toute activité réalisée (test, analyse, etc.) doit être enregistrée et archivée.
- Selon l'USP, les monographies de dosage des CA et à la différence des médicaments comporte la « notion strength » au lieu d'essai ou « assay ».

(Voir tableau ci-dessous)

- **L'assurance qualité.**(12)

Tableau 4 : critères et composants de la monographie sur les normes de qualité d'un complément alimentaire

Table 6: Quality Standards Monograph Criteria and Components

| Criteria | Components |
|--------------------|--|
| Composition | The composition (identity, concentration, and potency) is described in the definition section including the botanical scientific name according to the binomial system (genus, species, subspecies, variety, and author) and plant part(s), form (e.g., dried or fresh, cut, fragmented or whole, unprocessed raw material, processed, or extracted), plant maturity (minimum biological age), ripeness, details on time of harvest and post-harvest steps (e.g., cleaning, drying, cutting). In some cases the composition may specify cultivated sources or wild-collected sources only. The composition may include descriptions of the appearance or characteristics. If processed, information on the processed form is included (e.g. fermented, smoke-dried, steamed, stir-fried with honey, roasted, etc). If extracted, the composition could include information on the type of extract (liquid, semi-solid, or solid), solvents used, carriers, flow agents or excipients (if dry), or alcohol or glycerine content (if liquid). The composition may also include a minimum content (of active principle or essential oil) or other strength value (e.g., bitterness index, pungency index, or swelling index). |
| Identity | Botanical identification tests may include: Macroscopic examination, microscopic examination, color reaction tests, organoleptic (sensory characteristics) evaluation, and thin layer chromatography (TLC) tests. |
| Purity | Limit tests for determination of impurities may include: Foreign matter, insect infestation, loss on drying or water content, total ash, ash insoluble in hydrochloric acid, heavy metals, microbial contamination, mycotoxins, pesticide residues, radioactive contamination, solvent residues. |
| Quality* | Quality may be expressed in terms of specifying a certain commercial grade, or geographical or regional variety or grade designation, or other defined quality. For example, in the monograph Wheat Bran USP (bulk-forming laxative active ingredient), the specified quality is einkorn and emmer cultivars that meet the USDA US Grade No. 1 standard for wheat. |
| Strength | Strength tests are generally quantitative assays that determine the content of specified marker or active substances, of extractable matter (e.g., water-soluble extractive), and/or of certain values that may correspond to efficacy (e.g., bitterness value, coloring intensity, pungency index, swelling index). In some cases strength tests may determine a potency (pharmacological activity) value. |

Note: In the context of US dietary supplement regulations, FDA defines the term "quality" differently, as the following: "Quality means that the dietary supplement consistently meets the established specifications for identity, purity, strength, and composition, and limits on contaminants, and has been manufactured, packaged, labeled, and held under conditions to prevent adulteration..."

2.6 Bases réglementaires et normatives :

Afin d'éviter les problèmes de qualité et d'innocuité des médicaments pouvant engendrer des drames au niveau de la santé publique, les industries pharmaceutiques se doivent de répondre à une réglementation particulièrement drastique. Des normes internationales ont été établies dans le but d'harmoniser, de standardiser les pratiques à travers le monde.

2.6.1 Bases Réglementaires :

2.6.1.1 Pharmacopée :

La pharmacopée est le recueil à caractère réglementaire de référence destiné à être utilisé par les professionnelles de santé.

Elle comporte les critères de pureté des matières premières ou des préparations ainsi que Les méthodes d'analyses permettant d'assurer leur contrôle.

L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies.

Selon l'état qui publie la pharmacopée, il existe plusieurs éditions : (13)

- La pharmacopée européenne
- La pharmacopée américaine (USP)
- La pharmacopée française
- La pharmacopée Britannique (BP)
- La pharmacopée japonaise (JP)
- La pharmacopée indienne (13)

2.6.1.2 Bonnes pratiques de fabrication (BPF) :

Les bonnes pratiques de fabrication constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'autorisation de mise sur le marché. Les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité. (14)

✓ Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) :

Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) forment un système de garantie de la qualité portant sur le mode d'organisation des études de sécurité non cliniques relatives à la santé humaine et animale, à l'environnement et portant sur les conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, rapportées, archivées et diffusées. Les bonnes pratiques de laboratoire ont pour but d'assurer la qualité, la reproductibilité et l'intégrité des données générées à des fins réglementaires. (15)

✓ Bonnes pratiques distribution (BPD) :

Les BPD sont les principes fondamentaux qui doivent être respectés par les établissements pharmaceutiques effectuant la distribution en gros des produits pharmaceutiques, comprenant la gestion de la qualité, le personnel, les locaux et les équipements dont les systèmes informatisés.

2.6.1.3 Conseil Internationale d'Harmonisation (ICH) :

L'ICH est une organisation unique, lieu de rencontre entre les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects techniques et scientifiques de l'enregistrement des médicaments. Sa mission est de parvenir à une meilleure harmonisation à l'échelle mondiale, dans le but d'assurer le développement et l'enregistrement de médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité, avec le souci d'une utilisation efficace des ressources. Cette harmonisation se concrétise par l'élaboration des *guidelines* ICH, fruits de la recherche d'un consensus scientifique à laquelle participent ensemble des experts des autorités réglementaires et de l'industrie.(16)

Aujourd'hui, les lignes directrices de l'ICH sont toujours organisées en 4 grands thèmes :

- ICH Q → International Conference on Harmonization Quality: 12 lignes directrices

- ICH S → International Conference on Harmonization Security: 11 lignes directrices
 - ICH E → International Conference on Harmonization Efficacy : 18 lignes directrices
 - ICH M → International Conference on Harmonization Multidisciplinary: 8 lignes directrices
- .(11)

2.6.2 Bases normatives :

2.6.2.1 Organisation internationale de normalisation (ISO) :

-L'Organisation internationale de normalisation (International Organization for Standardization) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante

Créée en **1947** ayant pour but de produire des normes internationales dans les domaines industriels et commerciaux appelées normes ISO. Elles sont utiles aux organisations industrielles et économiques de tout type, aux gouvernements, aux instances de réglementation, aux dirigeants de l'économie, aux professionnels de l'évaluation de la conformité, aux fournisseurs et acheteurs de produits et de services, dans les secteurs tant publics que privé. (17)

2.6.2.2 Institut algérien de normalisation (IANOR) :

L'IANOR est l'organisme national de normalisation. Il est chargé notamment de :

- Veiller à l'élaboration des normes nationales en coordination avec les autres secteurs ;
- Identifier les besoins normatifs nationaux ;
- Veiller à la mise en œuvre du plan national de normalisation ;
- Assurer la diffusion des informations relatives à la normalisation et ses activités connexes ;
- Gérer le point national d'information sur les Obstacles techniques au commerce (OTC) de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC)
- Gérer la marque de conformité aux normes algériennes. (18)

2.7 Institutions normatives :

2.7.1 Institutions mondiales :

2.7.1.1 L'organisation mondiale de la santé (OMS) :

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) est l'institution spécialisée des Nations Unies pour la santé dans le monde. Constituée de 194 États Membres, elle agit partout sur la planète pour promouvoir le meilleur état de santé possible pour tout être humain, quels que soient sa race, sa religion, son genre, ses opinions politiques et sa situation économique ou sociale.

La mission de l'OMS est de promouvoir la santé, de préserver la sécurité mondiale et de servir les populations vulnérables. L'accès à des soins de santé adaptés et économiquement abordables est un droit fondamental de la personne humaine et la couverture sanitaire universelle est un principe cardinal de l'action de l'OMS

L'OMS atteint ses objectifs en exécutant des fonctions essentielles :

- Jouer le rôle de chef de file dans les domaines essentiels pour la santé et créer des partenariats lorsqu'une action conjointe est nécessaire ;

- Fixer les priorités de la recherche et inciter à acquérir, appliquer et diffuser des connaissances utiles ;
- Fixer des normes et des critères et en encourager et suivre l'application ;
- Définir des politiques conformes à l'éthique et fondées sur des données probantes ;
- Fournir un appui technique, se faire l'agent du changement et renforcer durablement les capacités institutionnelles
- Surveiller la situation sanitaire et évaluer les tendances en matière de santé. (19)

Lignes directrices et stratégies de l'OMS :

- Normes d'homologation des médicaments et législation modèle
- Mise en relation avec les autorités de réglementation
- Alertes internationales
- Réseau d'échange d'information entre autorités
- Normes mondiales, normes internationales et nomenclature

Elles portent sur : • le développement • la production • le contrôle de la qualité • la réglementation en matière de qualité • l'inspection • la distribution •

◇ de la fabrication du médicament à sa délivrance au patient.(20)

2.7.2 Institutions régionales :

2.7.2.1 La Food and Drug Administration (FDA):

La Food and Drug Administration (FDA) est l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Elle est responsable de la pharmacovigilance, c'est-à-dire des études, du contrôle et de la réglementation des médicaments avant leur commercialisation.

Cet organisme a, entre autres, le mandat d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire des États-Unis.(21)

2.7.3 Institutions nationales :

2.7.3.1 Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) :

Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques est un établissement public à caractère administratif, doté d'un statut de personne morale et d'une autonomie financière, et placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé.

Le LNCPP a pour missions principales le contrôle de qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques ainsi que la recherche et la formation.

Il est chargé de :

- la surveillance de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité des produits pharmaceutiques commercialisés.
- L'étude des dossiers scientifiques et techniques des produits pharmaceutiques soumis à l'enregistrement.
- l'élaboration de méthodes et de techniques de référence à l'échelle nationale.
- la tenue et la mise à jour d'une banque de données techniques relatives aux normes et aux méthodes de prélèvement, d'échantillonnage et de contrôle de la qualité des produits pharmaceutiques.(22)

2.7.3.2 L'agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) :

L'ANPP dont le siège est à Alger, s'inscrit dans le cadre de la politique nationale des produits pharmaceutiques et a pour missions entre autres de veiller au contrôle de la qualité, de la sécurité, de l'efficacité et du référentiel des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux à usage de la médecine humaine.

Elle a pour charges également, de procéder aux évaluations des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits pharmaceutiques et risques des dispositifs médicaux, à usage de la médecine humaine, ainsi que l'enregistrement des médicaments et de l'homologation des dispositifs médicaux.

Par ailleurs, il revient à l'ANPP de procéder à des expertises et au contrôle des produits pharmaceutiques, de constituer une banque de données scientifiques et techniques nécessaires à l'accomplissement de sa mission, ainsi que de recueillir et d'évaluer les informations sur les abus et la pharmacodépendance susceptible d'être entraînés par des substances psychoactives.

Ainsi, elle veille notamment au "bon fonctionnement du système pharmaceutique, de prendre et/ou de faire prendre aux autorités compétentes les mesures nécessaires en cas de risque pour la santé publique, de réaliser des essais cliniques de bioéquivalences".(23)

Chapitre III : Généralités sur le zinc

3 Généralités sur le zinc :

3.1 Propriétés physico-chimiques :

Le tableau périodique des éléments est présenté avec les groupes et périodes indiqués. Le zinc (Zn) est mis en évidence par un cercle rouge. Les groupes sont notés IA à VIIIA, et les périodes de 1 à 7. Les éléments sont classés par numéro atomique, de 1 à 118.

| 1 | 2 | | | | | | | | | | | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| IA | | | | | | | | | | | | VIIIA | | | IIIA | IVA | VA | VIA | VIIA | VIIIA |
| 1 H Hydrogène | | | | | | | | | | | | 2 He Hélium | | | 5 B Bore | 6 C Carbone | 7 N Azote | 8 O Oxygène | 9 F Fluor | 10 Ne Neon |
| 3 Li Lithium | 4 Be Béryllium | | | | | | | | | | | 11 Na Sodium | 12 Mg Magnésium | | 13 Al Aluminium | 14 Si Silicium | 15 P Phosphore | 16 S Soufre | 17 Cl Chlore | 18 Ar Argon |
| 19 K Potassium | 20 Ca Calcium | 21 Sc Scandium | 22 Ti Titane | 23 V Vanadium | 24 Cr Chrome | 25 Mn Manganèse | 26 Fe Fer | 27 Co Cobalt | 28 Ni Nickel | 29 Cu Cuivre | 30 Zn Zinc | 31 Ga Gallium | 32 Ge Germanium | 33 As Arsenic | 34 Se Sélénium | 35 Br Brome | 36 Kr Krypton | | | |
| 37 Rb Rubidium | 38 Sr Strontium | 39 Y Yttrium | 40 Zr Zirconium | 41 Nb Niobium | 42 Mo Molibdène | 43 Tc Technétium | 44 Ru Ruthénium | 45 Rh Rhodium | 46 Pd Paladium | 47 Ag Argent | 48 Cd Cadmium | 49 In Indium | 50 Sn Étain | 51 Sb Antimoine | 52 Te Tellure | 53 I Iode | 54 Xe Xénon | | | |
| 55 Cs Césium | 56 Ba Baryum | * Lanthanides | 72 Hf Hafnium | 73 Ta Tantalum | 74 W Tungstène | 75 Re Rhenium | 76 Os Osmium | 77 Ir Iridium | 78 Pt Platine | 79 Au Or | 80 Hg Mercure | 81 Tl Thallium | 82 Pb Plomb | 83 Bi Bismuth | 84 Po Polonium | 85 At Astatine | 86 Rn Radon | | | |
| 87 Fr Francium | 88 Ra Radium | ** Actinides | 104 Rf Rutherfordium | 105 Db Dubnium | 106 Sg Seaborgium | 107 Bh Bohrium | 108 Hs Hassium | 109 Mt Meitnerium | 110 Ds Darmstadtium | 111 Rg Roentgenium | 112 Uub Ununbium | 113 Uut Ununtrium | 114 Uuq Ununquadium | 115 Uup Ununpentium | 116 Uuh Ununhexium | 117 Uus Ununseptium | 118 Uuo Ununoctium | | | |
| * lanthanides | | | 57 La Lanthane | 58 Ce Cérite | 59 Pr Praseodyme | 60 Nd Néodyme | 61 Pm Prométhée | 62 Sm Samarium | 63 Eu Europium | 64 Gd Gadolinium | 65 Tb Terbium | 66 Dy Dysprosium | 67 Ho Holle | 68 Er Erbium | 69 Tm Thulium | 70 Yb Ytterbium | 71 Lu Lutécium | | | |
| ** actinides | | | 89 Ac Actinium | 90 Th Thorium | 91 Pa Protactinium | 92 U Uranium | 93 Np Néptunium | 94 Pu Plutonium | 95 Am Americium | 96 Cm Curium | 97 Bk Berkélium | 98 Cf Californium | 99 Es Einsteinium | 100 Fm Fermium | 101 Md Mendelevium | 102 No Nobelium | 103 Lr Lawrencium | | | |

Figure 1 : Classification du zinc selon le tableau périodique des éléments

Le zinc est un **métal de transition** qui fait partie du groupe **IIB** et qui porte le numéro atomique 30 dans la classification périodique des éléments.

Le zinc pur se présente sous la forme d'un métal **bleu-gris**. Il est capable de se combiner avec l'oxygène et autres non-métaux ; il réagit avec de nombreuses bases et acides en produisant du dihydrogène.

Comme tout élément trace métallique, c'est un bon conducteur de chaleur et d'électricité, il est principalement trouvé sous forme de sphalérite (**Zn blende**).

C'est un élément chimique qui possède un Clarke compris entre 70 et 132 g/t. Il est donc moyennement présent dans la croûte terrestre.

Son état d'oxydation est **+2** (Zn^{2+})

Tableau 5 : propriétés du zinc (24)

| | |
|----------------------------|--|
| Symbole | Zn |
| Numéro atomique | 30 |
| Famille | Métal de transition |
| Groupe | 12 |
| Période / bloc | 4d |
| Masse volumique | 7,134 g.cm⁻³ |
| Masse atomique | 62,409 u |
| Dureté | 2.5 |
| Point de fusion | 419,527°C |
| Point d'ébullition | 907°C |
| Etat ordinaire | Solide |
| Configuration électronique | [Ar] 4s² 3d¹⁰ |

3.2 Sels de zinc :

3.2.1 Gluconate de zinc :

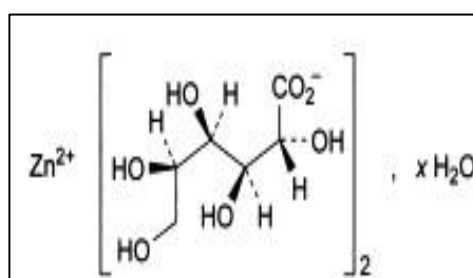


Figure 2 : Gluconate de zinc

Formule chimique : $C_{12}H_{22}O_{14}Zn$

Autres noms : acide gluconique.

Masse moléculaire : 455.7 g/mol (anhydre)

Description : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche et hygroscopique

Solubilité : soluble dans l'eau, particulièrement insoluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

Propriétés : adjuvant des sels de réhydratation orale dans la prévention et le traitement de la déshydratation due à la diarrhée, astringent.

Conservation : dans un bocal fermé à clos.

3.2.2 Sulfate de zinc :

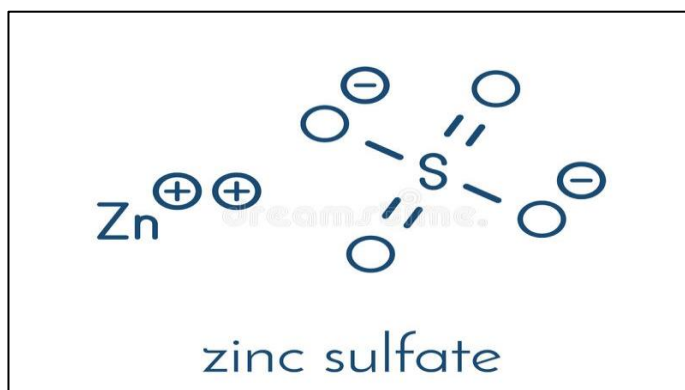


Figure 3 : Sulfate de zinc

Formule chimique : $ZnSO_4 \cdot H_2O$ (monohydrate) ; $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ (heptahydrate)

Nom chimique : sulfate de zinc monohydrate, sulfate du zinc heptahydraté

Masse moléculaire : 161.47 g/mol

Description : Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux transparents incolores.

Solubilité : Très soluble dans l'eau ; pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 %.

Propriétés :

- Adjuvant des sels de réhydratation orale dans la prévention et le traitement de la déshydratation due à la diarrhée, astringent, antimicrobien, agent d'hygiène buccale ...
- Selon le Système de classification biopharmaceutique BCS (Biopharmaceutical classification system), le sulfate de zinc fait partie de la **classe 3**.

Tableau 6 : Classification de sulfate de zinc selon la BCS (25)

| Médicament | Dosage oral le plus élevé selon la liste des médicaments essentiels de l'OMS | solubilité | permeabilité | Class BCS | Test de Dissolution (Pour bio waiver) | Indication selon la liste des médicaments essentiels de l'OMS |
|-----------------|--|------------|--------------|-----------|---------------------------------------|---|
| Sulfate de zinc | 10 mg (par unite de dosage) | Élevée | Faible | 3 | 9.2.1.2 | Diarrhée chez l'enfant |

3.2.3 Citrate de zinc :

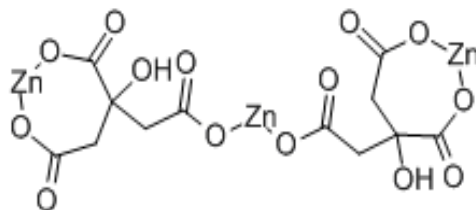


Figure 4 : Citrate de zinc

Formule chimique : $C_{12}H_{10}O_{14}Zn_3$

Nom chimique : Zinc citrate, Trizincdicitrate, Citricacid, zinc salt

Masse moléculaire : 574.3

Propriété : le citrate de zinc est fabriqué à partir d'un sel dérivé de l'acide citrique. Il a une absorption quasiment similaire au gluconate de zinc. Il contribue au maintien d'une peau normale, au fonctionnement normal du système immunitaire.

3.2.4 Oxyde de zinc :

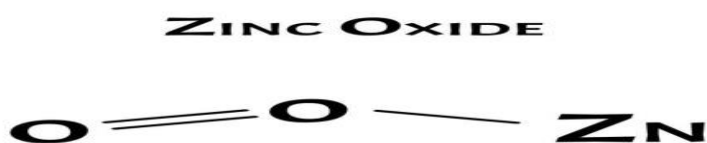


Figure 5 : Oxyde de zinc

Formule chimique : ZnO

Nom chimique : Zinc oxide

Masse moléculaire : 81,38 g/mol

Description : Poudre lisse, amorphe, légère, blanche ou blanc jaunâtre

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 %.

Propriétés : Il est connu pour ses propriétés protectrices et purifiantes, il s'utilise aussi dans la fabrication de pommades et soins pour peaux irritées. L'oxyde de zinc est aussi connu comme filtre protecteur anti-UV pour les crèmes solaires.

- L'utilisation des sels dépend de leurs caractéristiques physico-chimiques qui modifient la pharmacocinétique du zinc ingéré.

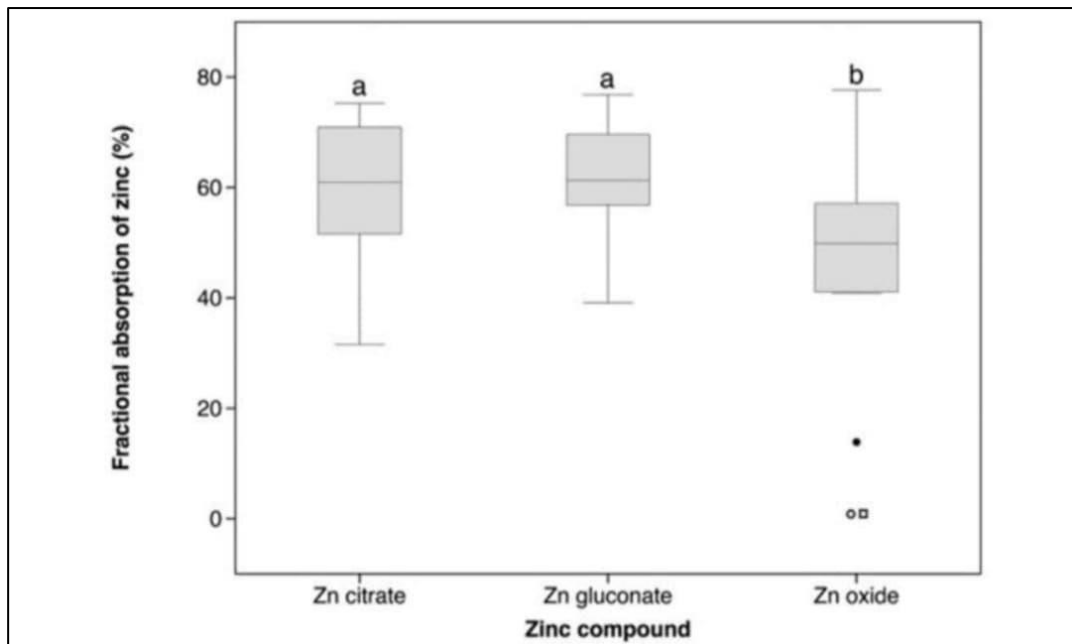


Figure 6 : Différence d'absorption des sels de zinc

- l'oxyde de zinc soit une forme légèrement moins biodisponible que d'autres sels de zinc tels que le gluconate, le citrate ou le sulfate.(26)

3.3 Devenir de zinc dans l'organisme :

3.3.1 Absorption :

L'absorption est une étape clé dans le métabolisme de zinc car elle assure en grande partie la régulation de la teneur en cet oligoélément dans l'organisme.

Elle se fait au niveau de l'intestin grêle notamment le jéjunum par un mécanisme incomplètement élucidé.

Cette absorption est de l'ordre de **33%** en moyenne.

En premier lieu, le zinc (Zn^{2+}) au niveau du pôle apicale de la bordure en brosse des entérocytes est transporté vers l'intérieur soit par le Divalent Cation Transporteur (**DCT-1**) qui est non spécifique du zinc ou par les transporteurs spécifiques les Zrt-, Irt-likeprotein (ZIP4+++).

Après sa pénétration, soit il se lie à des métallothionéines (27) qui sont un groupe de protéines de bas poids moléculaire avec une forte teneur en cystéine ayant la capacité de former des liaisons avec les ions métalliques grâce à leurs groupements SH, soit il est utilisé in situ en se fixant sur des métalloenzymes ou des protéines membranaire ou il est transféré dans le sang à travers le pôle basolatérale des entérocytes via les transporteurs **ZnT** (Zinc transporteur). (28)

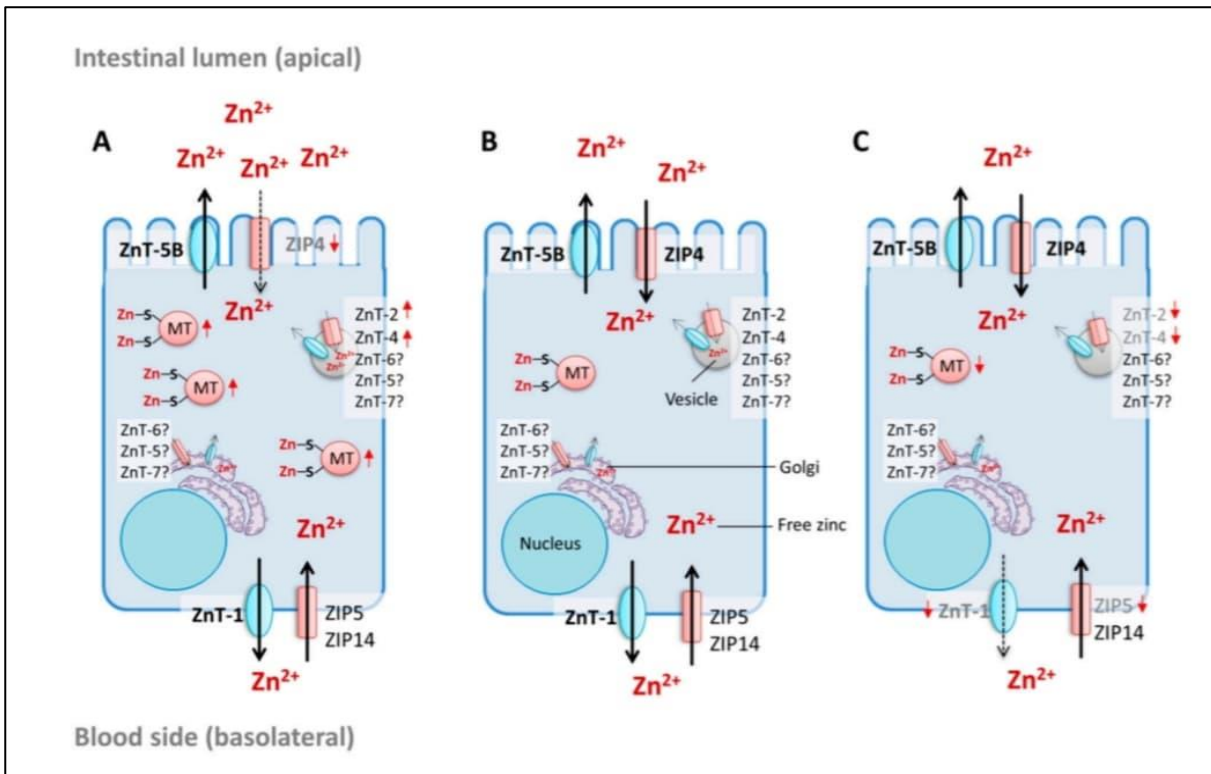


Figure 7 : Absorption de zinc (29)

3.3.2 Distribution :

Au niveau sanguin, le zinc se concentre dans les érythrocytes (80%) et se répartit pour 10% dans les leucocytes et plaquettes et pour 10 % dans le plasma où il lié à des protéines principalement à l'albumine (60%), l'alpha2 macroglobuline , aminosides ...dont le pic plasmatique est de 2 à 4 heures et la demi vie est de 12.5 jours.(28)

Au niveau tissulaire, le zinc est concentré dans le foie et les reins fixé sur un métallothionéine puis il est distribué dans tout l'organisme.

Tableau 7 : Distribution corporelle de zinc (29)

| Tissus | Contenu en zinc total (mg) | Proportion du zinc corporel total (%) |
|------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Muscles | 1400 | 63 |
| Squelette | | |
| Os | 450 | 20 |
| Moelle osseuse | 60 | 3 |
| Cartilage | 30 | 1 |
| Tissu péri articulaire | 11 | <1 |
| foie | 72 | 3 |
| Poumons | 40 | 2 |
| Peau | 39 | 2 |
| Sang total | 33 | 1 |
| Reins | 15 | 1 |
| Cerveau | 14 | 1 |
| Dents | 11.5 | 1 |
| Cheveux | 4 | <1 |
| Rate | 3.6 | <1 |
| Nodules Lymphatique | 3.5 | <1 |
| Tube digestif | 1.8 | <1 |
| Prostate | 1.6 | <1 |
| Autres organes/tissus | 50 | 2 |

Transporteurs du zinc : (30)

Les transporteurs directement impliqués dans le mouvement actif des ions Zn de part et d'autre de la membrane cellulaire appartiennent généralement à deux familles de protéines :

- ✓ Les ZnT (transporteurs du zinc)
- ✓ Les ZIP

Ces deux types de transporteurs semblent réguler l'homéostasie de zinc de façon opposée. Les ZnT réduisent le zinc intracellulaire en favorisant le transit du zinc hors des cellules ou à l'intérieur des vésicules, tandis que les ZIP en augmentent la concentration en favorisant l'assimilation du zinc extracellulaire.

➤ ZnT :

Ces transporteurs mobilisent le zinc du cytosol vers le compartiment extracellulaire et aussi dans les lumières des compartiments intracellulaire.

Dix gènes de la famille des ZnT ont été décrits jusqu'à présent. Il existe une différence entre l'expression et la distribution de ces transporteurs.

Tableau 8 : Expression et distribution de différents Transporteurs de zinc (31)

| Protéines | Lieu d'expression | Distribution cellulaire |
|-----------|--|---|
| ZnT-1 | Ubiquitaire | Membrane plasmique |
| ZnT-2 | Intestin Grêle, Rein, Placenta, pancréas, Vésicules séminales, glandes mammaires, testicules | Vésicules, Lysosomes |
| ZnT-3 | Cerveau, Testicules | Vésicules synaptiques |
| ZnT-4 | Glandes mammaires, cerveau, intestin grêle, rein, prostate. | Compartiment intracellulaire |
| ZnT-5 | Pancréas, Ovaire, prostate, testicules, Cerveau, IG | Appareil de Golgi, Vésicules sécrétaires d'insuline |
| ZnT-6 | Foie, cerveau, IG | Appareil de Golgi |
| ZnT-7 | IG, foie, rate, rein, poumon | Appareil de Golgi |
| ZnT-8 | Pancréas | Vésicules sécrétaires d'insuline. |

➤ **ZIP :**

La famille des transporteurs ZIP est constituée de 14 membres. Ces protéines servent habituellement à transporter les ions métalliques des compartiments extracellulaires dans le cytoplasme.

L'assimilation de zinc peut être facilitée par un gradient de concentration notamment de HCO_3^- , ce qui suggère un mode symport.

Ces transporteurs jouent un rôle primordial dans l'homéostasie de zinc.

Or, il est intéressant de noter que le zinc peut lui-même agir à titre de régulateur de ces protéines.

3.3.3 Métabolisme :(28)

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

3.3.4 Excrétion :(28)

Le zinc ne s'accumule pas dans l'organisme.

Il existe plusieurs voies d'excrétion de zinc (fécale+++ , urinaire, cutanée ...)

Le zinc est excrété en quasi-totalité par le tractus digestif, via les sécrétions biliaires et pancréatiques et la desquamation cellulaire de la muqueuse intestinale.

Une grande partie est réabsorbée pour maintenir l'équilibre en zinc (cycle entéro-hépatique)

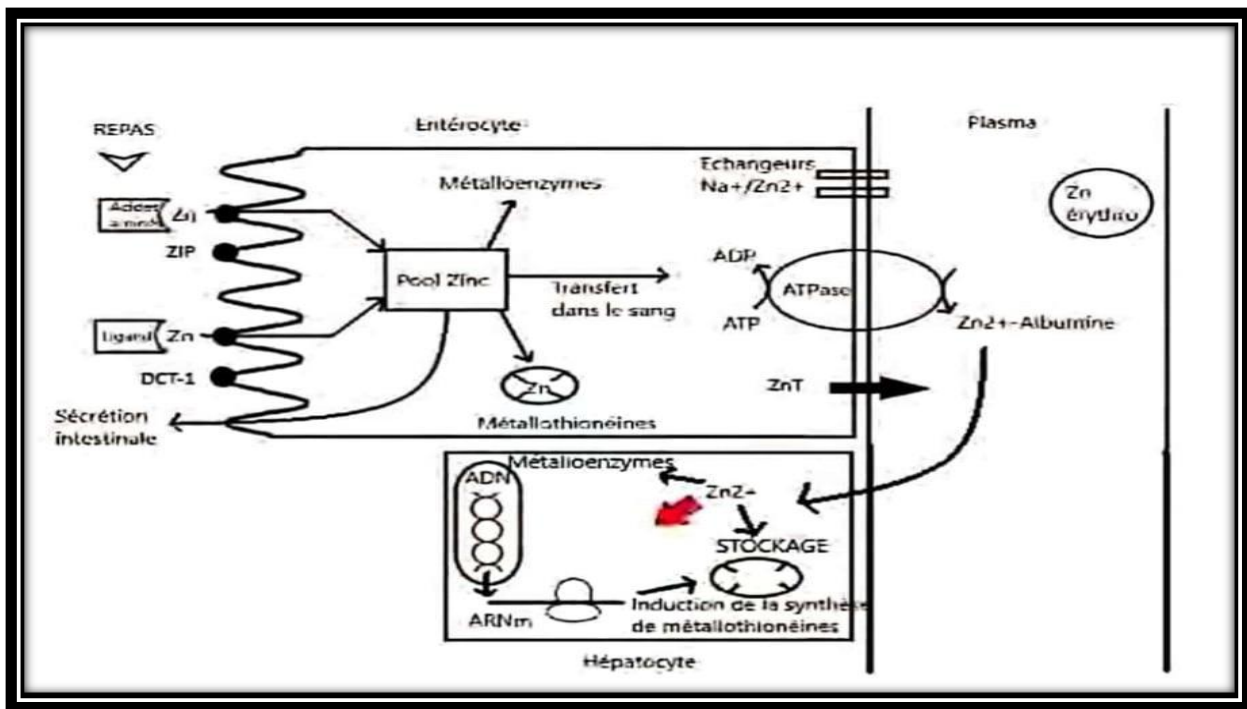


Figure 8 : Voies d'absorption au niveau de la barrière en brosse et devenir du Zinc dans l'organisme : dans l'entérocyte, passage au niveau du sang puis stockage dans le foie. (32)

3.4 Sources et besoins de zinc :

3.4.1 Sources alimentaires de zinc :

Une supplémentation en zinc est nécessaire surtout pour les végétariens /végétaliens, les personnes âgées, les personnes souffrants des maladies intestinales ou des maladies chroniques du foie ... Cependant, les carences en zinc restent rares dans les pays occidentaux.

De nombreux aliments contiennent du zinc à des proportions différentes :

Les huitres restent l'aliment le plus riche en zinc, mis à part les huitres, on trouve ainsi les abats, le foie de veau cuit, la viande ; le pain, le jaune d'œuf ... De manière générale, le zinc contenu dans les protéines animales est mieux absorbé que celui contenu dans les protéines végétales.

Tableau 9 : les aliments riches en zinc selon L'Anses (33)

| Aliment | Teneur en zinc (mg) pour 100 g D'aliment |
|---------------------------|--|
| Huitres | 21.3 |
| Foie de veau cuit | 13.2 |
| Bœuf braisé | 10.5 |
| Pain de seigle | 10 |
| Maroilles | 09 |
| Morbier | 07 |
| Cacao en poudre non sucré | 6.9 |
| Steak haché cuit | 6.4 |
| Foie d'agneau cuit | 6 |
| Noix de cajou | 5.4 à 5.6 |

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| rognon de veau cuit | 4.9 |
| Foie de poulet cuit | 3.9 |
| Pain aux céréales ou pain complet | 3.6 à 3.9 |

-selon les renseignements de l’OMS, on peut procéder à une estimation provisoire de la quantité de zinc qui doit être présente dans le régime pour satisfaire aux besoins de la croissance et compenser les pertes par excrétion (tableau ci-dessous)

- les valeurs dépendent de la proportion de zinc absorbé qui varie selon le régime alimentaire consommé.

| Age | Rétention quotidienne maximale (mg) | Excrétion urinaire (mg) | Excrétion sudorale (mg) | Besoins totaux (mg) | Quantité (en mg) nécessaire dans l'alimentation quotidienne si la proportion de zinc disponible est de : | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|--|------|------|
| | | | | | 10 % | 20 % | 40 % |
| Nourrissons : | | | | | | | |
| 0-4 mois | 0,35 | 0,4 | 0,5 | 1,25 | 12,5 | 6,3 | 3,1 |
| 5-12 mois | 0,2 | 0,4 | 0,5 | 1,1 | 11,0 | 5,5 | 2,8 |
| Hommes : | | | | | | | |
| 1-10 ans | 0,2 | 0,4 | 1,0 | 1,6 | 16,0 | 8,0 | 4,0 |
| 11-17 ans | 0,8 | 0,5 | 1,5 | 2,8 | 28,0 | 14,0 | 7,0 |
| 18 ans et plus | 0,2 | 0,5 | 1,5 | 2,2 | 22,0 | 11,0 | 5,5 |
| Femmes : | | | | | | | |
| 1-9 ans | 0,15 | 0,4 | 1,0 | 1,55 | 15,5 | 7,8 | 3,9 |
| 10-13 ans | 0,65 | 0,5 | 1,5 | 2,65 | 26,5 | 13,3 | 6,6 |
| 14-16 ans | 0,2 | 0,5 | 1,5 | 2,2 | 22,0 | 11,0 | 5,5 |
| 17 ans et plus | 0,2 | 0,5 | 1,5 | 2,2 | 22,0 | 11,0 | 5,5 |
| Femmes enceintes : | | | | | | | |
| 0-20 semaines | 0,55 | 0,5 | 1,5 | 2,55 | 25,5 | 12,8 | 6,4 |
| 20-30 semaines | 0,9 | 0,5 | 1,5 | 2,9 | 29,0 | 14,5 | 7,3 |
| 30-40 semaines | 1,0 | 0,5 | 1,5 | 3,0 | 30,0 | 15,0 | 7,5 |
| Femmes allaitantes : | | | | | | | |
| | 3,45 | 0,5 | 1,5 | 5,45 | 54,5 | 27,3 | 13,7 |

Figure 9 : Mode d'estimation provisoire des besoins en zinc en fonction des pertes et de la disponibilité présumée (34)

3.4.2 Besoins en Zinc :

L’OMS et l’Organisation des Nations Unies pour l’Alimentation et l’Agriculture (FAO) ont émis des recommandations pour les apports de zinc selon les différentes catégories de population.

Les besoins en zinc ont été estimés selon des approches factorielles en absence des biomarqueurs spécifiques et sensible pour déterminer le statut de cet oligoélément, en prenant en compte sa biodisponibilité dans les aliments et donc la fraction absorbée.

La technique factorielle nécessite la détermination des besoins physiologiques en nutriments, les besoins physiologiques correspondent à la compensation des pertes endogènes et l’utilisation par les différents tissus et les besoins spécifiques selon l’âge, le sexe et l’état physiologique de l’individu.

Les apports nutritionnels recommandés (ANR) par l’OMS et FAO sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Apports Nutritionnels Recommandés pour les différentes catégories populationnelles selon la FAO et l'OMS Pour le Zinc, les apports sont différenciés en fonction de la biodisponibilité du Zinc dans l'alimentation. (35)

| Elément nutritif (unité) | Enfants 1_3 ans | Enfants 4_6 ans | Femmes 19_50 ans | Femmes enceintes | Femmes allaitantes | Hommes 19_50 ans |
|--|-----------------|-----------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| ZINC (mg)* Biodisponibilité élevée | 2,4 | 2,9 | 3,0 | 4,2 | 5,8 | 4,2 |
| ZINC (mg)* Biodisponibilité Moyenne | >4,1 | 4,8 | 4,9 | 7,0 | 9,5 | 7,0 |
| ZINC (mg)* Biodisponibilité Faible | >8,3 | 9,6 | 9,8 | 14,0 | 19,0 | 14,0 |

L'organisme ne peut pas stocker le zinc, ce qui implique des apports réguliers. L'apport journalier recommandé (AJR) en zinc est de **2 mg** pour les nourrissons jusqu'à l'âge de 6 mois ; **11,0 mg** pour l'homme et **8,0 mg** pour la femme avec une majoration pendant la grossesse, l'allaitement et d'autres cas où des adaptations sont nécessaires (36)

3.5 Rôle du zinc dans l'organisme :

Le zinc est un élément trace essentiel (ETE) quantitativement le plus important après le fer .il joue un rôle crucial dans notre organisme.

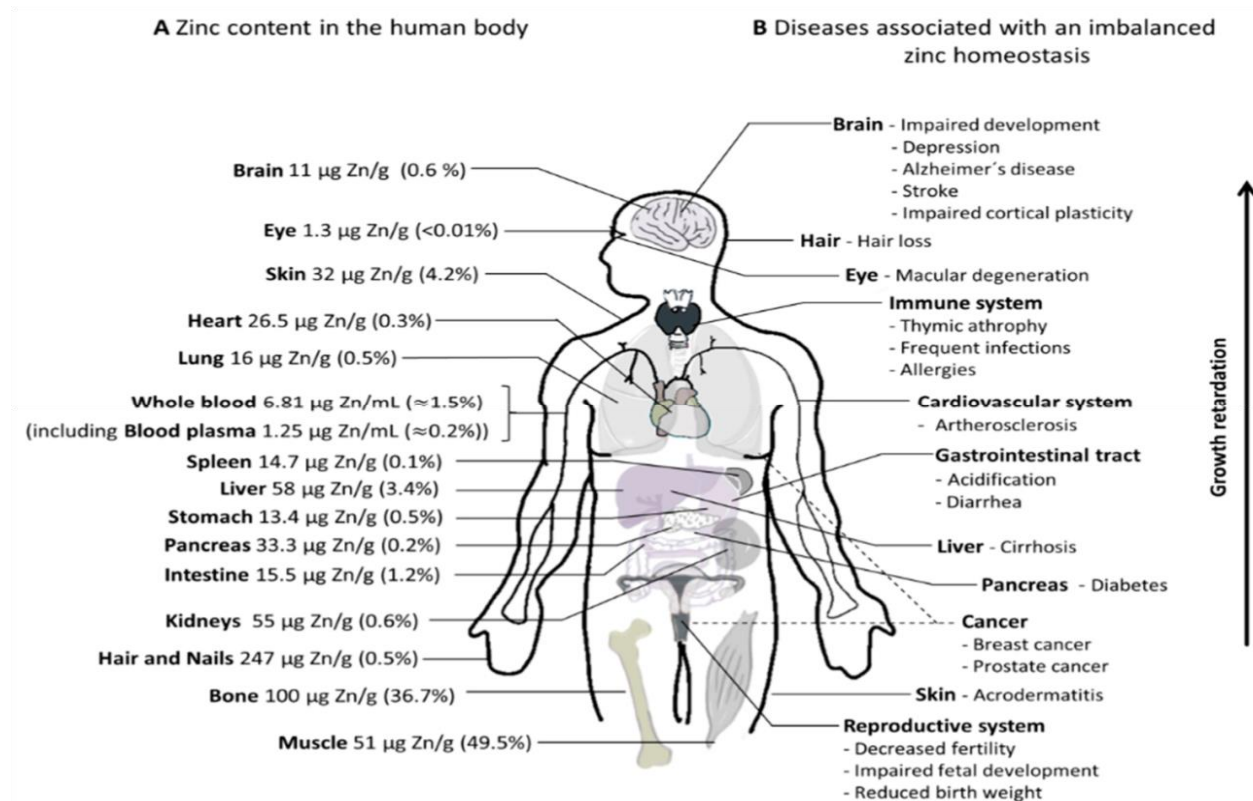


Figure 10 : Distribution de zinc dans l'organisme et pathologies associées (29)

3.5.1 Rôle biochimique :

Le zinc est un oligoélément essentiel impliqué dans de nombreuses fonctions biochimiques, on peut les regrouper en trois classes fonctionnelles :

- Catalytiques
- Structurelle
- Fonctionnelles

3.5.1.1 Fonctions catalytiques :

Le zinc est nécessaire à l'activité de plus de 300 enzymes dont les enzymes qui utilisent le zinc comme cofacteur sont appelées les métalloenzymes.

Il joue un rôle catalytique dans **six classes d'enzymes** : oxydoréductases, transférases, hydrolases, lyases, isomérase, ligases.

Les sites de liaison de zinc dans les protéines ont souvent une géométrie tétraédrique ou trigonal bipyramidal déformée composé du soufre, cystéine, l'azote, l'histidine, l'oxygène l'aspartate ou le glutamate.

Le zinc dans les protéines peut soit participer directement à la catalyse chimique (l'étape de création ou rupture de la liaison) , soit être important pour le maintien de la structure et la stabilité des protéines.

La diversité des ligands et des géométries de coordination dans les métalloenzymes de zinc se traduit par des sites de liaison au zinc présentant un large éventail de constantes de stabilité, de réactivité et de fonctions.

A savoir que dans tous les sites catalytiques, le zinc fonctionne comme un **acide de Lewis**, il ne participe pas aux réactions d'oxydoréduction (car il contient un orbitale **d** remplie (d10)). Cette absence d'activité redox fait de Zn^{2+} **un ion stable dans un milieu biologique**.

L'ion zinc est donc un cofacteur métallique idéal pour les réactions qui nécessitent un ion stable en oxydoréduction pour fonctionner comme un catalyseur de type acide de Lewis comme la protéolyse et l'hydratation du dioxyde de carbone.

Une autre propriété importante de Zn^{2+} qui le rend bien adapté comme cofacteur catalytique est que l'échange de ligand est rapide permettant la dissociation rapide du produit nécessaire pour un renouvellement efficace. (37)

- Le zinc est un cofacteur de l'enzyme antioxydante superoxyde dismutase qui convertit le superoxyde (SOD) en peroxyde d'hydrogène.

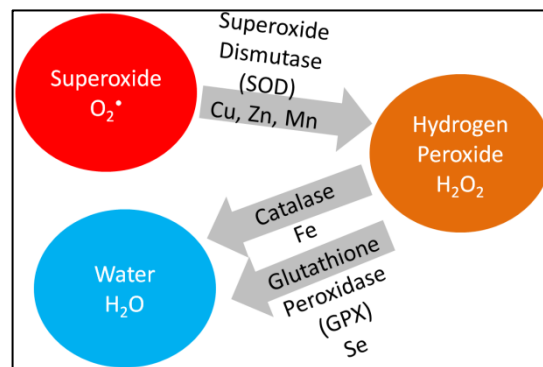


Figure 11 : Le zinc comme cofacteur de l'enzyme SOD (37)

- L'alcool déshydrogénase utilise quatre molécules de zinc par enzyme. Son rôle dans le métabolisme de l'éthanol est présenté ci-dessous :

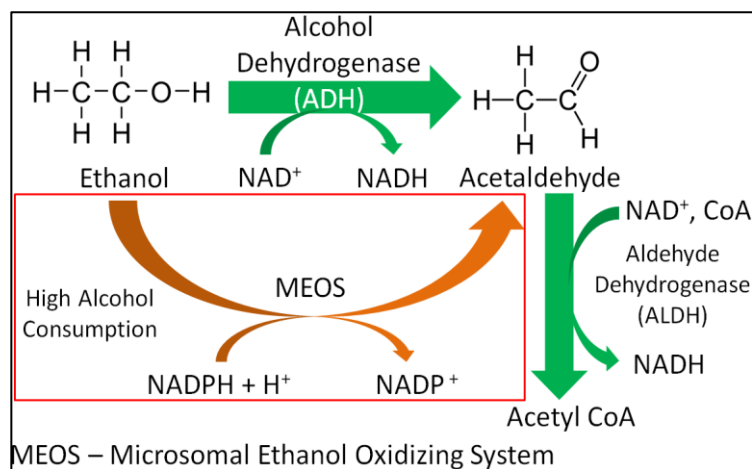


Figure 12 : Rôle de zinc dans le métabolisme de l'éthanol (37)

- L'acide delta-aminolévulinique déshydratase (ALA déshydrogénase), qui intervient dans la synthèse de l'hème, Il utilise huit zinc/enzyme pour le porphobilinogène, comme indiqué ci-dessous :

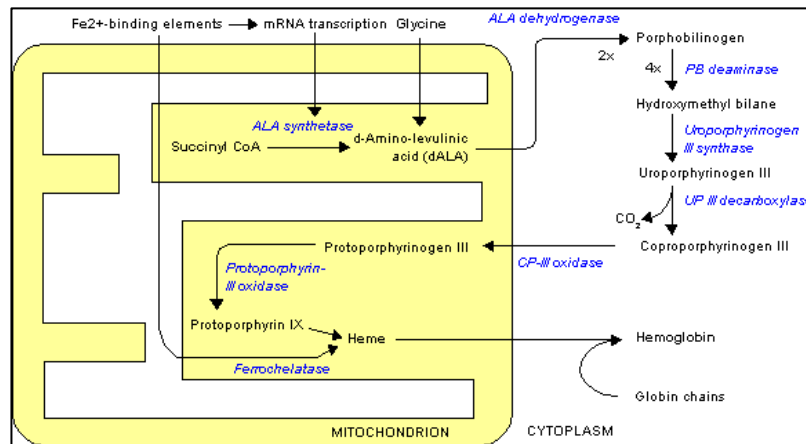


Figure 13 : Synthèse de l'Hème (37)

3.5.1.2 Fonctions structurales :

Le rôle fonctionnel de zinc est celui d'être régulateur de gènes et de participer à de nombreuses cascades de signalisation.

Certaines protéines possédant un motif de liaison à l'acide désoxyribonucléique (ADN), nommé « **doigts de zinc** ».

Les doigts de zinc représentent une famille de sites protéiques où la liaison d'un ion Zn²⁺ sert à la structuration d'un domaine. Le plus souvent, ces domaines sont impliqués dans l'interaction avec une autre protéine ou un acide nucléique.

En effet, les protéines en doigt de zinc sont des facteurs de transcription de gènes et vont donc aller se fixer sur les structures d'ADN, par exemple pour induire la synthèse des prostaglandines, des androgènes ou au niveau du récepteur à l'acide rétinoïque.

L'attachement du zinc favorise un repliement spécifique des acides aminés et cette conformation particulière déclenche une réponse cellulaire. En présence de ce motif typique sur les récepteurs nucléaires, le zinc favorise l'action génomique de l'acide rétinoïque (vitamine A) et du calcitriol (vitamine D). Cette structure détermine également l'état fonctionnel du superoxyde dismutase, une enzyme dépendante du zinc et du cuivre.

De plus, il entre dans la composition des métalloprotéines comme les métallothionéines qui peuvent lier jusqu'à sept atomes de Zinc chacune. (38)

3.5.1.3 Fonctions régulatrices :

Certains facteurs de transcription (MTF) requièrent la présence du zinc pour être fonctionnels. Les MTF régulent la synthèse de protéines spécifiques telles que les métallothionéines en activant leur transcription. Outre cette fonction, le zinc semble également réguler plusieurs activités cellulaires comme l'apoptose et certains signaux synaptiques.

3.5.2 Rôles biologiques :

3.5.2.1 Zinc et Immunité : (39)

On sait que le zinc joue un rôle central dans le système immunitaire et que les personnes présentant une carence en zinc sont plus sensibles à divers agents pathogènes. Les mécanismes immunologiques par lesquels le zinc module la sensibilité accrue aux infections sont étudiés depuis plusieurs décennies. Il est clair que le zinc affecte de multiples aspects du système immunitaire, de la barrière cutanée à la régulation des gènes dans les lymphocytes.

Le rôle de zinc dans l'immunité chez l'homme a été prouvé par des études d'une maladie due à une malabsorption spécifique du zinc basé sur une mutation du gène de la protéine de transport intestinal du zinc hZip4. Il s'agit de **l'acrodermatite entéropathique**, une maladie autosomique récessive héréditaire rare qui entraîne une atrophie thymique et une sensibilité élevée aux infections bactériennes, fongiques et virale.

Le zinc exerce un rôle dans la régulation et le maintien des fonctions immunitaires de l'organisme :

✓ Rôle dans l'immunité innée (non spécifique) :

La carence en zinc affecte les médiateurs de l'immunité innée tel que : les polynucléaires, la fonction des cellules tueuses NK, le système complément et une altération de la phagocytose

Donc, le zinc est indispensable pour le bon fonctionnement de système immunitaire par :

- Il est impliqué dans la dégranulation des monocytes
- L'intervention dans La cytotoxicité cellulaire et l'activité lytique des lymphocytes Natural Killers (NK)
- La production de cytokines
- Le Zinc augmente l'activité des lipopolysaccharides (LPS) : la présence de zinc transforme le LPS dans une forme plus active.
- Le zinc permet l'expression des molécules de CMH de classe 2 des cellules dendritiques lors d'une exposition à un pathogène et active donc les lymphocytes.

✓ Rôle dans l'immunité adaptative (spécifique) :

La réponse immunitaire adaptative est basée sur deux groupes de lymphocytes :

- ✓ Les lymphocytes B, qui se différencient en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines et induisent ainsi une immunité humorale
- ✓ les lymphocytes T, qui assurent les effets cytotoxiques et les fonctions de cellules auxiliaires de l'immunité à médiation cellulaire.

Une carence en Zinc entraîne :

- Une réduction de nombre des cellules T et un déséquilibre du nombre et de la fonction entre les lymphocytes TH1 et TH2.
- Une diminution du rapport du Taux CD4+ : CDS+ ainsi que la diminution du nombre de précurseurs des lymphocytes T cytotoxiques.
- Diminution de la production d'**IFN- γ** , **IL-2** et **TNF α** (produites par les cellules TH1) tandis que la production IL-4, IL-6 et l'IL-10 (produites par les cellules TH2) ne sont pas affectés. Ce déséquilibre se traduit par une diminution de la résistance aux maladies infectieuses.
- Une lymphopénie.

- Une atrophie thymique, dont la carence en zinc agit indirectement en réduisant les niveaux de thymuline sérique active, une hormone nonapeptidique zinc dépendante qui régule la différenciation des cellules T immatures dans le thymus et la fonction des cellules T périphériques matures.

Une supplémentation en zinc semble avoir un effet régulateur sur l'immunité humorale et cellulaire.

✓ **Rôle dans l'apoptose :**

L'apoptose ou mort cellulaire programmé est un processus physiologique normal intrinsèquement programmé par lequel des cellules s'autodétruisent en réponse à un signal interne.

Plusieurs études ont montré que le zinc est un régulateur de l'apoptose des lymphocytes in vivo. Il est décrit comme un inhibiteur de l'apoptose. Alors que, une déplétion en zinc intracellulaire induit une apoptose caractéristique avec la formation de corps apoptotiques, la condensation et la fragmentation de l'ADN génomique. (Intérêts des micronutriments pour l'immunité des personnes âgées, HAL).

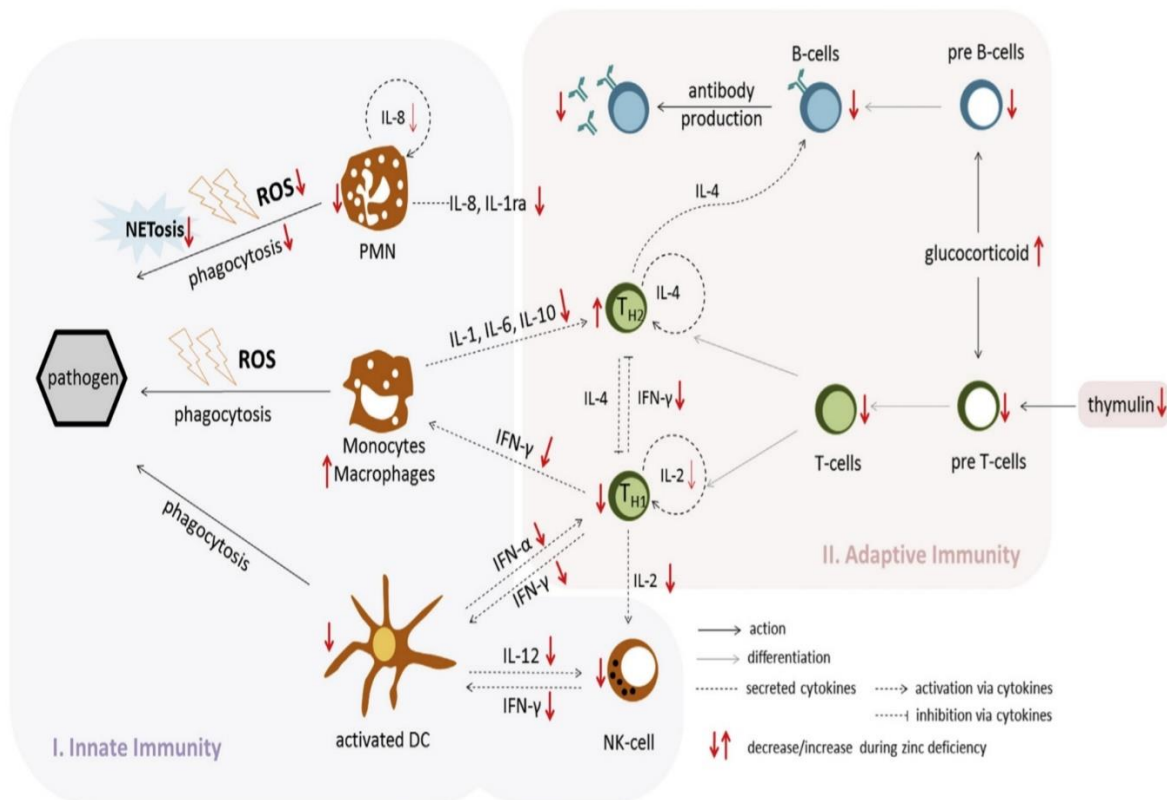


Figure 14 : Rôle de zinc dans l'immunité innée et adaptative (40)

3.5.2.2 Zinc et inflammation :(41)

Un déficit en zinc induit une augmentation de la réponse inflammatoire dans les cellules. Le déficit en zinc provoque en effet une activation insuffisante des cellules immunitaires et un dérèglement d'une cytokine d'IL-6, une protéine qui affecte l'inflammation dans les cellules.

Les interférons (IFN-1, IFN-g) sont également des cytokines pro-inflammatoires importantes impliqués dans les infections virales aiguës et chroniques. Le zinc est un inhibiteur de ces molécules pro-inflammatoire.

Le zinc influence les principales voies de signalisation pro-inflammatoires. Il empêche la dissociation du NF- κ B de sa protéine inhibitrice correspondante, empêchant ainsi la translocation nucléaire du NF- κ B et inhibant l'inflammation ultérieure. Le zinc inhibe également l'activation de STAT3 médiée par l'IL-6.

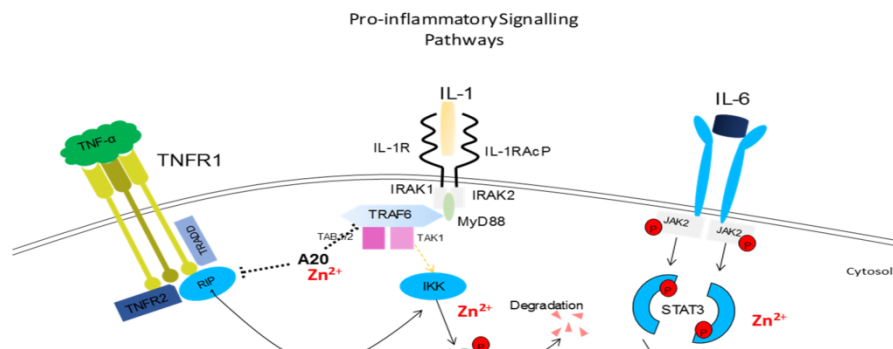


Figure 15 : Influence de zinc sur les voies de signalisation pro-inflammatoires. (32)

3.5.2.3 Zinc et stress oxydatif :(41)

Définition :

Le stress oxydatif ou stress oxydant, se définit comme un déséquilibre profond entre les antioxydants et les prooxydants en faveur de ces derniers. Il peut résulter d'une déficience ou défaillance en systèmes antioxydants, des troubles de production, de distribution ou d'une abondance accrue des prooxydants.

Il se définit aussi comme l'incapacité de l'organisme de se défendre contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) en raison de la perturbation d'équilibre endogène entre ces derniers et les défenses antioxydantes de l'organisme.

L'ensemble des radicaux libres et leurs précurseurs sont appelés : des espèces réactives d'oxygène (ERO).

Il existe majoritairement deux grandes familles d'espèces réactives :

- **Les espèces réactives oxygénées (ERO ou ROS) :**

Sont des molécules qui contiennent de l'oxygène mais qui sont plus réactives que l'oxygène présent dans l'air.

Les ERO incluent :

- Les radicaux libres comme l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) et le radical hydroxyle (OH^{\bullet})
- Les composés réactifs oxydants non radicalaires (sans électrons libres dans leur couche externe) comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'oxygène singulet (1O_2) et l'ozone (O_3).

- **Les espèces réactives azotées (ERA ou RNS) :**

Ils sont définis comme un sous-groupe d'oxydants dérivés de l'oxyde nitrique ou monoxyde d'azote (NO^{\bullet}).

On peut aussi regrouper les ROS en espèces réactives oxydantes radicalaires ou non radicalaires.

Origine des radicaux libres :

Les radicaux libres sont produits par un grand nombre de mécanismes tant endogènes qu'exogènes.

Tableau 11 : Sources des radicaux libres

| Sources endogènes | Sources exogènes |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| -NADPH oxydase. | -Toxiques environnementaux. |
| -Chaîne respiratoire mitochondriale. | -Radiations ionisantes. |
| -Peroxisomes. | - Radiations UV. |
| -Cytochrome P450. | -Champs électriques... |
| -Xanthine oxydase. | -Xénobiotiques pro oxydants. |
| -Cyclo-oxygénases. | -Cytokines pro inflammatoires. |
| -Lipo-oxygénases. | -Tabagisme. |
| - Phagocytes. | -Chimiothérapie. |
| -Réactions des ions de transition. | -Ozone. |
| -Inflammation. | |
| - Etat d'ischémie-reperfusion. | |
| -Athérogénèse. | |
| -Hémodialyses. | |
| -exercices intensifs. | |

Conséquences de stress oxydatif :

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes des composants cellulaires (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés.

Ces conséquences sont variables selon la dose et le type cellulaire soumis à cette action toxique.

Le stress oxydatif se traduit par :

- **Peroxydation lipidique :**

C'est l'ensemble des phénomènes d'oxydation non enzymatique (dégradation) non spécifiques des lipides. Elle se déroule en trois étapes : l'initiation, la propagation et la terminaison.

Les lipides et principalement les acides gras polyinsaturés comme l'acide linoléique, l'acide arachidonique, les lipides circulants (lipoprotéines), et le cholestérol non estérifié (libre), représentent les cibles privilégiées des ROS, notamment par le radical hydroxyle, qui conduisent à la formation des radicaux et des peroxydes lipidiques.

Cette oxydation peut modifier la fluidité, la perméabilité membranaire, entraînant des dysfonctionnements cellulaires.

- **Oxydation des protéines :**

Elle cible tous les acides aminés notamment les acides aminés soufrés (cystéine, méthionine) et aromatiques (trypsine, histidine) à cause de l'abondance de groupements sulfhydryles (SH) dans leurs structures.

L'action des ROS se présente par la modification de la structure primaire, secondaire et tertiaire des protéines, qui perdent leurs propriétés en particulier leurs activités enzymatiques, responsables de nombreuses altérations des fonctions cellulaires.

Ce type d'oxydation est à l'origine de la formation des dérivés carbonylés, utilisés comme marqueurs d'oxydation protéique.

- **Oxydation de l'ADN :**

Cible l'ADN mitochondrial et nucléaire, conduisant à l'altération de la fonction mitochondriale, formation d'espèces mutagènes et activation des systèmes de réparation.

Le paradoxe des ERO :

Le paradoxe des ERO et qu'elles constituent des produits potentiellement toxiques du métabolisme et sont en même temps des molécules essentielles à la signalisation cellulaires.

Cette double potentialité peut être expliquée par le fait que les réponses cellulaires varient de manière très sensible et très différente en fonction de la nature chimique de l'ERO, de son niveau de production (effet dose-dépendant) ou du site de production.

- Le rôle des EOA est très complexe car elles peuvent avoir un rôle physiologique ou un effet toxique en fonction de leur concentration.
- Dans des conditions normales, elles sont générées en faible quantité et jouent un rôle de messagers secondaires capables, notamment, de réguler le phénomène de l'apoptose ou d'activer des facteurs de transcription. Citons aussi le processus de fécondation, au cours duquel les spermatozoïdes sécrètent de grandes quantités d'EOA pour percer la paroi membranaire de l'ovule.
- Les ERO deviennent « pathologiques » en activant l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires ou des protéines d'adhésion. En outre, leur nature instable les rend très réactifs vis-à-vis de substrats biologiques et capables d'induire des modifications oxydatives délétères potentiellement impliquées dans l'apparition de pathologies

Antioxydants :

Pour se protéger contre toute production excessive de radicaux libres, notre organisme est équipé d'un système complexe de défense antioxydant.

Un antioxydant est défini comme toute substance qui présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou inhiber l'oxydation de ce dernier.

On divise les antioxydants en deux grandes classes :

- Les antioxydants endogènes (enzymatiques)
- Les antioxydants exogènes (non enzymatiques), selon qu'ils soient produits ou non par l'organisme.

Tableau 12 : les systèmes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques

| Système antioxydants enzymatique | Système antioxydants non enzymatique |
|---|---|
| <p>Les super oxydes dismutase (SOD) La catalase La glutathion peroxydase (GPX)...</p> | <p>Les caroténoïdes La vitamine E La vitamine C Les oligoéléments y compris le ZINC...</p> |

Le zinc est un piègeur de radicaux libres importants dans l'organisme, il participe à la lutte contre un excès des **ERO**, en intervenant directement sur les réactions non enzymatiques.

- Le zinc est un cofacteur de SOD. Il protège également les groupements thiols des protéines et il peut inhiber les réactions de formation des ERO induites par des métaux de transition comme le fer ou le cuivre.
- Il assure la stabilisation de la Cu-Zn SOD. Le rapport Zn/Cu normalement inférieur à 1.5 sera un excellent indicateur de l'état de stress oxydant de l'individu.
- Le zinc bloque la réaction de Fenton qui produit des radicaux hydroxyles à partir de cuivre ou de fer (réaction pro-oxydante).



- Le zinc entre en compétition avec le fer et le cuivre, en diminuant d'une part leur absorption intestinal, d'autre part il induit la production intracellulaire des métallothionines.
- Le zinc inhibe la peroxydation lipidique provoquée par un mélange FeSO4/acide ascorbique au niveau e liposomes et de micelles lipidiques.
- Le zinc est un inhibiteur de l'enzyme NADPH oxydase qui catalyse la production d à partir d'O2•. (42)

3.5.2.4 Zinc et diarrhée :

La diarrhée est parmi les maladies infectieuses les plus communes durant l'enfance et elle présente une cause de mortalité majeure dans les pays en voie du développement où les épisodes diarrhéiques sont fortement liés à une carence en zinc en raison d'un faible apport d'aliments riches en zinc (notamment des aliments d'origine animale) ou d'une absorption insuffisante due au fait que le zinc se lie aux fibres alimentaires et aux phytates.

Pour réduire encore le nombre des décès imputables à la diarrhée, L'OMS et l'UNICEF ont publié de recommandations fondées sur des études cliniques contrôlées et randomisées, qui ont prouvé l'efficacité d'un apport supplémentaire en zinc, complémentaire à la thérapie par réhydratation, dans la prise en charge clinique des maladies diarrhéiques.

Les enfants admis dans ces études étaient âgés de 1 mois à 5 ans et les doses de zinc administrées quotidiennement variaient de 5 à 45 mg.

Lors de ces études, ils ont observé que les enfants qui ont reçu une supplémentation en zinc se rétablissaient beaucoup plus rapidement que les enfants qui recevaient un placebo.

Cette supplémentation a permis de réduire l'épisode diarrhéique de plus de sept jours jusqu'au 25% et par conséquent de diminuer la proportion des cas de diarrhée devenant persistante.

Ces résultats ont été aussi associés à une diminution de volume ou de la fréquence des selles.

Le mécanisme d'action de zinc dans la prise en charge de diarrhée reste encore mal élucidé.

Apparemment, il améliore l'absorption des fluides par l'intestin, aide à se débarrasser des organismes et il soutient la régénération et l'intégrité des muqueuses. Il est aussi probable qu'il ait un mécanisme relié à l'immunité.(43)

Spécifications s'appliquant aux produits à base du zinc pour la prise en charge de la diarrhée :

Selon l'OMS, De nombreux produits et compléments nutritionnels contenant du zinc sont disponibles sur le marché. Cependant, il est rare que ces produits contiennent le dosage de zinc recommandé.

C'est pourquoi qu'elle a encouragé la fabrication des produits ne contenant que du zinc comme principe actif, avec les recommandations suivantes :

Dosage :

La dose individuelle de zinc doit contenir 10 mg ou 20 mg de zinc élémentaire.

- Solutions orales : **10 mg/5ml** ou **20 mg/5ml**.
- Comprimés : **10 ou 20 mg** dont ceux à 20 mg doivent être sécables.

Type de sel de zinc :

Les sels de zinc utilisés pour préparer les solutions orales ou comprimés doivent être solubles dans l'eau.

Seuls les sels de zinc suivants doivent être employés :

- Sulfate de zinc
- Acétate de zinc
- Gluconate de zinc

Type de comprimés :

Il est indispensable que les comprimés soient dispersibles et se désagrègent complètement en moins de 60 secondes dans 5 ml d'eau ou de lait maternel par ce qu'ils sont administrés à des nourrissons ou des jeunes enfants de moins de 5 ans.

Masquage de gout :

Les sels de zinc ont un fort arrière-gout métallique qui doit être totalement masqué pour que les nourrissons et les jeunes enfants puissent les prendre régulièrement pour une durée de 10 à 14 jours.

Conditionnement :

Le conditionnement des comprimés ou des solutions orales à base de zinc doit permettre une cure quotidienne complète de 10 à 14 jours.

- Pour les solutions orales de 20 mg de zinc / 5 ml → Flacons de 50 à 75 ml.
- Pour les comprimés → Plaquettes thermoformés (blister) de 10 à 14 comprimés.

Durée de conservation :

La durée de conservation des produits à base du zinc doit être de deux ans au moins (2 ans) .(44)

3.5.2.5 Zinc et le diabète :

La teneur en zinc des cellules β du pancréas est parmi les plus élevées de l'organisme, c'est un métal qui joue un rôle important dans la régulation de l'insuline ainsi que dans le métabolisme glucidique.

- Le zinc intervient dans le stockage et la sécrétion de l'insuline :
 - ✓ Différents récepteurs de zinc interviennent dont le **ZnT8**, **ZnT3** et les **ZIP**
 - ✓ Un faible taux plasmatique de zinc nuit à la capacité des cellules des îlots de Langerhans à produire et sécréter de l'insuline.
- L'insuline est synthétisée sous forme d'une chaîne polypeptidique unique : la préproinsuline qui se transforme en proinsuline qui, elle-même sous l'influence de protéases appelées furines, donne l'insuline et le peptide C.
- Dans l'appareil de Golgi des cellules β , la proinsuline est stockée avec des ions Zn^{2+} et calcium sous forme d'hexamères, qui sont ensuite convertis en hexamères d'insuline après excision du c-peptide par des enzymes protéolytiques. Ces hexamères d'insuline sont peu solubles et sont stockés sous forme de cristaux dans les vésicules sécrétoires. Lorsque ces vésicules fusionnent avec la membrane plasmique, les cristaux d'insuline sont expulsés dans le liquide intercellulaire.
- Les cristaux d'insuline se dissolvent ensuite et se dissocient en monomères et ces monomères sont transportés vers d'autres tissus par la circulation sanguine et ils se lient finalement aux récepteurs d'insuline
- Les ions Zn^{2+} jouent un rôle très important dans la formation de la nature cristalline des granules d'insuline, en les condensant et en réduisant ainsi le contact avec la membrane environnante.
- Le zinc favorise également la phosphorylation de la protéine kinase B (pkB), de glycogène synthase kinase (GSK 3B) et l'expression de l'hexokinase-2.

Ces derniers jouent un rôle important dans la régulation du transporteur du glucose de type 4 (GLUT-4) en stimulant l'absorption du glucose dans les tissus dépendants de l'insuline et en diminuant l'apoptose cellulaire, l'hyperglycémie et l'excès de glucose dans les tissus rénaux.

(45)

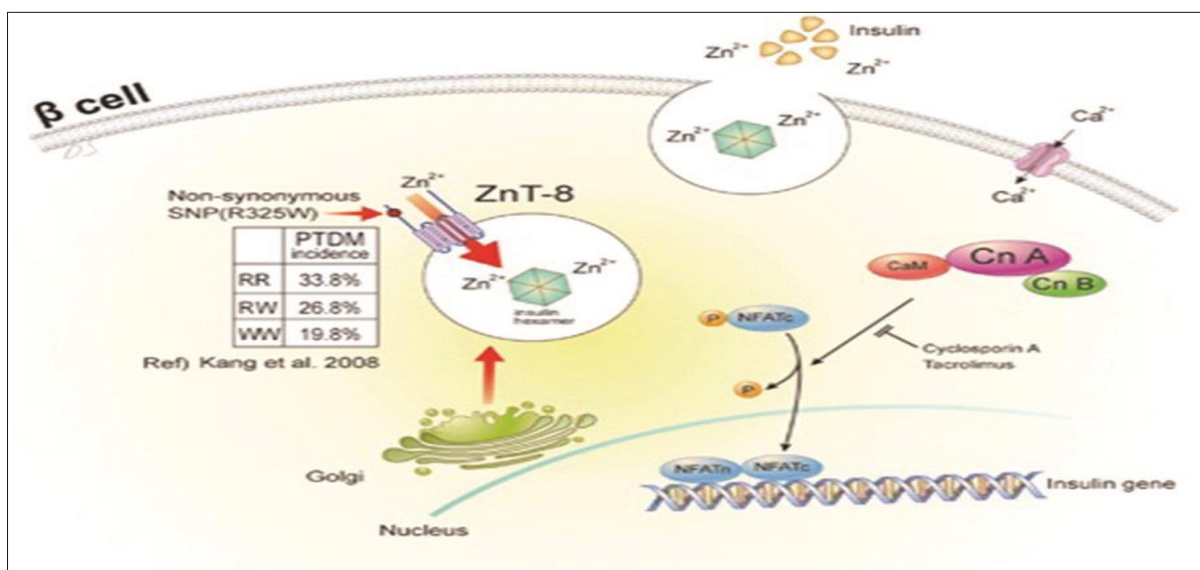


Figure 16 : Rôle de zinc dans la sécrétion et stockage de l'insuline (46)

Deux méta-analyse indépendante l'un de l'autre ont récemment évalué l'influence d'une supplémentation en zinc sur la glycémie, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et divers autres paramètres.

La Conclusion obtenue est que :

L'administration d'un supplément en zinc semble améliorer non seulement la glycémie à jeun et post prandial mais aussi le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), le taux des HDL, LDL (souvent hors normes chez les diabétiques) avec un potentiel de réduction de stress oxydatif et de la protection des complications de diabète (néphropathie ...).

A l'heure actuelle, Il n'existe aucune preuve associant la carence en zinc et l'incidence de diabète. Cependant, le fait que l'hyperzincurie et l'hypo-zincémie aient été observé chez les personnes diabétiques (La polyurie entraîne des pertes accrues de zinc), donc le fait de garantir que le Zn fasse partie des besoins alimentaires réguliers par le biais d'une alimentation saine ou d'une supplémentation orale aurait un effet positif sur la santé des diabétiques.

Tableau 13 : Deux méta-analyse sur l'influence d'une supplémentation en zinc sur la glycémie, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et divers autres paramètres.

| | Méta analyse de Wang (47) | Méta analyse de Jafarnejad (48) |
|--|--|--|
| La question explorée | Est-ce que la supplémentation en zinc améliore les résultats de laboratoire des diabétiques de type 2 et les pré-diabétiques ? | Quel est l'effet de zinc seul ou en association sur la maîtrise de la glycémie et les valeurs du HDL, LDL et le CT ? |
| Nombre d'études contrôlés | 32 études contrôlées | 20 études contrôlées |
| Posologie de zinc et durée D'administration | 35 mg de zinc par jour Pendant 1 à 12 mois | Pendant 3 semaines et 6 mois |

Résultats

Les résultats montrent une action statistiquement significative et cliniquement pertinente sur la glycémie à jeun, la glycémie postprandiale et l'HbA1c. La supplémentation en zinc a montré une action plus marquée quand le diagnostic de diabète a déjà été posé que chez les patients à risque

L'effet de l'administration isolée de zinc sur la glycémie à jeun (-28,20 mg/dl) et le taux de HDL (+5,38 mg/dl) s'est avéré significatif et cliniquement pertinent.

3.5.2.6 Zinc et peau : (49)

Le zinc est un cofacteur de l'ADN et de l'ARN polymérase nécessaire à la synthèse des protéines impliqués dans la peau. Il a un effet bénéfique sur les phanères car il participe à la synthèse des kératines, à la synthèse de collagène. Il améliore l'élasticité des tissus.

- ✓ Une carence en zinc présente les signes cutanés suivants : peau sèche, retard de cicatrisation, troubles de cuir chevelu...

Mécanisme d'action de zinc au niveau cutané :

Le zinc favorise au niveau de l'épiderme la prolifération et la différenciation kératinocytaire. Il stimule la prolifération fibroblastique et augmente la production de collagène et d'élastine par les fibroblastes. De plus, Il a une activité anti inflammatoire au niveau de la peau qui fait intervenir plusieurs mécanismes tel que :

- Inhibition de chimiotactisme des polynucléaires
- Inhibition de la production de certaines cytokines kératinocytaires pro- inflammatoires
- Induction de superoxyde dismutase Zn-Cu présent dans l'épiderme.

Rôle du zinc au niveau cutané :

- ✓ L'acrodermatite entéropathique :

L'acrodermatite entéropathique (AEZ) est une maladie héréditaire rare transmise sur le mode autosomique récessif, liée à une anomalie de l'absorption du zinc au niveau de la muqueuse intestinale. Elle est causée par une mutation du gène **SLC39A4 (8q24.3)** qui code pour une protéine de transport du zinc (**Le transporteur ZIP4**) qui est nécessaire pour l'absorption Trans cellulaire du zinc dans les entérocytes du duodénum et du jéjunum où les transporteurs ZnT-zinc (qui ne sont pas affectés) assurent le transport du zinc dans la circulation sanguine. Les mutations du gène SLC39A4 conduisent à la malabsorption du zinc, qui ne peut être corrigée que par un apport important de zinc par l'alimentation. Cela permet à une petite fraction de zinc d'être absorbée au niveau para cellulaire, sans l'aide de Zip4.

Elle est caractérisée par un tableau clinique stéréotypé et très évocateur, associant des lésions cutanées à prédominance péri-orificielle et acrale, une diarrhée chronique, un retard de croissance staturo-pondérale et des troubles psychiques.

Le diagnostic se base sur les données cliniques (diarrhée et dermatite acrale ...) et il est facilement confirmé par la mise en évidence d'un taux bas du zinc sérique.

L'AEZ est incurable, cependant une supplémentation en zinc peut conduire à la disparition des symptômes, mais ce traitement est à vie et des rechutes peuvent survenir.

Des doses initiales de **5-10 mg/kg/jour** de zinc élémentaire sont recommandées, suivies par des doses de maintien de **1-2 mg/kg/jour**, par voie orale.

Le sulfate de zinc est la préparation la mieux tolérée dans la plupart des cas, mais il peut aussi être administré sous forme d'acétate, de gluconate et de chélates d'acides aminés. A savoir que la tendance actuelle est de préférer le gluconate qui donnerait moins d'effets secondaires digestifs.

Les taux de zinc et de cuivre doivent être surveillés régulièrement. Les doses doivent être augmentées pendant les périodes de croissance, telles que l'adolescence et au cours de la grossesse, lorsque les rechutes peuvent survenir

Le pronostic est bon en cas d'observance à vie de la thérapie de substitution du zinc. La maladie peut être fatale chez les nourrissons, uniquement en absence de traitement. (50)

✓ L'acné :

L'acné est une dermatose chronique très fréquente évoluant par poussée qui touche en premier lieu les adolescents.

L'acné est une maladie du follicule pilo-sébacé, résultante de quatre composantes étant : l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation, l'inflammation et la présence d'une bactérie appelée **Propionibacteriumacnes**.

La physiopathologie de l'acné implique 3 étapes :

- Hypersécrétion sébacée (androgénodépendante)
- Formation de lésions rétentionnelles secondaire à l'obstruction du canal folliculaire
- Formation de lésions inflammatoires dans lesquelles Propionibacteriumacnes joue un rôle central.

Un traitement contre l'acné à base de zinc est souvent proposé en complément d'autres traitements ou pendant des périodes particulières comme l'été (le zinc n'étant pas photosensibilisant) ou la grossesse.

Des études ont prouvé que le zinc présente une alternative aux cyclines dans les acnés inflammatoires (en raison d'absence de photosensibilisation).

L'administration concomitante de tétracyclines peut entraîner une chélation du zinc dans la lumière intestinale et par suite une baisse de son absorption donc il faut espacer les prises pour éviter le risque de cette interaction. (49)

Les sels de zinc particulièrement le gluconate de zinc sont utilisés en cas de contre-indication, d'efficacité insuffisante, ou de mauvaise tolérance des autres traitements généraux de l'acné inflammatoire.

En France, La posologie usuelle est de deux gélules de gluconate de zinc à prendre en une seule prise, à distance du repas, idéalement le matin à jeûn, pendant au moins trois mois. La posologie pourra ensuite être ramenée à une gélule par jour en entretien.

- la dose recommandée est de **200 mg/j** de gluconate de zinc (30 mg zinc élément).

✓ **L'érythème fessier :**

L'érythème fessier (ou la dermatite du siège) est une réaction inflammatoire cutanée due à un contact prolongé de la peau avec les urines et/ou les selles dans un milieu fermé qui se traduit par des rougeurs et une sensation de chaleur au toucher.

Pour soigner et donc soulager un érythème fessier, il existe différents traitements locaux disponibles et efficaces y compris l'oxyde de zinc.

On retrouve l'oxyde de zinc en divers concentrations incorporés dans des pommades et des «pâtes à l'eau». C'est un protecteur cutané ayant un grand pouvoir occlusif qui agit en absorbant bien l'humidité. Il forme une barrière protectrice entre la peau et la couche.

De plus, il est doté de propriétés astringentes et antiseptiques.

- Lorsqu'il s'agit de soigner de l'érythème fessier du nourrisson, l'oxyde de zinc s'applique normalement à chaque changement de couche jusqu'à ce que la rougeur disparaisse.
- Lorsqu'il s'agit de prévenir, l'oxyde de zinc s'applique 1 fois par jour.

✓ **La cicatrisation :**

La cicatrisation d'une plaie est un phénomène extrêmement complexe, propre à chaque organisme. Elle fait appel aux processus de réparation d'une lésion localisée et de la régénération d'un tissu.

Le zinc a des effets positifs dans la cicatrisation des plaies et la reconstitution de l'épithélium. Il est essentiel dans la synthèse de **RETHINOL BINDING PROTEIN (RBP)**. Il est considéré comme un transporteur sanguin de Vitamine E qui est à son tour un facteur important dans la cicatrisation des plaies.

Une étude présentée au Congrès européen des **Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID, Amsterdam)** menée au centre de traitement des plaies de Copenhague de l'hôpital Bispebjerga révélé que :

- ✓ L'application quotidienne de l'oxyde de zinc ZnO topique permet donc à la fois de réduire l'apparition de corynébactéries et de mauvaises odeurs provenant de plaies chirurgicales ouvertes et de booster la cicatrisation
- ✓ C'est donc une confirmation des effets antimicrobiens de l'oxyde de zinc (ZnO) mais il s'agira de préciser sa concentration et sa formulation, en combinaison avec d'autres agents cicatrisants dans le soin des différents types de plaies. (51)

3.5.2.7 Zinc et vision :

Le zinc joue un rôle clé dans le maintien de la vision, et il est présent en forte concentration dans l'œil. Il intervient dans le fonctionnement des cônes et des bâtonnets, au niveau de l'intégrité du nerf optique et il participe à la lutte contre le vieillissement de l'œil.

Une carence en zinc peut altérer la vision, et une carence grave peut entraîner des modifications de la rétine.

- Un rapport publié dans les « *Archives of Ophthalmology* » en octobre 2001 suggère que l'administration de doses élevées d'antioxydants (vitamines C et E ainsi que bêta-carotène) combinés à un supplément de zinc peut prévenir la perte de la vision causée par la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). (52)

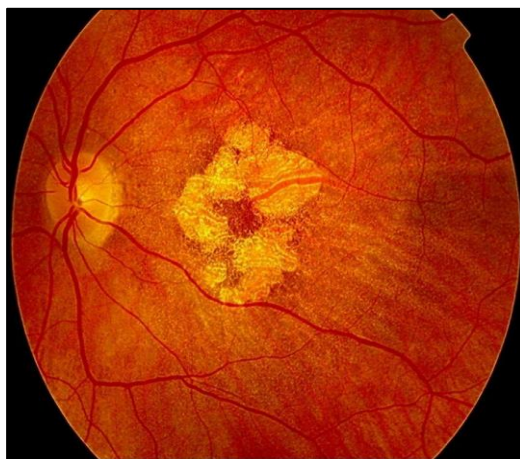


Figure 17 : Fond d'œil montrant une dégénérescence maculaire liée à l'âge atrophique

3.5.2.8 Zinc et Cerveau :

Le zinc est le métal trace le plus abondant dans le cerveau où il est présent sous deux formes.

80 % du zinc est lié aux métalloprotéines leur conférant des propriétés structurales ou catalytiques et une faible quantité sous forme de zinc faiblement lié, que l'on nomme zinc chélatable, qui est présent dans les vésicules glutamatergiques présynaptiques d'une sous population de neurones appelés neurones « zincergiques », dans plusieurs régions de cerveau notamment le cortex cérébrale, l'amygdale, le bulbe olfactif et les neurones de l'hippocampe qui semblent avoir la plus forte concentration de zinc dans le cerveau.

Le zinc est colocalisé dans les vésicules synaptiques des neurones glutamatergiques avec le glutamate où il joue le rôle d'un neuromodulateur sur une variété de récepteurs membranaires tel que les récepteurs d'acides aminés excitateurs NMDA et AMPA, les récepteurs d'acides aminés inhibiteurs et le GABA, les canaux ioniques voltages dépendants et de transporteurs.

Dans les neurones glutamatergiques contenant du zinc, ce dernier est transporté dans les vésicules pré-synaptiques via un transporteur transmembranaire spécifique : ZnT3. Ce transporteur particulièrement exprimé dans les régions cérébrales riches en zinc semble assurer le pompage du zinc dans les vésicules synaptiques, et il est libéré conjointement avec le glutamate au cours de l'exocytose générée par un potentiel d'action. Cependant, la mise en évidence de la libération de zinc lors d'une activité synaptique physiologique est encore non élucidée.

Après exocytose, le glutamate peut interagir au niveau post-synaptique avec les récepteurs AMPA et NMDA et induire une potentialisation à long terme (PLT). Il peut également se fixer sur les récepteurs métabotropiques pré-synaptiques. Le zinc co-libéré avec le glutamate a une action modulatrice sur les récepteurs AMPA et NMDA et sur l'induction de la PLT. Il atténue l'activation des récepteurs NMDA selon deux mécanismes : une inhibition de haute affinité voltage-indépendante et une inhibition de basse affinité voltage-dépendante. Le zinc interagit avec les récepteurs métabotropiques pré-synaptiques dont il diminue la réponse induite par le glutamate. Cependant le fonctionnement des récepteurs AMPA est quant à lui potentialisé en présence de zinc.

Des études animales ont permis de mettre en évidence l'impact du statut en zinc sur le fonctionnement cérébral. Ainsi, il a été montré que la carence en zinc pendant la phase de croissance cérébrale rapide affecte la mémoire et les capacités d'apprentissage, et augmente la réactivité émotionnelle. Chez l'homme, le zinc influence à la fois le développement et le

fonctionnement du cerveau et le déficit en zinc est impliqué dans l'altération des fonctions cognitives à la fois de l'enfant et de l'adulte.

Si le rôle du zinc dans des conditions physiologiques reste encore mal élucidé, toute perturbation de son homéostasie génère d'importantes perturbations au sein de l'organisme. L'homéostasie du pool de zinc libre dans le cerveau est en effet au cœur du maintien des performances intellectuelles, et des altérations de cette homéostasie sont observées dans la maladie de Parkinson et dans celle d'Alzheimer, comme dans l'ischémie cérébrale.

Zinc et la maladie d'Alzheimer :

Plusieurs études ont démontré que la protéine précurseur amyloïde (APP) et les β -amyloïde responsables de la pathogénicité de la maladie d'Alzheimer possèdent des sites de liaison au zinc. Une homéostasie anormale du zinc pourrait jouer un rôle critique dans la maladie d'Alzheimer.

Le zinc accentue la β -amyloïde et la séquestration de zinc dans les dépôts amyloïdes conduit à la perte de zinc fonctionnel au niveau de la synapse. De nombreux rapports, ont suggéré que les transporteurs de zinc sont impliqués dans la formation des plaques séniles de la MA.

De manière surprenante, les niveaux d'expression de ces transporteurs de zinc sont modifiés de manière anormale au cours de la progression de la MA y compris six familles de transporteurs ZnT et un transporteur **Zrt-/Irt-likeprotein (ZIP)**. Les niveaux de ZnT3 étaient encore plus faibles dans le cortex des patients atteints de la MA.

Dans la maladie d'Alzheimer, La perte du mouvement **trans-synaptique** du zinc entraîne une perte cognitive et puisque l'A β extracellulaire est agrégé par le zinc et le séquestre, l'ablation génétique de ZnT3 montre un phénomène de déficits synaptiques et mnésiques de la MA.

La mauvaise distribution du zinc dans la MA interfère avec la signalisation par le récepteur NMDA qui peut entraîner une toxicité excitatrice intracellulaire du zinc en fournissant une route de la voie d'influx du zinc dans les neurones.

Un niveau élevé de Zn²⁺ augmente l'accumulation d'A β , la modification de tau ainsi que l'augmentation de la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). A l'inverse, des niveaux plus faibles de Zn²⁺ réduisent la biodisponibilité du Zn²⁺ et la clairance de la bêta-amyloïde (A β) ainsi que provoquent un dysfonctionnement synaptique.

La libération synaptique de zinc peut être diminuée dans la MA. Donc, une carence en zinc (ou de faibles niveaux de zinc) est couramment observée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et la plupart des cas montrent qu'elle aggrave les déficits mémoriels et entraîne des modifications du comportement et de l'humeur notamment la dépression et l'anxiété induits par la maladie d'Alzheimer.

Il été démontré également qu'un régime alimentaire déficient en zinc entraîne un déclin de la mémoire. L'identification d'un agent approprié pour la chélation du zinc dans ce contexte pourrait constituer une cible thérapeutique potentielle.(53)

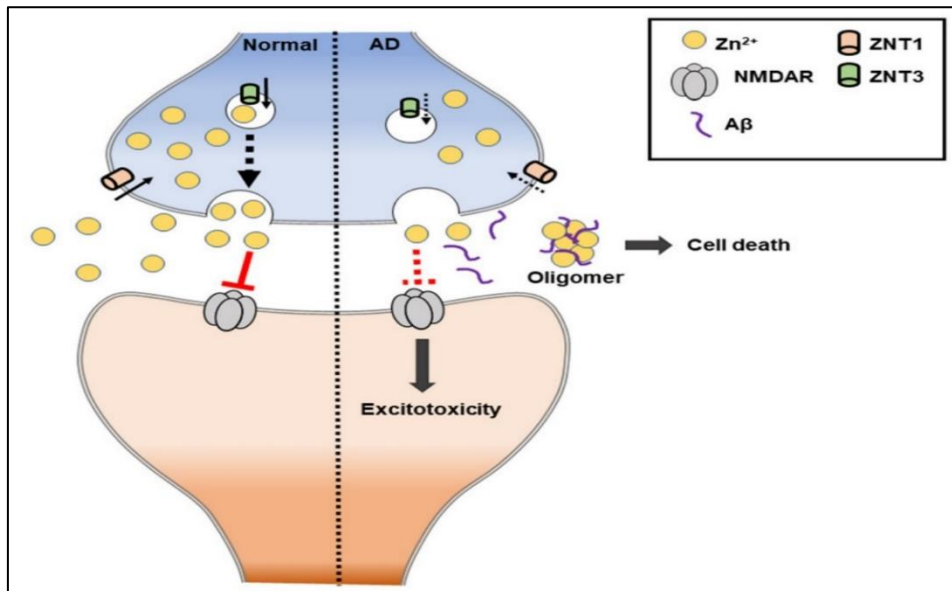


Figure 18 : Zinc et cerveau (53)

3.5.2.9 Zinc et cancer :

Certaines études mais pas toutes montrent un effet positif de la prise préventive de compléments de zinc sur la modification du goût suite à une chimio ou une radio thérapie.

Lors d'une étude, les patients atteints d'un cancer du côlon et recevant une supplémentation en zinc (**35 mg** deux fois par jour) avant et durant la chimiothérapie présentaient un meilleur maintien de la qualité de vie et moins de fatigue que les patients de groupe placebo.

Des compléments de zinc pris par voie orale permettraient de limiter les effets secondaires de la chimiothérapie appliqués aux enfants et adolescents atteints de leucémie aigüe.

En ce cas de leucémie aigüe traitée par chimiothérapie, le sulfate de zinc semble réduire le risque d'apparition et la gravité de l'inflammation de la muqueuse buccale. (54) (55)

3.6 Troubles de zinc :

3.6.1 Hypozincémie (Carence en zinc) :

La carence en zinc est l'une des principales causes de morbidité dans les pays en développement. elle est principalement causée par la malnutrition qui représente le 11ème facteur de risque majeur et est associée à 1,8 million de décès par an

3.6.1.1 Cause :

La carence en zinc est le plus souvent acquise, généralement liée à un apport insuffisant de zinc dans l'alimentation, ou à une malabsorption de cet oligoélément. Elle peut être due à une augmentation des exigences (**croissance, grossesse**), à différents états pathologiques (**diarrhée, alcoolisme, diabète, infection**). Rarement, elle est due à un trouble héréditaire du métabolisme du zinc (**acrodermatite entéropathique**). (56)

Tableau 14 : Principales causes de carence en zinc (56)

| | |
|------------------------------------|--|
| <p>Apports insuffisants</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Régime alimentaire à faible teneur en zinc (régime exclusivement végétarien sans produit laitier ni animal) - Alimentation parentérale ou entérale prolongée - Mal nutrition |
| <p>Malabsorption</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Congénitale : acrodermatite entéropathique - Acquisée : ingestion des inhibiteurs d'absorption du zinc (l'acide phytique , les fibres alimentaires) - Syndromes de malabsorption, les maladies inflammatoires digestives (maladie de crohn ...), syndromes néphrotiques - Médicaments et agents chélateurs : pénicillamine ; EDTA ... |
| <p>Pertes excessives :</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Pertes digestives : diarrhée réfractaire de l'enfant, fistule intestinale, gastroentérite ... <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'élimination rénale : cirrhose de foie, diabète sucré, anémie hémolytique, catabolisme accru (chirurgie, traumatisme, infection, etc.), diurétiques, polyphosphate de sodium - Autres : Brûlures, hémodialyse |
| <p>Exigences accrues</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse, les nouveaux- nés... |
| <p>Idiopathiques</p> | <ul style="list-style-type: none"> -syndrome de Down, syndrome de digeorge |

3.6.1.2 Symptômes :

Le manque de cet oligo-élément peut entraîner une variété de symptômes.

On distingue :

- Anorexie
- Hypogueusie ou perte de sens gustatif
- Dysfonctionnement de système immunitaire de croissance
- Lésions cutanées (acné, dermatite bulleuse ou pustuleuse, eczéma érosif, hyperkératose, atrophie cutanée, retard de cicatrisation...)
- Retard de croissance
- Alopécie / calvitie
- Léthargie mentale
- Diarrhée
- Hypogonadisme, fertilité chez les hommes.
- Dépression et instabilité émotionnelle
- Cécité nocturne
- Ataxie
- ...

3.6.1.3 Facteurs à risque de la carence :

Du fait du rôle central du zinc dans la division cellulaire, la synthèse des protéines et la croissance, il est particulièrement important d'assurer un apport suffisant en cet aliment.

Les principaux facteurs de risque de carence en zinc sont :

- **Une alimentation pauvre en zinc ou riche en phytates :**

Les phytates sont des composés poly phénoliques qui se trouvent dans les aliments d'origine végétale, en formant des complexes insolubles avec le zinc dans la lumière intestinale, ils diminuent fortement leur disponibilité.

La biodisponibilité du zinc dépend de la composition de l'alimentation, en particulier de la proportion d'aliments riches en phytates (certaines céréales et légumineuses).

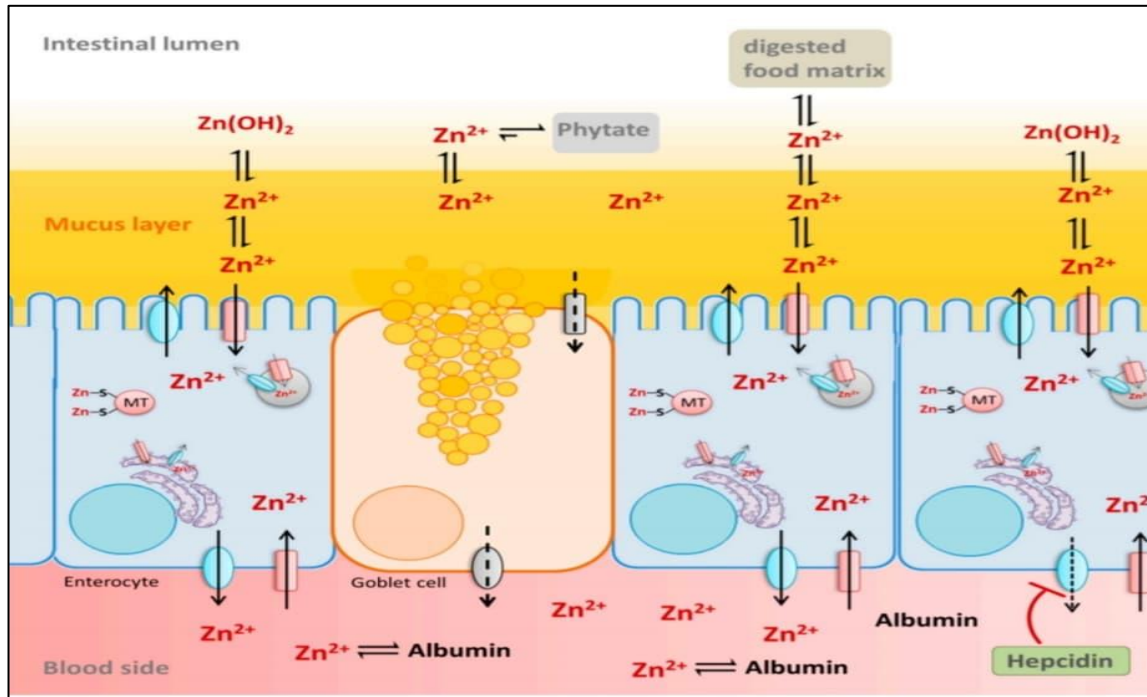


Figure 19 : Facteurs influençant l'absorption de zinc (29)

Le rapport molaire **phytate** de zinc dans les repas ou dans le régime alimentaire donne une mesure utile de la biodisponibilité du zinc.

- ✓ Lorsque ce rapport est élevé (au-dessus de 15 : 1), l'absorption du zinc à partir des aliments est faible, c'est-à-dire de moins de 15 %.
- ✓ En ajoutant des protéines animales dans le régime, on peut améliorer l'apport total en zinc et l'efficacité de son absorption à partir d'une alimentation contenant des phytates.(57)

| Biodisponibilité ^a | Principales caractéristiques de l'alimentation |
|-------------------------------|--|
| Forte | Régimes à base d'aliments raffinés contenant peu de fibres de céréales, à teneur faible en acide phytique, et dont le rapport molaire phytates : zinc est <5 ; teneur suffisante en protéines principalement d'origine non végétale comme la viande et le poisson. Comprend des préparations semi-synthétiques à base de protéines animales. |
| Moyenne | Régimes mixtes contenant des protéines animales (viande ou poisson). Régimes lacto-ovo-végétariens, ovo-végétariens ou végétaliens non principalement à base de céréales non raffinées ou de farines à fort taux d'extraction. Rapport molaire phytates : zinc pour l'ensemble de l'alimentation dans l'intervalle 5-15 ou ne dépassant pas 10 si plus de 50 % de l'apport énergétique provient de céréales et de farines non fermentées et non raffinées et si le régime est enrichi en sels inorganiques de calcium (>1 g Ca ²⁺ /jour). La biodisponibilité du zinc est améliorée lorsque le régime contient des sources de protéines animales (y compris le lait). |
| Faible | Régimes riches en céréales non raffinées, non fermentées et non germées, ^b surtout lorsqu'elles sont enrichies en sels de calcium inorganiques et lorsque la consommation de protéines animales est négligeable. Rapport molaire phytates : zinc dépassant 15. ^c Principale source de protéines constituée par des produits à base de protéines de soja riches en phytates. Régimes dans lesquels environ la moitié de l'apport énergétique provient d'un ou plusieurs des aliments riches en phytates suivants : grains et farines de haute extraction (≥90 %) de blé, riz, maïs, gruau d'avoine, millet ; farines de <i>chapatti</i> et <i>tanok</i> ; sorgho, doliques, pois cajan, pois chiches, haricots, haricots à œil noir, farine d'arachide. Des apports élevés de sels de calcium inorganiques (>1 g Ca ²⁺ /jour), sous forme de suppléments ou en tant que contaminants adventices (par exemple en cas de géophagie sur terrain calcaire) potentialisent les effets inhibiteurs sur l'absorption du zinc ; une faible consommation de protéines animales exacerbe ces effets. |

Figure 20 : Classification des régimes alimentaires usuels en fonction de la biodisponibilité potentielle de leur contenu en zinc. (57)

- **Les femmes enceintes :**

Selon l'OMS, Il a été indiqué que la carence en zinc chez la mère pourrait entraver le développement du nourrisson et entraîner des issues défavorables à la naissance.

Les données disponibles indiquent que la supplémentation en zinc durant la grossesse pourrait aider à réduire la prématurité dans les pays à faible revenu, mais qu'elle n'empêche pas d'autres issues défavorables de la grossesse comme le faible poids de naissance ou la pré éclampsie, des malformations congénitales touchant particulièrement le squelette et le système nerveux central (anencéphalie, spina bifida) et au travail prolongé avec risque hémorragique accru sur atonie utérine.

Afin d'évaluer le statut du zinc chez les femmes enceintes et dans la pré-éclampsie, nous avons mené une étude prospective cas-témoins. Elle a porté sur 56 femmes enceintes comparées à 30 femmes non enceintes sélectionnées comme témoins. Chez les femmes enceintes, les taux sériques de zinc ont été déterminés tous les trimestres. La comparaison des différents paramètres chez les femmes enceintes normales et chez les femmes témoins a révélé une diminution statistiquement significative des taux sériques de zinc du 1er au 3ème trimestre. De plus, nous avons noté une perturbation de ces paramètres dans la prééclampsie comme l'hypo-zinémie. Donc, le zinc est indispensable au développement et à la croissance du fœtus.(58)

Les besoins quotidiens en zinc augmentent avec la grossesse. En absence d'une augmentation des apports, la couverture des besoins, est assurée par une modification de l'homéostasie chez la mère. Le risque de déficit est particulièrement élevé chez les femmes fumeuses, végétariennes et végétaliennes.

- **Les sujets âgés :**

Le sujet âgé est tout particulièrement exposé aux risques de déficits en éléments-trace. Des apports généralement bas, une baisse de biodisponibilité due au vieillissement de l'entérocyte, des besoins plus élevés pour combattre le stress oxydant et l'insulinorésistance, qui augmentent avec l'âge, sont les causes les plus fréquentes de déficits au cours du vieillissement. Ces déficits exposent à une baisse de l'immunité et donc une carence en (Zn).

L'incidence des déficits d'apports et de statut en zinc chez le sujet âgé dépend du mode de vie. Elle augmente en revanche chez les sujets âgés institutionnalisés, dont les apports sont insuffisants. Une incidence accrue des infections et un défaut de cicatrisation des plaies, liés au dysfonctionnement de la fonction immunitaire, sont évocateurs d'un déficit en zinc chez le sujet âgé. (59)

Le déficit en zinc pourrait être impliqué dans le déclin cognitif (la maladie d'Alzheimer) ...chez la personne âgée.

- **Les personnes souffrant de maladies gastro-intestinales et autres :**

La chirurgie gastro-intestinale et les troubles digestives (tels que la colite ulcéreuse, la maladie de crohn ...) peuvent diminuer l'absorption du zinc et augmenter les pertes endogènes principalement par le tractus gastro-intestinal et dans une moindre mesure par les reins.

- **Les alcooliques :**

Environ 30 à 50 % des alcooliques ont un faible statut en zinc car la consommation d'éthanol diminue l'absorption intestinal du zinc et augmente son excrétion urinaire. En outre, la variété et la quantité des aliments consommés par de nombreux alcooliques sont limitées ce qui entraîne un apport insuffisant en zinc.

- **Personnes atteintes de drépanocytose :**

Les résultats d'une vaste enquête transversale suggèrent que 44 % des enfants atteints de drépanocytose présentent une faible concentration en zinc plasmatique, ce qui peut être dû à une augmentation des besoins en nutriments et/ou à un mauvais état nutritionnel.

IL a été démontré qu'une supplémentation en zinc améliore la croissance des enfants atteints de drépanocytose.

3.6.1.4 Traitement de déficit en zinc :

La carence en zinc peut être corrigée grâce à des sources alimentaires quotidiennes. Dans certains cas, une administration des suppléments de zinc est recommandée.

3.6.2 Hyperzincémie ou excès en zinc :

-Il est rare que les personnes consomment trop de zinc.

-La dose quotidienne maximale en zinc à ne pas dépasser est de **40 mg pour un adulte.**(60)

- Une **surdose de zinc** peut provenir de **compléments alimentaires** riches en zinc ou d'ingestion excessive accidentelle.

Les risques liés à un apport élevé sont faibles ; le zinc est un des métaux les moins toxiques.

Tableau 15 : Toxicité liée au zinc (61)

| | |
|----------------------------------|--|
| <p>Toxicité aiguë</p> | <p>Des effets toxiques après ingestion massive sont rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'ingestion de 12 g en 2 jours de zinc élémentaire a été suivie d'un état léthargique avec céphalée, ataxie et troubles de l'équilibre. - Les sels de zinc peuvent être à l'origine de symptômes digestifs : nausées, vomissements, douleur abdominale et diarrhée. - Une hématomèse avec érosions de la muqueuse digestive a été décrite uniquement avec les sels de zinc corrosifs tels que le chlorure de zinc → Il s'agit de quelques observations isolées après ingestion accidentelle surtout chez les enfants. |
| <p>Toxicité chronique</p> | <p>Les principaux organes pouvant être atteints étant le système érythropoïétique (anémie, hypocuprémie) et le pancréas exocrine.</p> <p>La toxicité chronique du zinc est donc surtout hématologique avec déficit en cuivre, anémie sidérolastique, et neutropénie. Elle s'observe avec le sulfate de zinc, le zinc élémentaire ou le gluconate de zinc.</p> |
| <p>Térogénicité</p> | <p>Les études faites avec le sulfate de zinc chez l'animal ne montrent pas de térogénicité sauf à des doses très élevées (100 à 200 mg/kg/j) pour lesquelles des anomalies fœtales, en partie secondaires au déficit induit en cuivre, ont été observées : petit poids de naissance, anémie, alopecie...</p> |

3.6.2.1 Cause :

Le taux de zinc dans l'organisme dépend de la quantité de zinc consommée dans l'alimentation :

- L'excès de zinc résulte en général de la consommation de boissons ou d'aliments acides conservés dans des récipients en zinc (galvanisés).
- Dans certaines industries, l'inhalation de fumées d'**oxyde de zinc** peut entraîner un excès de zinc.

3.6.2.2 Symptômes :

La gravité de ces symptômes dépend en grande partie de la dose et de la durée de l'ingestion :

- ✓ Signes digestifs : Nausées, vomissements, diarrhée.
- ✓ Infections fréquentes, anémie et affaiblissement de système immunitaire.
- ✓ Des difficultés à parler, à marcher, des tremblements.
- ✓ Un apport élevé de zinc diminue le taux sanguin de bon cholestérol (**HDL-Cholestérol**) et augmente le stress oxydatif (au lieu de le réduire à dose nutritionnelle), notamment en réduisant l'activité du superoxyde dismutase.
- ✓ L'inhalation de fumées d'oxyde de zinc peut causer :
- Une respiration rapide

- Des sueurs, de la fièvre
- Un goût métallique en bouche
- Un trouble appelé **fièvre des métaux**.
- ✓ La consommation excessive de zinc pendant une longue période peut réduire l'absorption du cuivre (cuivre piégé dans les cellules intestinales) :
 - Le zinc induit une hypo-cuprémie par blocage de l'absorption du cuivre : L'expression de la métallothionéine est régulée par le zinc alimentaire. Une prise excessive de zinc pendant une longue durée induit une expression exagérée de cette molécule. L'affinité du cuivre pour la métallothionéine étant plus grande que celle du zinc, une grande quantité de complexe cuivre-métallothionéine est alors éliminée dans les selles.
 - Une diminution significative du cuivre plasmatique s'ensuit avec des conséquences hématologiques parfois considérables : **anémie microcytaire ou sidéroblastique** avec neutropénie. Cet effet hypo-cuprémiant du zinc a permis son utilisation dans le traitement de la maladie de Wilson. (61)

3.6.2.3 Diagnostic :

Les médecins suspectent un excès de zinc en s'appuyant sur les symptômes et les antécédents des personnes

3.6.2.4 Traitement :

- Modification du régime alimentaire en réduisant la consommation en zinc.
- Il est conseillé en cas d'un surdosage en zinc de boire du lait comme il est riche en calcium et phosphore qui vont inhiber l'absorption du zinc dans le tractus gastro-intestinal.
- **Traitement par chélation** : le calcium disodium éthylène-diamine-tétra-acétate (Ca-2Na EDTA) est l'antidote qui a été le plus utilisé pour normaliser les concentrations plasmatiques de zinc.

3.7 Dosage du zinc :

Les oligoéléments sont retrouvés dans l'intégralité des tissus et liquides de l'organisme, on a donc une large variété de matrices utilisables.

La régulation efficace de l'homéostasie du zinc au niveau de l'organisme complique l'évaluation de statut en zinc et empêche l'identification d'un biomarqueur unique, sensible et spécifique.

- **Le dosage de zinc plasmatique :**
 - ✓ Plusieurs études ont démontré que le zinc plasmatique est néanmoins considéré comme le meilleur marqueur du statut nutritionnel en zinc.
 - ✓ Les résultats doivent être interprétés avec précautions, car cette concentration varie lors de différentes situations telles que l'inflammation, la prise alimentaire, la grossesse, le jeûne...
- **Le dosage de zinc urinaire :**
 - ✓ Il est essentiellement utilisé pour diagnostiquer ou suivre une intoxication, essentiellement au niveau professionnel.

- **Le dosage de zinc dans les tissus :**

- ✓ Les tissus ne sont que très peu utilisés pour réaliser le dosage, car le prélèvement est plus difficile, moins standardisé et l'analyse va être plus longue et plus coûteuse.

Certains l'utilisent comme indicateur des carences chroniques en zinc

- **Le dosage dans les cheveux et les phanères :**

- ✓ Elle est réservée à l'analyse toxicologique, essentiellement environnementale, et la médecine légale.
- ✓ Certains l'utilisent comme indicateur des carences chroniques en zinc.(28)

| Indicateurs pour l'évaluation du statut en zinc à l'échelle de la population | | | | |
|---|--------------------|---|---|--|
| Indicateur | Échantillon | Groupe de population | Seuil de définition de la carence | Remarques |
| Zinc | Sérum ou plasma | Applicable à tous les groupes de population | <70 µg/dl | <p>Pas de seuil généralement reconnu.</p> <p>Le taux plasmatique de zinc est régulé de façon homéostatique et sa mesure ne peut donc pas détecter une carence marginale.</p> <p>Valeurs sujettes à des variations diurnes.</p> <p>Le taux plasmatique de zinc est abaissé en cas de grossesse, d'hypoalbuminémie (PEM) et d'infection.</p> |
| Zinc | Érythrocytes | Applicable à tous les groupes de population | Actuellement, pas de seuil généralement reconnu | Peut être utilisé comme indicateur secondaire, pour confirmer le diagnostic. |
| Zinc | Cheveux | Applicable à tous les groupes de population | Actuellement, pas de seuil généralement reconnu | <p>De nouvelles recherches sont nécessaires avant que cet indicateur puisse être utilisé pour confirmer le diagnostic.</p> <p>N'est pas très utilisé comme indicateur dans les enquêtes en population.</p> |

PEM: malnutrition protéino-énergétique.

Figure 21 : Indicateurs pour l'évaluation de statut en zinc. (57)

3.7.1 Indications :

- Chez les personnes exposées professionnellement
- Dans le cadre de bilan du stress oxydatif
- Suspicion de maladie de pick (hyperzincémie familiale héréditaire)

- Suspicion d'acrodermatite entéropathique (défaut d'absorption du zinc) : alopecie, diarrhée, lésions cutanées, retard de croissance
- Zinc dans le sperme : marqueurs de la fonction prostatique.

3.7.2 Recommandations pré- analytique :

Les recommandations pré-analytiques sont résumées dans le tableau ci-dessous :(28)

Tableau 16 : Valeurs de références de zinc selon le type du prélèvement (28)

| Prélèvement | Valeurs de référence | |
|----------------------------|---|---|
| Zinc plasmatique | 9 à 22 $\mu\text{mol/l}$ | 590 à 1440 $\mu\text{g/l}$ |
| Zinc érythrocytaire | 152 à 229 $\mu\text{mol/l}$ | 10 à 15 mg/l |
| Zinc urinaire | 5.3 à 9.1 $\mu\text{mol /24}$ | 350 à 600 $\mu\text{g/24h}$ |
| Zinc dans le sperme | 1.2 à 3 mmol /l | 80 à 200 mg/l |

3.8 Produits à base de zinc et Interactions :

3.8.1 Produits à base de zincs disponibles en officine :

En Algérie, plusieurs produits à base de zinc sont disponibles dans les officines soit sous forme des médicaments utilisés surtout en cas de lésions cutanés, soit sous formes de compléments alimentaires.

Tableau 17 : Quelques produits à base de zinc trouvés en officine

| | Le produit pharmaceutique | Teneur en zinc |
|------------------|--|-----------------------|
| Aktiv |  | 15 mg |
| Alvityl |  | 10 mg |
| Phytozinc |  | 15 mg |

| | | |
|--------------------------------|---|--------------|
| <p>Solyne energy</p> |  <p>The image shows a red and white box for Solyne ENERGY. The box features the brand name 'Solyne' at the top, followed by 'ENERGY' in large, bold letters. Below this, it lists 'COMPLEXE MULTIVITAMINES' and 'COMPLEMENT ALIMENTAIRE COMPOSE DE VITAMINES, MINERAUX ET COELLEMENTS'. Specific ingredients highlighted include 'Ginseng', 'Zinc', 'A', 'E', and 'C'. The bottom of the box indicates '30 x' and 'Poids net 25 g'.</p> | <p>4 mg</p> |
| <p>Solyne magnésium</p> |  <p>The image shows a blue and white box for Solyne MAGNESIUM. The box features the brand name 'Solyne' at the top, followed by 'MAGNESIUM 300 mg'. It lists benefits such as 'Stress', 'Crampes musculaires', 'Fatigue', and 'Surmenage'. The bottom of the box indicates 'Complément alimentaire', 'Poids net 60 g', 'Goût: FRUIT DE LA PASSION et MANGUE', 'Produit coloré sans sucre ajouté', and '30 COMPRESES EFFERVESCENTS'.</p> | <p>15 mg</p> |
| <p>Biomax</p> |  <p>The image shows a white and blue box for BIOMAX ZINC. The box features the brand name 'BIOMAX' at the top, followed by 'ZINC' in large, bold letters. It lists benefits such as 'Système immunitaire' and 'Peau- cheveux'. The bottom of the box indicates '30 Capsules', 'Quantité nette : 15,8 g', '30 capsules de 17 mg', 'Complément Alimentaire', and '1 Par Jour'. The Arabic text at the bottom right reads 'مكمل غذائي - المحتوي الصافي 15,8 غ - 1 Par Jour'.</p> | <p>17 mg</p> |

| | | |
|--|--|--------------|
| <p>Biozinc</p> |  <p>The image shows a glass jar and a white box for BioZinc-C. The jar is labeled 'Suplemento BioZinc-C MIEL - ZINC - VITAMINE C' and '200g'. The box lists benefits: 'Peau, ongles et cheveux', 'Vision', 'Immunité', and 'Fertilité'. It also mentions 'Pol en verre de 200 g' and 'Geberilouah'.</p> | <p>20 mg</p> |
| <p>Zinc + vitamine c Sci pharma</p> |  <p>The image shows a box for Zinc+ Vitamine C. The box is white with orange and purple accents. It features the text 'Zinc+ Vitamine C' and 'زك + الفيتامين سي'. Below that, it says 'Défense immunitaire جهاز المناعة' and '30 comprimés قرص 30'. The net weight is listed as 'Poids Net: 15 gr الوزن الصافي: 15 غ'. At the bottom, it states 'Complément alimentaire à base de Zinc et la Vitamine C' and 'مكمل غذائي بالزك و الفيتامين سي'.</p> | <p>10 mg</p> |
| <p>ZinCare +</p> |  <p>The image shows a box for ZinCare+. The box is white with orange and purple accents. It features the text 'ZinCare+' and '15 mg de Zinc + 250 mg d'acide ascorbique'. Below that, it says 'RENFORCER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE' and 'DOUBLE ACTION'. The box also displays 'Zn C' and '30 Comprimés'. The brand name 'BIONUS' is visible at the bottom.</p> | <p>15 mg</p> |

| | | |
|--|--|-----------------------------------|
| <p>Vital Zinc</p> |  | <p>10 mg</p> |
| <p>Zinxia</p> |  | <p>25 mg</p> |
| <p>Huile de foie de morue : Médicament indiqué en cas de : érythème fessiers du nourrisson ; lésions cutanées superficielles ; brûlures gerçures du sein et les engelures</p> |  | <p>27 %</p> |
| <p>Oxyplastine : Médicament utilisé pour traiter les irritations de la peau, notamment la rougeur des fesses du nourrisson</p> |  | <p>46 g pour 100 g de pommade</p> |

| | | |
|------------------------|--|--------------|
| <p>Optizinc</p> |  | <p>30 mg</p> |
|------------------------|--|--------------|

3.8.2 Zinc et interactions :

3.8.2.1 Avec les médicaments :

➤ Tétracyclines / Quinolones :

La prise de zinc avec des tétracyclines ou quinolones inhibe l'absorption à la fois du zinc et de l'antibiotique. Le zinc peut se fixer aux tétracyclines / quinolones dans l'estomac. Cela diminue la quantité qui peut être absorbée.

➤ Pénicillamine :

Le zinc pourrait diminuer la quantité de pénicillamine absorbée par le corps et diminuer ainsi l'efficacité de la pénicillamine.

➤ Antidiabétiques :

Le zinc pourrait diminuer la glycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Les médicaments contre le diabète sont également utilisés pour réduire la glycémie. La prise de zinc en même temps que des médicaments contre le diabète peut entraîner une baisse trop importante de la glycémie.

3.8.2.2 Avec les métaux :

L'association des sels de Zinc avec les sels de fer ou de calcium nécessite une précaution d'emploi. Les sels de fer ou de calcium induisent une diminution de la biodisponibilité de Zinc par la diminution de son absorption digestive par un phénomène de chélation du zinc avec le fer/calcium (le mécanisme exact est non élucidé). Donc, Il est recommandé de prendre les sels de Zinc à distance des sels de fer /calcium à plus de 2 heures si possible.(62)

3.8.2.3 Précautions à prendre :

Prendre les compléments de zinc sur une longue période expose à une baisse de l'immunité et une carence en cuivre, donc il ne faut pas dépasser une certaine dose quotidienne qui est de l'ordre de 40 mg pour un adulte.

Les compléments à base de zinc doivent être prendre à jeun pour une meilleure assimilation. En effet, il est sensible à certains composés chélateurs présents dans l'alimentation et sont mieux réabsorbés entre les repas. En outre, les suppléments en zinc peuvent diminuer l'assimilation du cuivre. L'idéal est donc d'opter pour un supplément associant zinc et cuivre, à doses nutritionnelles et de le prendre à distance des repas.

Ils doivent ingérer en moins deux heures avant ou après les compléments alimentaires contenant le fer, le cuivre, les antibiotiques cités au-dessus, les traitements contre l'ostéoporose et les médicaments destinés à neutraliser l'acidité de l'estomac.(60)

3.9 Effets indésirables de zinc : (60)

A très forte dose voire un surdosage, le zinc peut provoquer des effets secondaires importants :

- Affaiblissement du système immunitaire.
- Des troubles digestifs, nausées voire vomissements et problèmes intestinaux (diarrhées).
- Baisse de taux sanguin du bon cholestérol (HDL).
- Elève le stress oxydatif (au lieu de le réduire à dose nutritionnelle) en réduisant l'activité de SOD.

Chapitre IV : Zinc et Covid-19 :

4 Généralités sur le covid-19 :

En raison de la propagation rapide du virus covid-19 et le nombre immense de personnes touchées dans le monde entier, a souligné l'importance de disposer des options thérapeutiques rentables largement disponibles et prouvés efficace.

Plusieurs coronavirus sont déjà connus pour être capable d'infecter les humains :

- Coronavirus saisonniers responsables de symptômes hivernaux sans gravité (rhumes)
- SARS-CoV responsable de syndrome respiratoire aigüe sévère (SRAS)
- MERS-CoV responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère (Middle East Respiratory Syndrome)

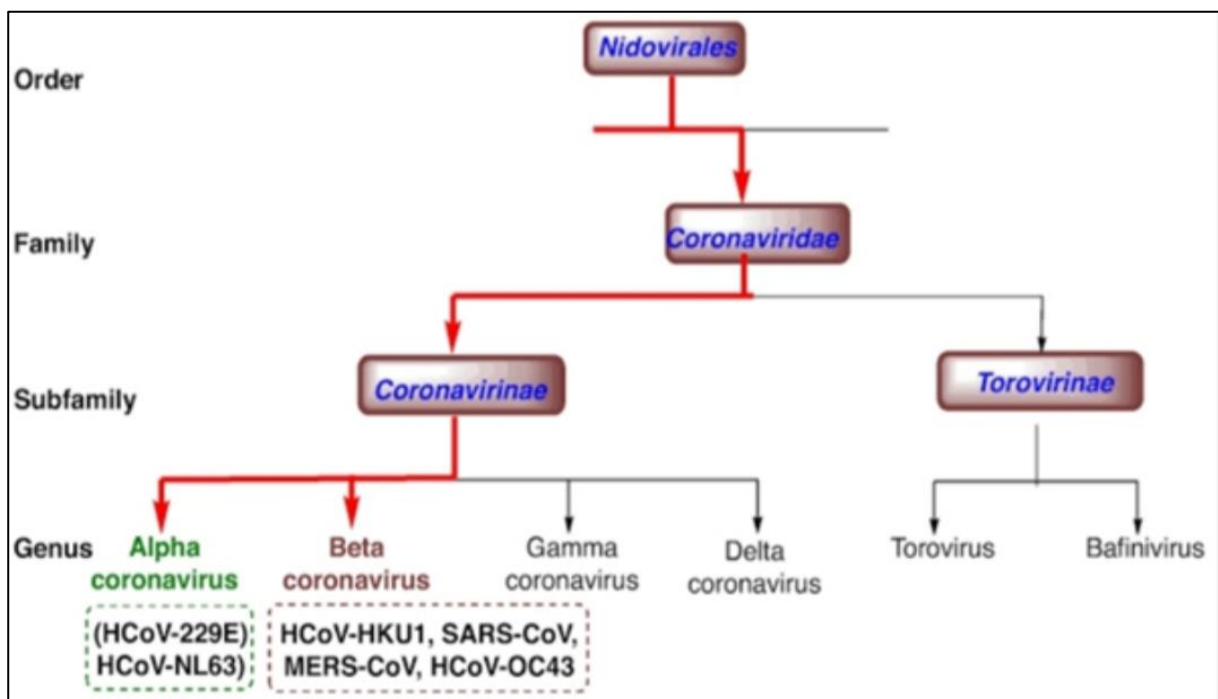


Figure 22 : Classification du SARS-CoV2

La covid-19 est une maladie infectieuse, qui a été identifiée pour la première fois à Wuhan en Chine, en décembre 2019.

Elle est due à un virus appartenant à la famille des coronavirus identifiée sur le nom de SARS-CoV-2. Cette dénomination est liée à l'apparence de ses particules virales, portant des excroissances qui évoquent une couronne.

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN enveloppé, dont le génome (**30 kilobases**) code pour 15 gènes dont 4 correspondants à des protéines de structure :

- Une protéine de surface (**protéine Spike ou S**)
- Une protéine de membrane (**M**)
- Une protéine d'enveloppe (**E**)
- Une protéine de nucléocapside (**N**)

Ce génome présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV et 52% d'homologie avec le MERS CoV.

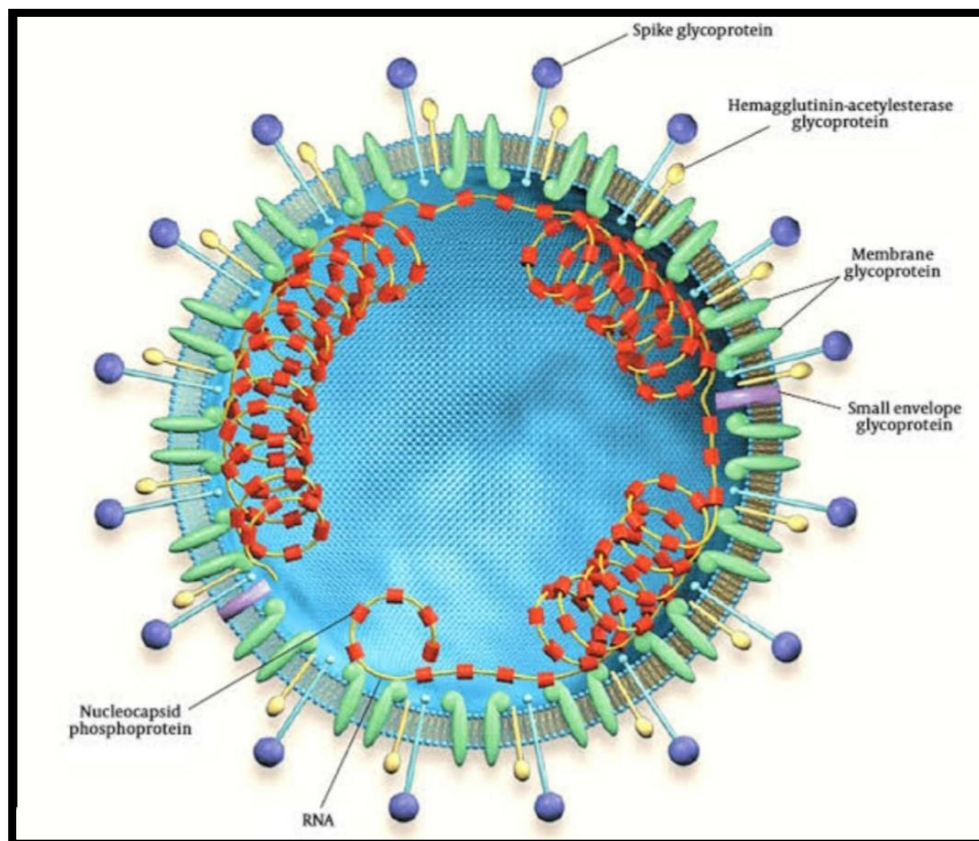


Figure 23 : Structure de virus SRAS-CoV2

Sa transmission est principalement interhumaine, entre des personnes qui sont en contact étroit via des aérosols ou gouttelettes respiratoires expulsées par la bouche ou le nez lorsqu'une personne tousse, éternue ou respire profondément.

On peut aussi être infecté lorsqu'on touche des surfaces contaminées par le virus.

Les symptômes les plus fréquemment signalés du covid-19 sont :

- Altération ou perte de l'odorat de goût
- Apparition ou aggravation de toux sèche
- Fièvre
- Symptômes bénins type rhume (Asthénie, courbature, maux de tête...)
- Essoufflement ou difficulté respiratoire (dyspnée)
- Syndrome gastro-intestinal (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements)
- Sensation d'oppression ou douleur au niveau de la poitrine .(63)

4.1 Activité antivirale de zinc dans l'infection au covid-19 :

Il était important de signaler que la plupart des groupes à risque décrit pour la covid-19 sont en même temps des groupes associés à une carence en zinc.

Comme une carence en zinc est courante parmi un certain nombre d'infections virales telles que le VPH, le VHC et le VIH, et que les signes évocateurs de cette carence sont une dysgueusie puis agueusie et une anosmie, à savoir que sont les premiers signes aussi d'une infection par le coronavirus. Il est probable donc que le statut en zinc est un facteur influençant la réponse immunitaire antivirale.

Plusieurs études ont prouvé le rôle de zinc dans la modulation de cette réponse. Dans ce contexte, l'utilisation des suppléments à base de zinc avait une place cruciale dans plusieurs stratégies thérapeutiques pour lutter contre le virus SARS-Cov-2 par son effet immunomodulateur, à sa propriété antivirale ainsi qu'à sa capacité à réguler la réponse anti-inflammatoire.

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

4.1.1 -Inhibition de la réplication virale et des symptômes liés à l'infection :

Même si les données disponibles sur l'effet direct du zinc sur la covid-19 sont encore rares, Son effet antiviral a été prouvé contre d'autres maladies virales.

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

- ✓ L'inactivation libre du virus
- ✓ L'inhibition du non-enrobage viral
- ✓ La transcription du génome viral
- ✓ La traduction des protéines virales et le traitement des polyprotéines.(64)

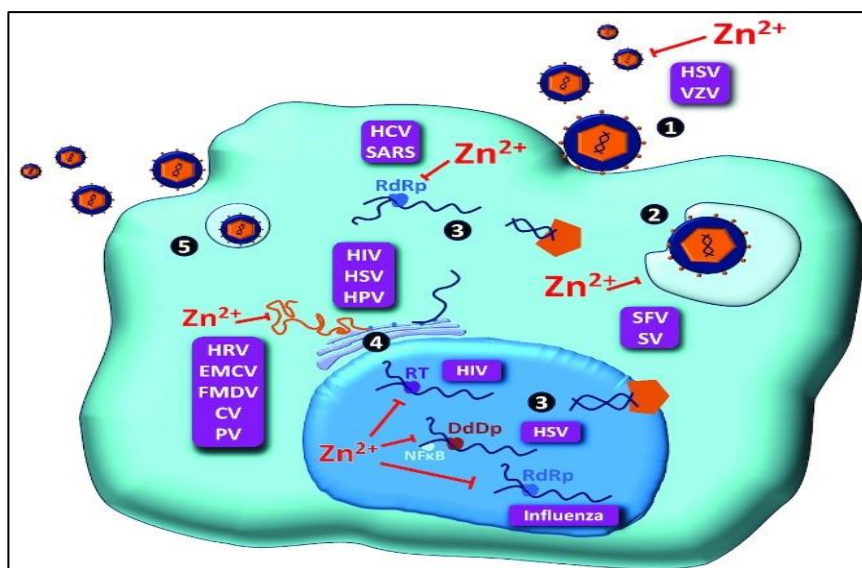


Figure 24 : Intervention de zinc dans le cycle de réplication virale

Il a été constaté que le zinc affine et améliore la morphologie des cils et augmente leur longueur et leur fréquence de battement, améliorant ainsi la clairance mucociliaire et l'élimination des particules contenant le virus.

Il est proposé que le zinc empêche l'entrée du virus et bloque sa réplication en inhibant l'ARN polymérase ARN dépendant (RdRp) du virus.

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

Les récepteurs à l'angiotensine 2 sont impliqués dans la pénétration cellulaire du coronavirus, Le zinc minimise également l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2(ECA-2) induite par la Sirtuine 1 (SIRT-1), diminuant ainsi la probabilité que le virus se lie aux récepteurs ECA2.(65)

Il a été montré que la combinaison de Zn^{2+} à un ionophore (chloroquine et pyrithione) à de faibles concentrations, inhibe in vitro la réplication du SRAS- Coronavirus (SARS-CoV) et l'activité de l'ARN polymérase de ce virus, en augmentant la concentration intracellulaire de zinc. (64)(66)

4.1.2 -Amélioration de la réponse antivirale et de l'immunité chez les patients qui présentaient une carence en zinc :

Le zinc module également le système immunitaire et augmente la production d'IFN α par les leucocytes, le zinc en augmentant les niveaux de production d'IFN α , augmente indirectement la synthèse des protéines antivirale comme la ribonucléase latente et la protéine kinase ARN-activée qui peuvent dégrader l'ARN virale.

Le zinc a une action anti-inflammatoire en inhibant certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'IL6 - à ce titre, il pouvait avoir un rôle pour limiter l'orage cytokinique caractéristique de l'infection au covid-19. Il permet la protection contre la lymphopénie et pour la stimulation de la maturation des lymphocytes B ainsi que la production des anticorps. Il module également les fonctions des cellules T régulatrices.

4.2 Preuves de l'efficacité du zinc sur le covid-19, Toxicité et prescriptives de la thérapie orale du zinc :

Il existe un certain nombre d'études publiées qui illustrent de la thérapie au zinc dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19.

- Une étude de cohorte observationnelle (de 9 Mars à 1 Avril 2020) auprès de 249 patients COVID-19 admis à l'hôpital **Del Mar** de Barcelone (Espagne) sur la corrélation entre les niveaux de zinc sériques à l'admission et la progression de la maladie COVID-19 , avec en parallèle l'étude de réplique du SARS-CoV2 dans la lignée cellulaire **Vero E6** en modifiant les concentrations en zinc .

L'âge médian des patients inclus était de 65 (54-75) ans, et 49 % étaient des femmes (voir annexe)

Un taux plasmatique de zinc inférieur à <50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ à l'admission était corrélé avec une présentation clinique plus grave, un temps de récupération plus long et une mortalité plus élevée et une réponse immunitaire exacerbée.

Les résultats obtenus dans cette étude pourraient suggérer que la SZC a un impact sur la sévérité du COVID-19, et son ajustement pourrait également constituer un point d'intervention thérapeutique précoce et elle suggère aussi de lancer des essais cliniques pour supplémenter en zinc les patients présentant une faible SZC à l'admission afin de rétablir l'homéostasie du zinc. (67)

Selon une revue publiée par les hôpitaux universitaire de Genève en novembre 2020 portant sur l'évaluation pharmacologique du sulfate de zinc et le COVID-19 ainsi que son rôle dans d'autres infections virales. (F. Curtin, C. Gerçekci, A. Simona ; Sulfate de zinc et Covid-19).

- Une ancienne étude a montré que Le sulfate de zinc ZnSO_4 possède un effet antiviral in vitro sur le virus respiratoire syncytial (RSV) en bloquant la pénétration, la réplique et la sortie des virions. l'étude souligne toutefois qu'en l'absence de carence en zinc, le traitement du RSV par le zinc per os ne serait probablement pas toléré aux concentrations nécessaires pour atteindre l'activité antivirale in vitro efficace observée (dès 1 mmol/L).(68)
- En outre, le zinc, sous forme d'une préparation isotonique contenant du **$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$** **0.12%** a également été testé en spray nasal dans le cadre du rhume banal dans une étude randomisée contrôlée par placebo sur 160 patients mais les résultats sur la durée de l'infection n'ont pas été concluants (69). En revanche, une étude contrôlée par placebo sur 213 patients a montré qu'un gel nasal au zinc raccourcissait significativement la durée des symptômes d'un rhume banal, passant de 9.0 ± 2.5 j à 2.3 ± 0.9 j. Ces résultats sont à considérer avec prudence en raison de l'association qui semble exister entre l'utilisation intranasale de zinc et le développement d'une anosmie (70).

- Une expérience conduite in vitro indique que lorsque les limitations à la pénétration intracellulaire du Zn²⁺ étaient levées, celui-ci inhibe efficacement, à des doses équivalentes à 2.0 µmol/L, l'activité de synthèse de l'ARN viral par le complexe de réplication et de transcription multiprotéique du SARS-CoV, poussant certains auteurs à considérer le zinc comme une option thérapeutique chez les patients atteints par le SARS-CoV-2. Ce résultat est à intégrer au fait que la chloroquine, structurellement apparentée à l'hydroxychloroquine actuellement administrée en cas d'infection à SARS-CoV-2, a été décrite comme ionophore du zinc, facilitant ainsi son entrée dans les cellules.
- La Chloroquine et son métabolite l'hydroxychloroquine agissent comme des bases faibles et sont connus pour s'accumuler dans les endosomes, les lysosomes ou les vésicules de Golgi à l'intérieur des cellules, ce qui entraîne une augmentation du pH dans ces compartiments. L'augmentation du pH, en particulier dans les lysosomes, pourrait interférer avec les étapes de la réplication du SRAS-CoV-2 qui dépendent du pH, comme la fusion et le désenrobage.
 - Comme le coronavirus a besoin d'une acidification des endosomes pour fonctionner correctement, cela suppose que l'augmentation du pH dans les compartiments intracellulaires pourrait être un effet inhibiteur important de la CQ et probablement de l'HCQ dans le traitement des patients infectés par le SRAS-CoV-2.
 - Il a été démontré que la CQ présente les caractéristiques d'un ionophore du zinc et cible spécifiquement l'oligo-élément extracellulaire zinc vers les lysosomes intracellulaires dont des niveaux plus élevés de zinc intracellulaire pourraient entraîner une inhibition plus efficace de RdRp et par conséquent, une inhibition plus efficace de la réplication intracellulaire du SRAS-CoV-2.
 - Etant donné qu'il n'y pas actuellement des études complètes sur les doses de zinc, et qu'il peut être nocif, les experts recommandent de ne pas recourir à une supplémentation en zinc supérieure à l'apport alimentaire recommandé pour la prévention de la maladie, sauf dans le cadre d'un essai clinique.(71)
- Une étude plus récente new-yorkaise a été rendue publique sur medrxiv.org le 08.05.2020. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective sur les dossiers médicaux informatisés des patients hospitalisés entre le 02.03.2020 et le 05.04.2020 pour une infection à SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR et ayant reçu, au moins, un traitement d'hydroxychloroquine (400mg puis 20mg 2x/j pendant 5j) associée à l'azithromycine (500mg/j) avec (n=411) ou sans (n=521) sulfate de zinc (capsules de 220mg contenant 50mg de zinc élémentaire 2x/j durant 5j). L'adjonction de ZnSO₄ n'a pas eu d'incidence sur :
 - ✓ La durée de l'hospitalisation
 - ✓ La durée de la ventilation mécanique
 - ✓ La durée de séjour dans une unité de soins intensifs (USI) dans les analyses univariées. (72)

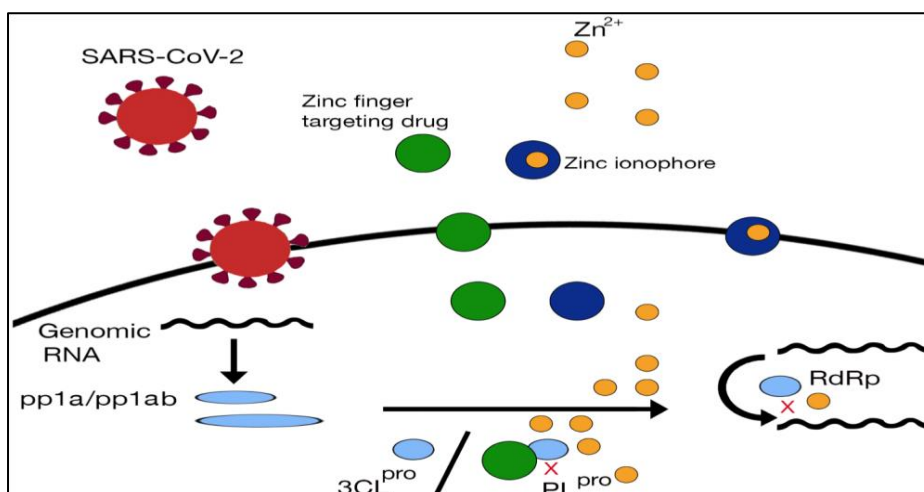


Figure 25 : ZINC + Ionophore dans le traitement de SARS-CoV-2

4.3 Le zinc et vitamine C :

Le gluconate de zinc et l'acide ascorbique sont des suppléments couramment disponibles en vente libre que les patients prennent pour le traitement des infections virales tel que le rhume dans le but de renforcer le système immunitaire, certains donc souhaitent les mettre en profit contre le Covid-19.

Une récente étude américaine multicentrique prospective randomisée ouverte a inclus 214 patients ambulatoires avec PCR positive pour SARS-CoV-2 (moyenne d'âge de 45.2 ± 14.6 ans) qui a été publiée le 12/02/2021 dont l'objectif d'examiner si le zinc et/ou l'acide ascorbique (vitamine C) à forte dose réduisent la gravité ou la durée des symptômes par rapport aux soins habituels chez les patients ambulatoires atteints du SRAS-Cov-2.

Les patients ont été randomisés dans un ratio 1:1:1:1 à recevoir pendant 10 jours dont les quatre stratégies de traitement étaient les suivantes :

- 8000 mg d'acide ascorbique (à répartir sur 2 à 3 fois par jour pendant les repas)
- 50 mg de gluconate de zinc au coucher
- Les deux traitements à la fois
- Le standard de soins sans supplémentation

Le critère d'évaluation principal était le nombre de jours nécessaires pour atteindre une réduction de 50% de la sévérité des symptômes suivants (basée sur un score de 0 à 3) :

- ✓ Fièvre
- ✓ Toux
- ✓ dyspnée et fatigue.

Une analyse intérimaire a été réalisée après inclusion de 214 patients, soit 40% des 520 patients initialement prévus, conduisant à un arrêt prématuré de l'étude pour futilité. Les résultats sur le critère principal ne montraient en effet pas de différence significative entre les 4 groupes. Le nombre de jours pour atteindre une réduction de 50% des symptômes étaient en moyenne (écart-type) de 6,7 (4,4) pour le standard de soins sans supplémentation, 5,5 (3,7) jours pour le groupe acide ascorbique, 5,9 (4,9) jours pour le groupe gluconate de zinc et 5,5 (3,4) jours pour le groupe recevant les deux.

Le rôle du gluconate de zinc et de l'acide ascorbique dans la diminution des symptômes et l'amélioration du rétablissement chez les patients ayant reçu un diagnostic de SRAS n'a pas encore été établi. (74)

Chapitre V : Partie pratique

Objective :

L'objectif de notre étude est le dosage par titrage complexométrique du zinc dans les produits pharmaceutiques de large consommation dans le marché algérien durant la pandémie mondiale de covid-19.

- Le produit 1 (P1)
- Le produit 2 (P2)

Terrain de stage :

Le groupe Sidal est un groupe pharmaceutique généraliste algérien créé en 1982.

Sidal comporte 09 usines de production y compris le Site de production **Gué de Constantine**, qui se compose de deux parties distinctes : une pour la fabrication des formes galéniques (suppositoires, ampoules, gélule et comprimés), l'autre dotée d'une technologie très récente spécialisée dans la production des solutés massifs (poches et flacons). Cette usine dispose d'un laboratoire de contrôle de qualité. Ce site dispose de quatre ateliers de production, atelier des suppositoires, atelier des solutés massifs /flacons, atelier des ampoules buvables, atelier des gélules et comprimés.

Notre stage a été effectué au niveau **Le centre de recherche et développement CRD**, créé le 27 juillet 1999, dispose des moyens humains, matériels, techniques et scientifiques lui permettant de mener à bien l'essentiel de ses missions.

Présentation des produits pharmaceutiques :

Le premier produit : ZINC + Vitamine C

Composition :

Principes actifs :

- Gluconate de zinc : **10 mg** (voir figure 4)

Formule chimique : $C_{12}H_{22}O_{14}Zn$

Masse molaire : 455,685 g/mol

- Acide ascorbique : **250 mg**

Formule chimique : C₆H₈O₆

Masse molaire : 176,12 g/mol

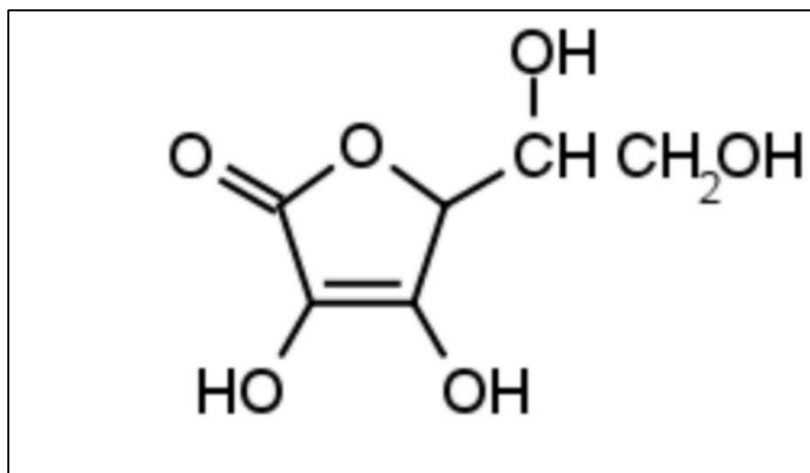


Figure 26 : Figure Structure de l'acide ascorbique

Excipients :

- Agent de charge : cellulose microcristalline, amidon
- Antiagglomérant : Talc alimentaire
- Agent de désintégration : croscarmellose
- Agent de lubrification : stéarate de magnésium
- Gout d'orange

Le deuxième produit : Zinc seul

Composition :

Principe actif :

- Gluconate de zinc : **17 mg**

Excipients :

- Antiagglomérants : cellulose, stéarate de magnésium, phosphate de calcium, silicate de magnésium et l'amidon de maïs
- Composants de l'enrobage de la capsule : gélatine et eau.

Critère de choix des produits :

- ✓ La large consommation pendant la pandémie actuelle Covid-19 soutenue par une grande publicité.

Technique de dosage :

La titrimétrie ou **titrage volumétrique** est une technique de dosage utilisée en chimie analytique afin de déterminer la concentration d'une espèce chimique en solution (ou titre d'une solution).

La méthode de titrage utilisée dans ce dosage est le titrage complexométrique.

Dosage par la méthode complexométrique :

Les méthodes complexométriques sont des méthodes titrimétriques faisant intervenir des réactions de formation de complexes avec un chélate (agent complexant).

L'agent complexant le plus utilisé est l'acide éthylène diamine tétracétique (E.D.T.A) de formule :

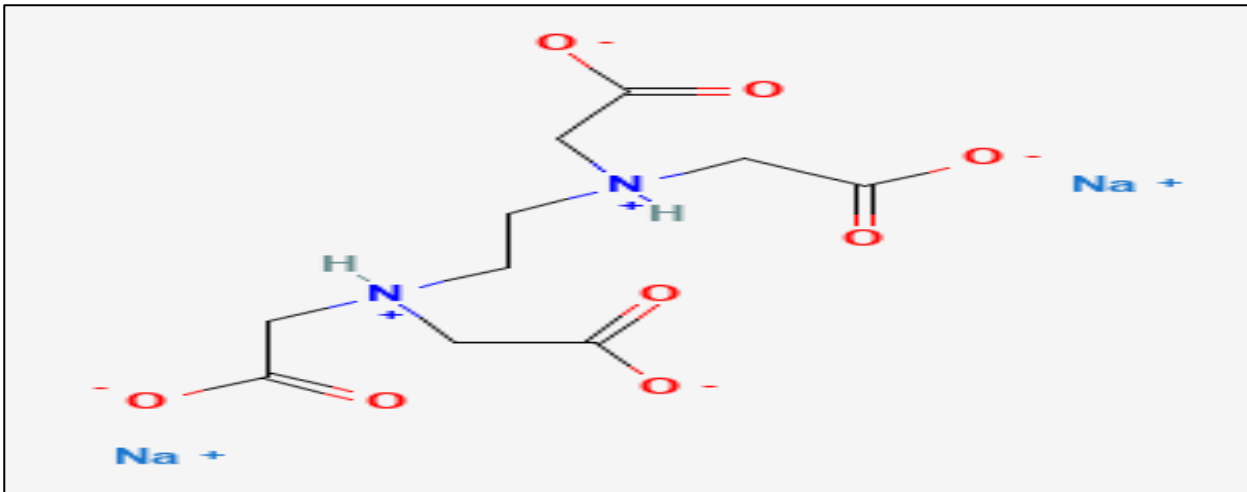


Figure 27 : Structure de l'acide éthylène diamine tétracétique disodique

Son pouvoir complexant est fortement fonction du pH du milieu.

L'EDTA complexe quantitativement de nombreux métaux, en particulier le Zn^{2+} selon la réaction de complexation suivante :



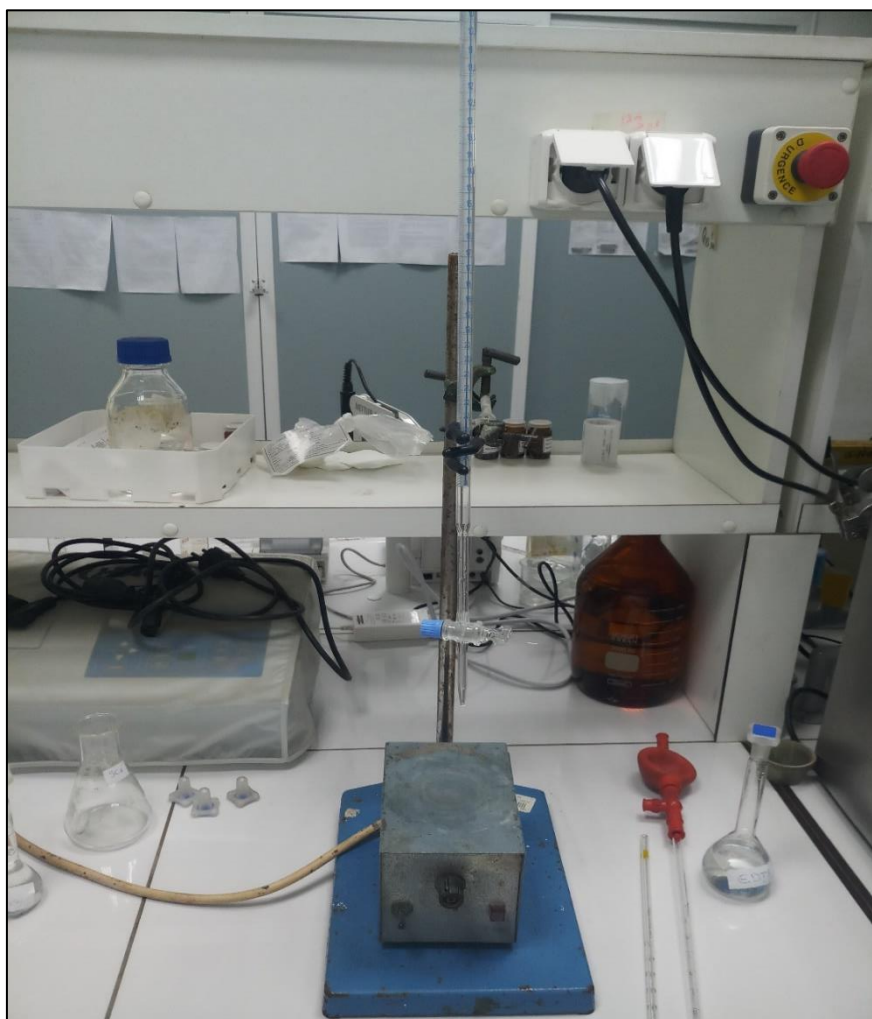


Figure 28 : Dosage par titrimétrie

1. Matériel et méthodes :

1.1. Matériels :

1.1.1 Réactifs :

1.1.1.1 Réactifs utilisés pour la préparation de la solution Tampon (ammonia-ammonium chloride buffer TS) :

- Chlorure d'ammonium (RECTAPUR)
- Solution d'ammoniac (NORMAPUR)

1.1.1.2 Réactif utilisé pour la préparation de la solution titrante:

- EDTA disodique 0.05 M

1.1.1.3 Réactifs utilisés pour la préparation de l'indicateur coloré "Noir d'ériochrome T" :

- Hydroxylamine (hydroxylamine hydrochloride)
- Poudre de noir d'ériochrome T
- Méthanol

1.1.1.4 Réactifs utilisés pour le dosage :

- Acide chlorydrique à 37%

1.1.2 Verreries :

- Mortier
- Bécher
- Fioles jaugées (50 ml, 100 ml, 200 ml)
- Embouts entonnoir
- Pipettes graduées (1ml, 5ml ,10ml)

1.1.3 Petit matériel :

- Creusets
- Spatules

1.1.4 Appareillages et équipements :

- Four à moufle **Nabertherm**
- Bain à ultrason
- Agitateur
- Balance
- Bain marie
- Barreaux magnétiques
- PH mètre
- Papier tournesol
- Appareil de désintégration
- Appareil de Titration
- Hotte à flux d'air laminaire



Figure 29 : Four à moufle



Figure 30 : Agitateur



Figure 31 : Bain à Ultrason



Figure 32 : Mortier



Figure 33 : Bécher



Figure 34 : Creusets vides



Figure 35 : Fioles jaugées / Entonnnoirs

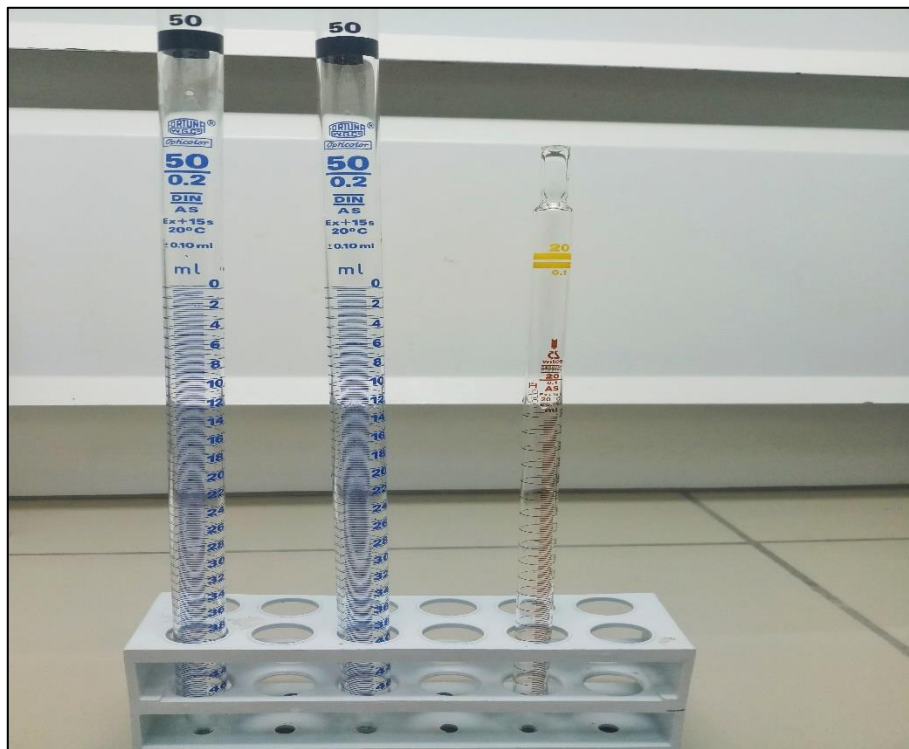


Figure 36 : Pipettes graduées

1.2 Méthodes :

Le dosage est fait par une méthode USP qualifiée.

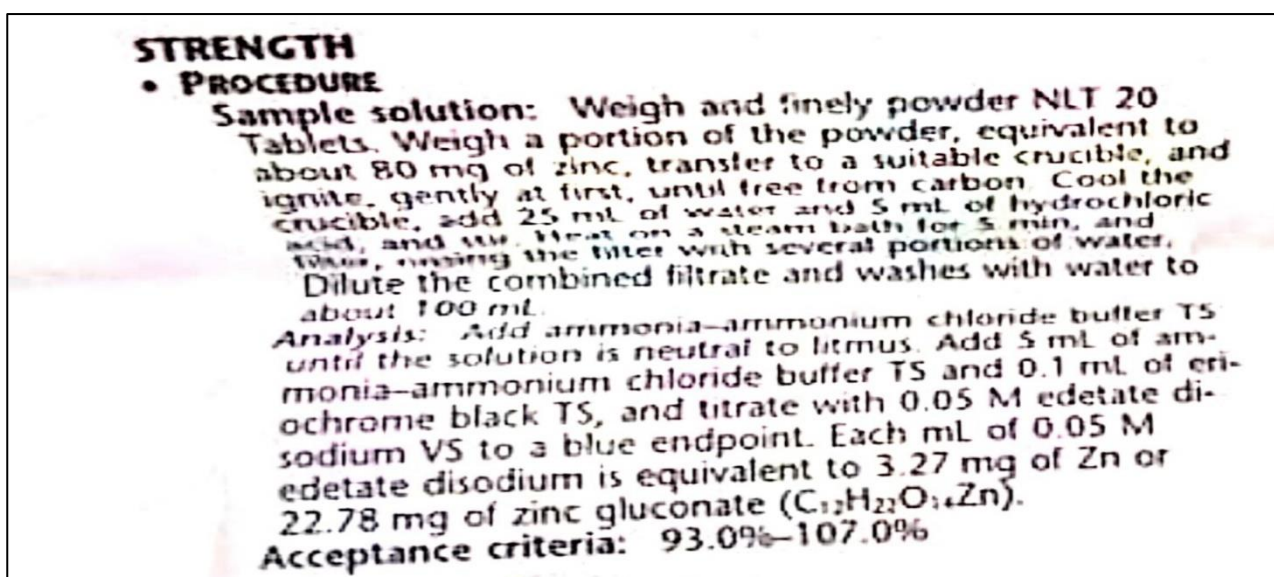


Figure 37 : procédure de dosage de gluconate de zinc selon l'USP

1.2.1 Mode opératoire :

La prise d'essai :

- Pour 20 comprimés/gélules, on pèse individuellement leur poids, pour les gélules on pèse à la fois leur poids lorsqu'elles sont remplies puis vides.



Figure 38 : Balance METTLER TOLEDO

Tableau 18 : Poids moyenne de 20 comprimés de produit 1

| Comprimé | Poids (mg) |
|---------------------|-------------------|
| 01 | 555.2 |
| 02 | 552.4 |
| 03 | 555.4 |
| 04 | 542.0 |
| 05 | 557.6 |
| 06 | 527.0 |
| 07 | 563.1 |
| 08 | 544.3 |
| 09 | 566.1 |
| 10 | 560.2 |
| 11 | 536.0 |
| 12 | 538.9 |
| 13 | 537.3 |
| 14 | 534.1 |
| 15 | 565.6 |
| 16 | 545.1 |
| 17 | 549.8 |
| 18 | 546.0 |
| 19 | 564.7 |
| 20 | 515.1 |
| Masse totale | 10995.8 mg |

Tableau 19 : Poids moyen de 20 gélules de produit 2

| Gélule | Poids remplis | Poids vides | Différence |
|--------|---------------|-------------|------------|
| 01 | 516.7 | 97.3 | 419.4 |
| 02 | 506.0 | 102.1 | 403.9 |
| 03 | 520.1 | 98.4 | 421.7 |
| 04 | 517.2 | 103.5 | 413.7 |
| 05 | 500.2 | 98.2 | 402.0 |
| 06 | 545.5 | 99.3 | 446.2 |
| 07 | 528.0 | 99.6 | 428.4 |
| 08 | 535.4 | 102.3 | 433.1 |
| 09 | 501.8 | 100.1 | 401.7 |
| 10 | 507.5 | 100.9 | 406.6 |
| 11 | 507.6 | 99.5 | 408.1 |
| 12 | 551.8 | 99.3 | 452.5 |
| 13 | 524.3 | 101.8 | 422.5 |
| 14 | 520.6 | 101.3 | 419.3 |
| 15 | 542.0 | 99.1 | 442.9 |
| 16 | 494.6 | 99.0 | 395.6 |

| | | | |
|----|-------|-------|---------------------------------------|
| 17 | 528.4 | 101.2 | 427.2 |
| 18 | 516.7 | 99.4 | 417.3 |
| 19 | 509.4 | 98.9 | 410.5 |
| 20 | 522.0 | 100.8 | 421.2 |
| | | | $M_{\text{moy}} =$ 419.6 mg |

- Broyer les comprimés jusqu'à l'obtention d'une poudre fine.



Figure 39 : poudre fine après broyage des comprimés de produit 1

- On pèse une portion de la poudre obtenue de chaque produit à part équivalente à environ 80 mg de zinc.

Calcul de la masse moyenne :

$$\text{Masse moyenne} = \text{masse totale} / 20$$

✓ Pour les comprimés de produit 1 :

$$m_{\text{tot}} = 10995.8 \text{ mg}$$

$$m_{\text{moy}} = 10995.8/20 = 547.79 \longrightarrow 10 \text{ mg}$$

La masse de la prise d'essai :

$$10 \text{ mg} \longrightarrow 547.79$$

$$80 \text{ mg} \longrightarrow \text{Pe}$$

$$Pe = 4398.32 \text{ mg} = 4.39832 \text{ g}$$

✓ Pour les gélules de produit 2 :

$$m_{\text{tot}} = 8393.8 \text{ mg}$$

$$m_{\text{moy}} = 8393.8/20 = 419.69 \longrightarrow 17 \text{ mg}$$

La masse de la prise d'essai :

$$17 \text{ mg} \longrightarrow 419.69$$

$$80 \text{ mg} \longrightarrow \text{Pe}$$

$$Pe = 1975.01 \text{ mg} = 1.97501 \text{ g}$$

- On transfère la prise d'essai exactement pesée de chaque produit dans un creuset approprié, mais tout d'abord on pèse à la fois les creusets avec/sans Pe.



Figure 40 : Poids de creuset 1 vide



Figure 41 : Poids de creuset 2 vide

- Les creusets sont portés ensuite dans un four à moufle à 600°C jusqu'à élimination de toute la masse carbonée et dégradation de la matrice, c'est la calcination à masse constante



Figure 42 : Four à moufle fermé **Nabertherm**

- Les laisser refroidir dans un dessiccateur pendant 15 min et tarer chaque creuset à part.



Figure 43 : Les 2 creusets après chauffage sont refroidis dans un dessiccateur

- Après chauffage, On note le poids des deux creusets remplis.

Tableau 20 : Poids des creusets sans et avec prise d'essai avant /après chauffage

| | Poids de Creuset vide | Poids de Creuset rempli | |
|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------|
| | | Avant chauffage | Après chauffage |
| Produit 1 : Zinc + Vit C | 29.8974 | 34.2778 | 30.1200 |
| Produit 2 : Zinc | 31.175 | 33.1499 | 31.2975 |

Le poids de la prise d'essai après chauffage est calculé comme suit :

$$\text{Poids de PE} = \text{Poids de creuset rempli avant chauffage} - \text{Poids de creuset rempli après chauffage}$$

Pour le produit 1 = 4.1578 g

Pour le produit 2 = 1.8524g

- Dans une fiole de 100 ml, on rajoute sur chacune des deux prises d'essai 25 ml d'eau puis 5 ml d'acide chlorhydrique et remuer.
- Chauffer sur un bain marie à 50°C pendant 5 min et filtrer.



Figure 44 : Chauffage sur un bain marie



Figure 45 : Filtration des 2 produits

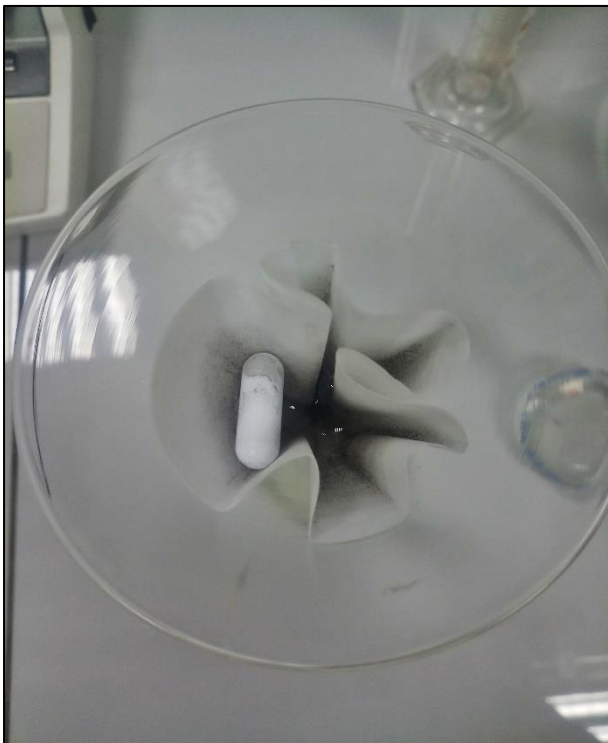


Figure 46 : Filtration de produit 1

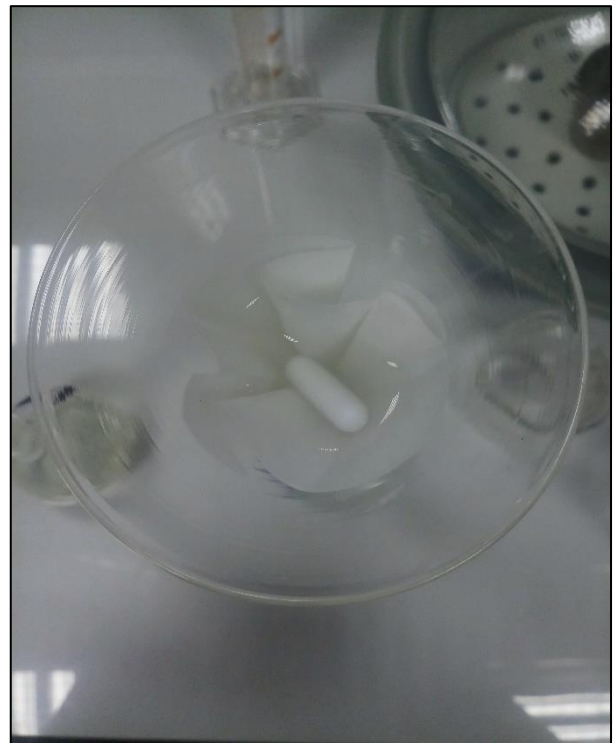


Figure 47 : Filtration de produit 2

- Diluer le filtrat et compléter avec de l'eau jusqu'à 100 ml. On obtient ainsi la Solution à analyser.

Préparation de la solution tampon :

Pour 100 ml de solution tampon (Ammonia-amoniumchloride Buffer TS)

Dissoudre 6.7g de chlorure d'ammonium NH_4Cl dans 75 ml d'ammoniac NH_4OH de 260g/l Puis Compléter par l'eau à 100 ml.

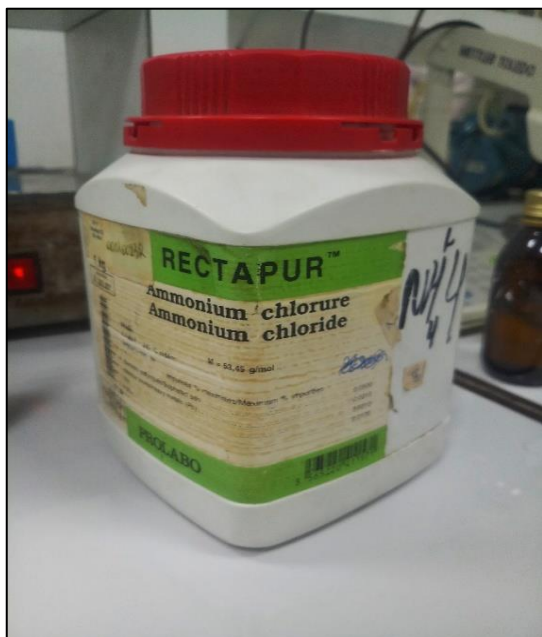


Figure 48 : Chlorure d'ammonium

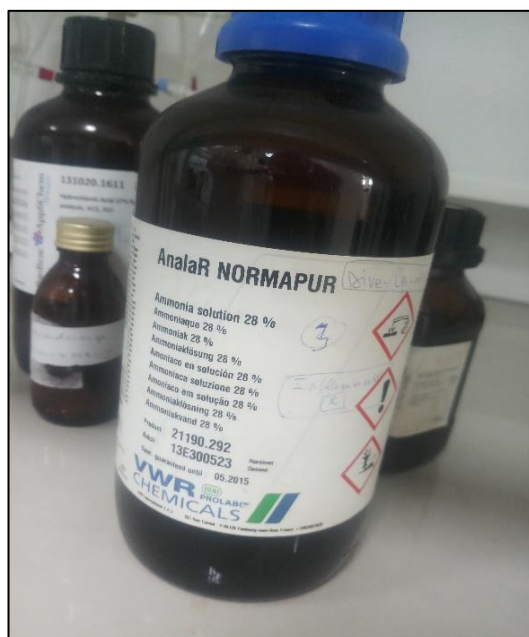


Figure 49 : Solution d'ammoniac

1.2.2 Analyse :

- On ajoute la solution tampon progressivement sur la solution à analyser jusqu'à la neutralité à l'aide d'un papier tournesol bleu.
- Au début le milieu est acide, le papier tournesol **bleu** devient **rouge**, lorsque la solution est neutre il conserve sa couleur



Figure 50 : papier tournesol bleu

Pour le produit 1 : le volume de la solution tampon ajoutée est de **8.7 ml**

Pour le produit 2 : le volume de la solution tampon ajoutée est de **8.3 ml**

Préparation de l'indicateur coloré (solution de NET) :

- Dissoudre 200 mg de Noir d'ériochrome T et 2 g d'hydroxylamine dans le méthanol jusqu'au 50 ml.
- Ajouter 5 ml de tampon ammoniac-chlorure d'ammonium TS et 0,1 ml de noir d'ériochrome TS,
- Titrer avec l'édétate disodique VS (EDTA) 0.05 M.
- Le point de fin titrage est atteint lorsque la solution vire de violet au bleu (point d'équivalence).



Figure 51 : solution à analyser avant titrage

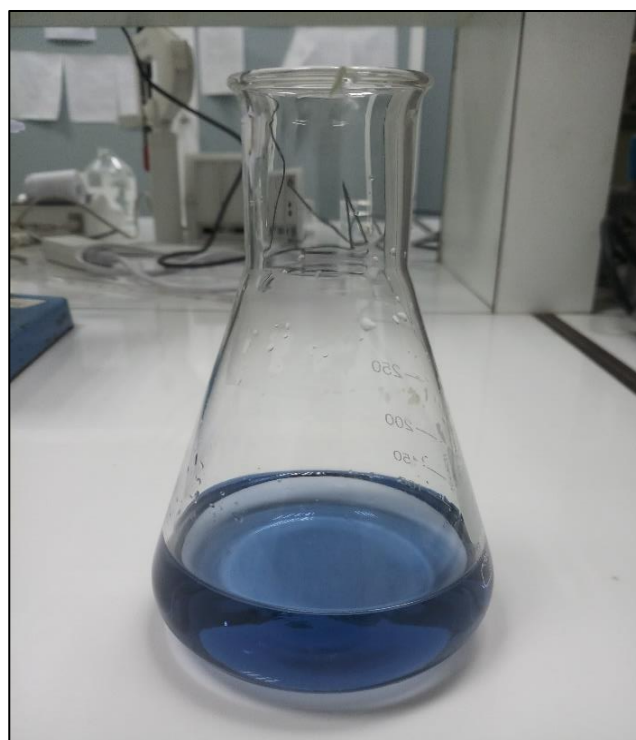


Figure 52 : solution à analyser après titrage

- Pour le produit 1 : la solution vire au bleu après ajout de **35.1 ml** d'EDTA 0.05 M
- Pour le produit 2 : la solution vire au bleu après ajout de **23.7ml** d'EDTA 0.05 M

Test de désintégration :

Le test de désintégration est un essai destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des comprimés à se désagréger en milieu liquide, dans le temps prescrit. (Ph. Européenne).

Il permet de conclure sur la conformité des lots par rapport aux spécifications de la pharmacopée.

- Une durée limite maximale de désintégration est fixée pour chaque spécialité, conforme aux spécifications de la pharmacopée américaine et éventuellement inférieure.
- Lorsqu'il s'agit des variabilités des durées de désintégration individuelles, ceci traduit une mauvaise formulation (non-conformité) ou un problème lié à la technologie.

Mode opératoire :

- Mettre à chauffer le bain-marie de l'appareil à désintégration.
- Verser dans un bécher le milieu de désintégration et le mettre dans le Bain marie
- Après un temps suffisant, vérifier que la température dans le bécher est de 37 degrés C.
- Introduire 6 comprimés dans chacun des 6 tubes du panier de désintégration.
- Placer le panier dans le bras de l'appareil.
- Mettre en route le moteur assurant le mouvement vertical du panier et déclencher un chronomètre.

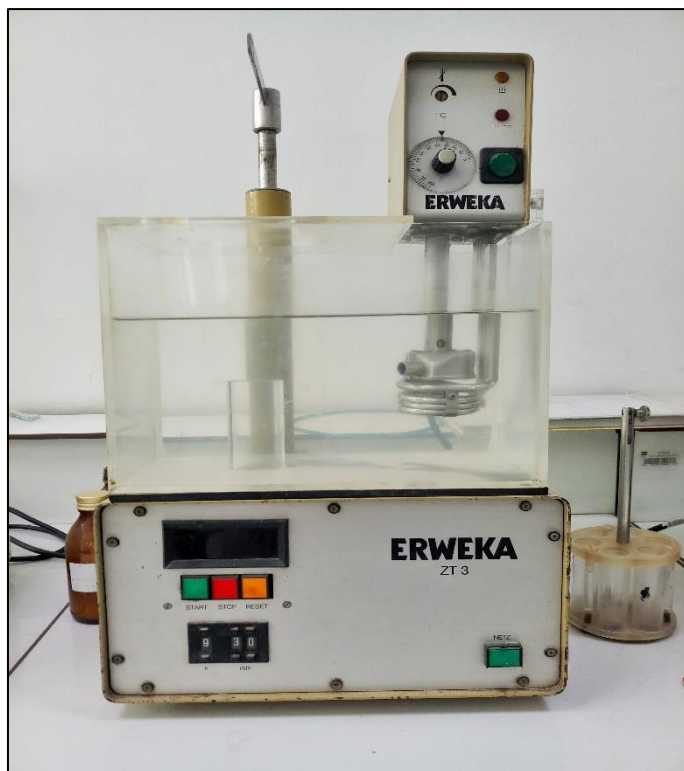


Figure 53 : Appareil de désintégration ERWEKA

Résultats et Interprétations :

▪ Calcul de la Teneur en zinc élémentaire :

Selon l'USP, chaque 1ml d'EDTA 0.05M est équivalent à **3.27 mg** de zinc ou **22.78** de gluconate de zinc.

La Teneur en zinc élémentaire % calculé selon la formule suivante :

$$\text{Teneur en zinc élémentaire \%} = \{(V_{\text{EDTA}} \times 3.27) / 80 \times 100\}$$

✓ Pour le Produit 1 on trouve : **143.471 %**

Chaque comprimé de produit 1 contient : **14.3471 mg** calculé comme suit :

$$143.471\% \times 10 \text{ mg} = 14.3471 \text{ mg}$$

✓ Pour le Produit 2 on trouve : **96.873 %**

Chaque gélule de produit 2 contient : **16.46841 mg** calculé comme suit :

$$96.873\% \times 17 \text{ mg} = 16.46841 \text{ mg}$$

▪ Interprétations :

Les **critères d'acceptation** mentionnée selon l'USP : **93.0% - 107.0 %**

-Pour **le produit 1**, les comprimés sont dosés à 14 mg au lieu de 10 mg mentionné par le fabricant cela signifie qu'il est surdosé (> 107%) dont ce surdosage peut être justifié par la dégradation de zinc par la vitamine c.

Si on suit la monographie de l'USP, la seule référence fiable qu'on a sachant qu'elle est dédiée au dietatry supplement, le produit 1 est **non conforme** mais si on suit la réglementation générale des compléments alimentaires, il peut y avoir plus ou moins 50%, en outre en France selon la **DGCCRF** la teneur maximale légale de zinc dans les compléments alimentaires est de **15 mg de zinc par dose journalière**. Les préparations contenant du zinc à haute dose sont généralement des médicaments.

On ne peut pas donc savoir s'il est réellement dans la conformité ou non. Il est souhaitable d'envisager plus de recherches.

-Pour **le produit 2**, les gélules sont dosées à 17 mg. Selon la monographie de l'USP il est conforme.

- **Résultats de test de désintégration :**

PERFORMANCE TESTS

DESINTEGRATION: For Tablets intended to be mixed with water prior to intake as oral liquids
Time : **NMT 60 S (monographie de l'USP)**

Les comprimés de produit 1 se désintègrent dans un temps < 60, Selon la monographie de l'USP. Donc il est **conforme**.

Analyses de la bibliographie sur l'efficacité des produits à base de zinc dans l'infection causée par SARS Cov-2 :

Au cours de la pandémie du COVID-19, certains pays ont décidé d'inclure la supplémentation en Zinc dans leurs protocoles thérapeutiques.

Depuis plusieurs produits à base de zinc ayant **doses**, formes et **sel de zinc** différents ne cessent d'apparaître, dont la majorité de ces produits est représentée par les compléments alimentaires.

L'Algérie ne déroge bien entendu pas à ce phénomène devenu mondial. On a constaté un afflux des gens dans les officines à la recherche de ces compléments à base de zinc.

Les médias à travers la publicité ont à leur tour soutenu cette idée que le zinc soit l'élément le plus efficace dans la lutte contre le covid19.

Cela nous a incités à se poser la question quant à leur efficacité et/ou sécurité et par conséquent de déduire la dose qui donne une réponse thérapeutique optimale.

Afin de répondre à cette question, on a fait recours à plusieurs études menées à l'étranger dès le début de cette crise sanitaire.

Une étude de cohorte observationnelle a été réalisée à l'hôpital del Mar de Barcelone (Espagne), qui émet l'hypothèse que la concentration de zinc sérique (SZC) influence la progression de la maladie Covid-19 et pourrait donc représenter un biomarqueur utile.

249 patients admis dans l'unité covid-19 entre le **9 mars et le 1 avril 2020** ont été inclus, dont l'âge médian était de 65 ans, les données démographiques, cliniques, épidémiologiques et les bilans de laboratoire (bilan rénale et hépatique, ionogramme, FNS, bilan de coagulation, des marqueurs inflammatoire (IL-6, ferritine , CRP)), des D-dimères et les enzymes myocardiques de ces patients ont été extrait des dossiers informatisés à l'aide d'une méthode de collecte des données standardisés.

L'étude démontre une corrélation entre les niveaux de zinc sérique bas et la progression de la maladie covid-19. Une concentration de zinc sérique inférieure à **50µg/dl** à l'admission était corrélée à un état clinique plus grave, un temps de récupération plus long et une mortalité plus élevée.

En parallèle, afin d'obtenir une image plus large des déterminants impliqués dans la sévérité de covid-19 dérivé du SZC. Ils ont réalisé des essais sur des cultures cellulaires pour étudier l'impact direct de la teneur en zinc cellulaire sur la multiplication du SARS-CoV-2 dans les cellules infectées **Vero E6**. Ils ont introduit trois concentrations différentes du zinc dans le milieu extracellulaire entre **0.1 et 0.5 µM ZnSO₄** – pour simuler respectivement une carence en zinc, un zinc physiologique et une supplémentation en zinc.

Les résultats in Vitro indiquent que le mauvais résultat clinique observé chez les patients avec une hypozincémie est dû à l'effet d'une faible disponibilité du zinc, qui induit un déséquilibre immunitaire et augmente la charge virale en favorisant l'expansion virale dans la cellule infectée par le SARS-CoV-2.

Cependant, cette étude n'a pas montré de blocage de la réplication dans des conditions de supplémentation en zinc (50 µM), ce qui suggère la nécessité d'un ionophore de zinc pour augmenter davantage les niveaux de zinc cytosolique afin de bloquer la réplication virale.

Cette étude a attiré l'attention sur la concentration sérique de zinc chez les patients atteints de covid-19 et qu'il existe une corrélation robuste entre une faible SZC et la gravité et la mortalité du covid-19. La cause est probablement une combinaison de déséquilibre de système immunitaire et un bénéfice direct de la réplication virale, ainsi ils encouragent la réalisation d'essais cliniques randomisés pour étudier la supplémentation en zinc comme prophylaxie et traitement ciblant les personnes à risque de carence comme les personnes âgées afin de réduire la gravité de covid-19. (67).

En **Egypte**, un essai clinique randomisé mené dans trois centres médicaux universitaires avec 191 patients présentant une infection respiratoire aiguë sévère confirmée par le virus SARS-CoV-2.

Ces patients ont été randomisés pour recevoir soit **220 mg** de zinc **deux fois** par jour associés à l'hydroxychloroquine soit l'hydroxychloroquine seule pendant 5 jours.

Les principaux critères d'évaluation étaient la guérison dans les 28 jours, la nécessité d'une ventilation mécanique et le décès.

Ils ont constaté qu'il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la récupération dans les 28 jours, la nécessité d'une ventilation mécanique ou la mortalité globale. Les seuls facteurs de risque de mortalité étaient l'âge et la nécessité d'une ventilation mécanique.

Cet essai clinique randomisé de taille modérée n'a pas permis de trouver un avantage clinique à l'association de zinc à l'hydroxychloroquine.(73)

Aux **États-Unis**, ils ont réalisé une étude observationnelle rétrospective, les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés des patients hospitalisés de **02-03-2020 au 11-04-2020** pour une infection à SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR.

Le protocole suivi était de l'hydroxychloroquine (400mg puis 20mg) 2x/j pendant 5j associée à l'azithromycine (500mg/j) avec (n=411) ou sans (n=521) du **sulfate de zinc** sous forme de capsules de **220mg (50mg** de zinc élémentaire) **2x/j** durant 5j, les patients ne différaient pas en termes d'âge, de sexe, de race, de tabagisme ou de comorbidités pertinentes.

Les résultats de cette étude étant que l'adjonction de ZnSO₄ n'a pas eu d'incidence sur la durée d'hospitalisation, la durée de la ventilation mécanique, ou la durée de séjour dans une unité de soins intensifs (USI).

Dans les analyses univariées, le sulfate de zinc a augmenté la fréquence de sortie des patients à domicile et a diminué le besoin de ventilation mécanique, l'admission en soins intensifs et la mortalité.

Ces résultats sont à prendre avec précaution compte tenu de la nature rétrospective de l'étude. Ainsi les groupes choisis ne sont pas équilibrés avant traitement notamment en termes de FR, de TA systolique moyenne et d'autres paramètres. Bien que les différences ne semblent pas significatives, les comorbidités ne semblent pas parfaitement comparables entre les deux groupes. En outre il n'y a pas assez de données si le bénéfice supplémentaire observé de sulfate de zinc par rapport à l'hydroxychloroquine et à l'azithromycine sur la mortalité aurait été observé chez les patients ayant pris du sulfate de zinc seul ou en association avec l'un des deux médicaments étant donné que les patients ont reçu de sulfate de zinc en traitement autonome.

La dose et la formulation optimale de la supplémentation en zinc nécessaire pour inhiber l'activité de l'ARN polymérase ARN dépendante des coronavirus reste également **inconnue**. Les premiers

rapports ont suggéré que des doses plus élevées pourraient être nécessaires allant de **50 à 150 mg de zinc élémentaire** /jour, il a été prouvé que de telle dose était sûre pendant une courte période lorsqu'elle est utilisée pour d'autres virus ou pour améliorer la réponse immunitaire. En outre, bien qu'il existe d'autres formulations de supplémentation en zinc sous forme d'acétate ou de gluconate, la forme de zinc utilisée dans cette étude est le sulfate parce qu'il contient une quantité en zinc élémentaire la plus élevée. Par conséquent, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si le sulfate est la formulation préférée lorsqu'il est utilisé pour traiter les coronavirus ou si une autre formulation peut être mieux tolérée.

Ces résultats suggèrent plutôt un rôle potentiel du sulfate de zinc chez les patients atteints de covid-19 et soutiennent le lancement de futurs essais cliniques randomisés étudiant le rôle du sulfate de zinc contre ce virus.(72)

Un essai clinique randomisé a recruté 214 patients adultes ayant reçu des soins ambulatoires dans des sites de **l'Ohio et de la Floride** et dont le diagnostic d'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmé par RT-PCR. L'essai a été mené du **27 avril 2020 au 14 octobre 2020**.

Les patients ont été randomisés selon un ratio d'allocation 1 :1 :1 :1 pour recevoir pendant 10 jours soit du **gluconate de zinc (50 mg) au coucher**, soit **de l'acide ascorbique (8000 mg) 2 à 3 fois par jour pendant les repas**, soit les deux produits, soit le traitement standard habituel seul.

Cette étude permet d'examiner si une dose élevée de zinc et/ou une dose élevée d'acide ascorbique réduit la gravité ou la durée des symptômes par rapport aux soins habituels chez les patients ambulatoires atteints d'une infection par le SARS-CoV-2

Le principal critère d'évaluation était le nombre de jours nécessaires pour atteindre une réduction de 50 % du score de gravité des symptômes y compris la gravité de la fièvre, la toux, l'essoufflement et la fatigue (évalués sur une échelle de 4 points pour chaque symptôme) par rapport au score maximal.

Les résultats obtenus suggèrent qu'il n'y avait pas de différence significative dans les résultats primaires ou secondaires entre les groupes de traitement :

Les patients qui ont reçu les soins habituels **sans supplémentation** ont obtenu une réduction de 50 % des symptômes au bout de 6,7 (4,4) jours en moyenne (écart-type) contre 5,5 (3,7) jours pour le groupe acide ascorbique, 5,9 (4,9) jours pour le groupe **gluconate de zinc** et 5,5 (3,4) jours pour le groupe recevant les deux.

Donc, les interventions de cet essai clinique n'ont pas permis de raccourcir significativement la durée des symptômes associés au coronavirus par rapport aux soins habituels.(74)

Une étude intitulée "**High-dose intravenous zinc (HDIVZn) as adjunctive therapy in COVID-19 positive critically ill patients : A pilot randomized controlled trial**" est menée dans un hôpital en **Australie**. Il s'agit d'un essai clinique randomisé à deux bras, comparant le chlorure de zinc intraveineux (0,5 mg/kg/j) ou un placebo dans des poches de 250 ml de solution saline perfusées quotidiennement sur 36 heures pendant sept jours. **HDIVZn** vise à recruter 160 patients hospitalisés pour une infection par le SARS-CoV-2.

La dose de zinc supérieure d'environ 50 % aux besoins quotidiens minimums et sans cofacteur de transport intracellulaire, pourrait être insuffisante pour modifier les résultats mesurés.

Étant donné qu'il s'agit d'un essai monocentrique situé en Australie, où l'incidence du SARS-CoV-2 est faible, au **14 juin 2020**, aucun participant éligible n'avait été recruté pour l'étude.

Pour la prévention du SARS-CoV-2 et surtout pour la santé en général, étant donné que les suppléments de zinc sont facilement disponibles, ils peuvent être indiqués pour les personnes dont les résultats sont faibles ou à la limite de la faiblesse, dont l'apport alimentaire est faible et/ou dont les besoins sont accrus. Pour optimiser la sécurité, il convient d'utiliser une dose quotidienne inférieure aux limites supérieures tolérables (< 7 mg pour les enfants âgés de 1 à 3 ans jusqu'à 22 mg pour ceux âgés de 15 à 17 ans) et de modifier le régime alimentaire chaque fois que cela est possible. Chez les adultes, des doses allant jusqu'à la dose sans effet nocif observé (NOAEL) de 50 mg/jour doivent être envisagées. À ce stade, on ne sait pas si la supplémentation en zinc présente un avantage supplémentaire pour la prévention du SARS-CoV-2 ou d'autres infections respiratoires virales chez les populations à faible risque ou chez les personnes ayant un statut normal en zinc.

Les résultats de cette étude ont montré qu'en particulier pour les populations à risque de carence en zinc, y compris les personnes souffrant de maladies chroniques et les personnes âgées, Des preuves **indirectes** suggèrent que le zinc peut potentiellement réduire le risque, la durée et la gravité des infections par le SRAS CoV-2 mais les preuves **directes** pour déterminer si le zinc est efficace pour la prévention ou le traitement du SARS CoV-2 sont en attente. En attendant, il est raisonnable d'évaluer le statut en zinc personnes souffrant de comorbidités liées à des maladies chroniques et des personnes âgées dans le cadre d'un programme de prévention du SRAS-CoV-2. (75)

Ces études publiées à ce jour sont peu convaincantes sur l'implication des suppléments en zinc dans l'infection au covid-19, mais il existe autres études qui sont en cours avec aucuns résultats publiés sur <https://clinicaltrials.gov/>, qui restent néanmoins un stimulant pour proposer des études prospectives en double insu, réalisées selon des procédures plus valides.

Selon la plupart de ces études, Malgré l'administration orale de quantités assez élevées de zinc (50 mg de zinc élémentaire et au-delà) et ou même le Zn intraveineux, Aucun preuve d'efficacité de zinc pour la prévention / traitement des infections au COVID-19 n'était observé, sachant qu'il y'a une preuve directe sur la corrélation entre le statut en zinc (hypozincémie) et le risque de développer des formes graves de la maladie.

En Algérie, on constate que les compléments alimentaires à base de zinc circulant dans le marché pendant cette pandémie sont loin des doses utilisées dans les essais cités au-dessus,

Conclusion :

L'industrie pharmaceutique est de nos jours une industrie florissante et importante tant du point de vue de l'innovation que du business. L'enjeu au niveau de la santé publique nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la **qualité**, la **sûreté** et l'**efficacité** des produits pharmaceutiques.

Le travail que nous avons effectué au niveau de **CRD-Saidal** nous a permis de mettre le point sur la qualité et l'efficacité de deux compléments alimentaires à base de zinc les plus consommés et commercialisés dans le marché algérien pendant la crise sanitaire actuelle due au corona virus.

En premier lieu, pour évaluer la qualité de ces produits, on se réfère à une méthode préconisée par la Pharmacopée Américaine pour le dosage précis de principe actif « le gluconate de zinc ». Ce dosage a révélé des résultats non conformes aux exigences de l'USP pour le produit 1 (Zinc + Vitamine C), tant qu'une conformité pour le produit 2 (Zinc seul).

En second lieu, pour répondre à la question qui se pose sur la sûreté et l'efficacité des compléments alimentaires à base de zinc vue l'existence d'une grande fluctuation de dose, on a analysé des articles des études/essais cliniques portant sur l'implication de zinc dans la prévention et le traitement de l'infection causée par le SARS -CoV-2.

Les résultats sont contradictoires, on constate qu'il y a des essais cliniques à petite échelle qui sont au profit de l'utilisation de zinc pour la prévention et le traitement de l'infection par le SARS-CoV-2, et d'autres sont en cours dont les résultats ne sont pas encore publiés. Sachant qu'il y a une relation prouvée entre la baisse de zinc sérique et la gravité de la maladie.

A savoir que les experts recommandent de ne pas utiliser une supplémentation en zinc supérieure à l'apport nutritionnel recommandé pour la prévention du COVID-19, sauf dans le cadre d'un essai clinique.

Pour conclure, les preuves directes actuellement sont insuffisantes pour recommander ou non l'utilisation du zinc pour le traitement de la maladie COVID-19. Cependant en se basant essentiellement sur les résultats obtenus, autres études de recherches et des essais cliniques sont nécessaires.

Ainsi, tant que la réglementation des compléments alimentaires n'est pas entièrement mise en place, il est du devoir du pharmacien d'informer les patients sur les éventuels produits « trompeurs » que l'on peut trouver. La vigilance de pharmacien en officine doit être maximale. Il doit donc avoir un raisonnement éthique face à des propositions commerciales.

Références bibliographiques :

1. OMS | Produits pharmaceutiques. WHO. World HealthOrganization;
2. Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé. « Correspondant au 29 juillet 2018 ».
3. Kaâda - Correspondant au 29 juillet 2018.pdf [Internet]. Disponible sur:
http://www.santemaghreb.com/algerie/documentations_pdf/loi_sante_2018.pdf
4. Begert - Le conditionnement des médicaments un élément ess.pdf [Internet]. Disponible sur:
<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731903/document>
5. Les différentes formes de médicaments [Internet]. VIDAL . Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
6. Ethania - Correspondant au 16 mai 2012.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.joradp.dz/FTP/jo-francais/2012/F2012030.pdf>
7. decret_92_286information_medicale.pdf [Internet]. Disponible sur:
https://sorpbatna.files.wordpress.com/2016/07/decret_92_286information_medicale.pdf
8. la qualité seln l’OMS [Internet].. Disponible sur: <https://www.weka.fr/sante/dossier-pratique/maitrise-des-risques-et-de-la-qualite-dt86/qu-est-ce-que-la-qualite-des-soins-6884/>
9. Définition de la qualité selon l’ISO [Internet]. Disponible sur:
<http://users.polytech.unice.fr/~hugues/GL/Norme/norme.html>
10. Assurance qualité [Internet]. Disponible sur: <https://qualite.ooreka.fr/comprendre/assurance-qualite>
11. LA QUALITE ET SON MANAGEMENT EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE BUPHA_T_2016_BUISINE_LAURENT.pdf [Internet]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2016_BUISINE_LAURENT.pdf
12. synadiet_charte_qualite_avril-2015.pdf [Internet]. Disponible sur:
https://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/synadiet_charte_qualite_avril-2015.pdf
13. Pharmacopée selon l’ANSM [Internet]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/documents/referance/pharmacopee>
14. les bonnes pratiques de fabrication selon l’OMS [Internet]. Disponible sur:
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/FR-TRS986annex2.pdf
15. BPL, : Bonnes pratiques de laboratoire - Définition - BNDS [Internet]. Disponible sur:
<https://www.bnds.fr/dictionnaire/bpl.html>
16. Conseil Internationale d’Harmonisation (ICH) [Internet]. Disponible sur: <https://ich.org/>
17. l’organisation internationale de normalisation ISO [Internet]. Disponible sur: <http://genet.univ-tours.fr/gen002300/DONNEES/biotechs-rouges/Les%20agences%20de%20securite%20sanitaire/Normalisation/Organisation%20internationale%20de%20normalisation%20Wikipedia.pdf>
18. institut algérien normalisation IANOR [Internet]. ISO. Disponible sur:
<https://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/member/00/14/1499.html>

19. L'organisation mondiale de la santé [Internet] . Disponible sur: <https://www.who.int/fr>
20. Lignes directives et stratégies de l'OMS [Internet] . Disponible sur: https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/TBS2018_Assurance_Qualite.pdf?ua=1
21. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. Disponible sur: <https://www.glossaire-international.com/pages/tous-les-termes/food-and-drug-administration-fda.html>
22. Le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques LNCPP [Internet]. Disponible sur: <https://www.gazettelabo.info/archives/publics/2007/11lncpp.htm>
23. <https://www.eldjazaircom.dz>. Agence nationale des produits pharmaceutiques (ANPP) [Internet]. Disponible sur: <https://www.eldjazaircom.dz/2020/08/03/agence-nationale-des-produits-pharmaceutiques-anpp/>
24. Clément. Le Zinc : informations et propriétés . [Internet]. Superprof Ressources. Disponible sur: <https://www.superprof.fr/ressources/scolaire/physique-chimie/tout-niveau/tableau-periodique/etain-des-indes.html/>
25. Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance | FDA [Internet]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/biopharmaceutics-classification-system-bcs-guidance>
26. ▷ Biodisponibilité des sels de zinc [Internet]. Disponible sur : <https://www.hsnstore.fr/blog/nutrition/mineraux/zinc/sels-en-fonction-de-leur-disponibilite/>
27. Métallothionéines » Analytical Toxicology [Internet]. Analytical Toxicology. 2015. Disponible sur : <https://www.analyticaltoxicology.com/metallothioneines/>
28. LE ZINC [Internet]. Disponible sur : <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ZINC.pdf>
29. Maria Maares 1 and Hajo Haase 1 ; A Guide to Human Zinc Absorption: General Overview and Recent Advances of In Vitro Intestinal Models disponible dans le lien : [file:///C:/Users/Master/Downloads/A_Guide_to_Human_Zinc_Absorption_General_Overview_%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Master/Downloads/A_Guide_to_Human_Zinc_Absorption_General_Overview_%20(1).pdf)
30. Juan P Liuzzi ¹, Robert J Cousins ; Mammalian zinc transporters disponible sur le site : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15189117/>
31. IMPLICATION DES TRANSPORTEURS DE ZINC. disponible sur le site : <https://archipel.uqam.ca/5746/1/M12961.pdf>
32. A. Favier, J. Arnaud, H. Faure. Le Zinc En Medecine Et Biologie [Internet]. 1986 [cité 13 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.lecteurs.com/livre/le-zinc-en-medecine-etbiologie/1800188>
33. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2017SA0142.pdf>
34. Widdowson, E.M (1965) Chemical analysis of the body .In : Brozek ,I.,ed,Human body composition , Oxford , pergamon Press ,P.31
35. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles; anses disponible sur le site : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
36. Conseil supérieur de la santé ; vitamine D zinc et covid19 disponible sur : https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/210119_css-9620_vitd_zn_covid_vweb.pdf

37. 12.81 Zinc Functions| Nutrition Flexbook [Internet]. Disponible sur : https://courses.lumenlearning.com/suny-nutrition/chapter/12-81-zinc-functions/?fbclid=IwAR0B_KmVkeGEH9Fz22HSyF2tkZ4T5XvYWLpxwuaSZwoiAomdscML14OrnTs
38. D W Christianson Structural biology of zinc disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1793007/>
39. A H Shankar ¹, A S Prasad Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9701160/>
40. Maria Maares ¹, Hajo Haase ² ; Zinc and immunity: An essential interrelation disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27021581/>
41. Prasad AS. Zinc: an antioxidant and anti-inflammatory agent. J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS. oct 2014;28(4):364-71.
42. Migdal C, Serres M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. médecine /sciences [Internet]. 1 avr 2011;27(4):405-12. Disponible sur:<https://www.medicinesciences.org/articles/medsci/abs/2011/04/medsci2011274p405/medsci2011274p405.html>
43. Fabrication de comprimés et de solutions orales à base de zinc [Internet]. Disponible sur: <https://rehydrate.org/zinc/pdf/who-zinc-production-fr.pdf>
44. Mise en application des nouvelles recommandations pour la prise en charge clinique des cas de diarrhée [Internet]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43540/9242594210_fre.pdf?sequence=1
45. Resham Raj Poudel, Yuvaraj Bhusal¹, Biswaraj **Tharu** ², Nisha **Kusum Kafle**, Role of zinc in insulin **and diabetes**
46. Kim I, Kang ES, Yim YS, Ko SJ, Jeong SH, Rim JH, et al. A low-risk ZnT-8 allele (W325) for post-transplantation diabetes mellitus is protective against cyclosporin A-induced impairment of insulin secretion. Pharmacogenomics J
47. Wang X, Wu W, Zheng W, Fang X, Chen L, Rink L, et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 1 juill 2019;110(1):76-90.
48. Jafarnejad S, Mahboobi S, McFarland LV, Taghizadeh M, Rahimi F. Meta-Analysis: Effects of Zinc Supplementation Alone or with Multi-Nutrients, on Glucose Control and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes. Prev Nutr Food Sci. mars 2019;24(1):8-23.
49. Marguerite dellile , Compléments alimentaires en dermo-cosmétologie, sciences pharmaceutiques .2017 .dumas 015999807
50. RESERVES IU-TD. Acrodermatite entéropathique : définition ,Orphanet [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=37
51. CICATRISATION des PLAIES : L'oxyde de zinc réduit les odeurs et l'inflammation | santé log [Internet]. [cité 13 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.santelog.com/actualites/cicatrisation-des-plaies-loxyde-de-zinc-reduit-les-odeurs-et-linflammation>
52. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. oct 2001;119(10):1417-36.

53. Choi S, Hong DK, Choi BY, Suh SW. Zinc in the Brain. *Int J MolSci* [Internet]. 25 nov 2020 ;21(23):8941. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7728061/>
54. Lyn Y.S. et al. *Effects of zinc supplementation on the survival of patients who received concomitant chemotherapy and radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: follow-up of a double-blind randomized study with subgroup analysis*. *Laryngoscope*, 2009 Jul, 119(7):1348-52.
55. Consolo LZ. et al. Zinc supplementation in children and adolescents with acute leukemia. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Oct;67(10):1056-9. Epub 2013 Aug 21
56. Yanagisawa H. Zinc Deficiency and Clinical Practice. :6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18311051/>
57. Mise en œuvre de programmes efficaces et durables d'enrichissement des aliments [Internet]. Disponible sur : https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/GFF_Part_4_fr.pdf?ua=1
58. Favier M, Hininger-Favier I. [Zinc and pregnancy]. *GynecolObstetFertil*. avr 2005;33(4):253-8.
59. Wong CP, Ho E. Zinc and its role in age-related inflammation and immune dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. janv2012;56(1):77-87.
60. Zinc - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html>
61. Igic PG, Lee E, Harper W, Roach KW. Toxic effects associated with consumption of zinc. *Mayo Clin Proc*. juill 2002;77(7):713-6.
62. ZINC: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews [Internet]. Disponible sur: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-982/zinc>
63. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://covid19.who.int/>
64. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *AdvNutr* [Internet]. 1 juill 2019 [cité 14 juill 2021];10(4):696-710. Disponible sur : <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>
65. COVID-19 et rôle des récepteurs du système rénine-angiotensine [Internet]. Medscape. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur : <http://francais.medscape.com/voirarticle/3605737>
66. te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores. *PLoSPathog*. 4 nov 2010;6(11): e1001176.
67. Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, Pérez-Vilaró G, Chillón M, Nogués X, et al. Low Zinc Levels at Admission Associates with Poor Clinical Outcomes in SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients* [Internet]. 9 févr 2021 [cité 16 juill 2021];13(2):562. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7914437/>
68. Suara RO, Crowe JE. Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2004;48(3):783-90.
69. Belongia EA, Berg R, Liu K. A randomized trial of zinc nasal spray for the treatment of upper respiratory illness in adults. *Am J Med*. août 2001;111(2):103-8.
70. Toxin-Induced Chemosensory Dysfunction: A Case Series and Review - Wendy M. Smith, Terence M. Davidson, Claire Murphy, 2009 [Internet]. [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2500/ajra.2009.23.3368>

71. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding W-Q. Chloroquine Is a Zinc Ionophore. *PLoS ONE* [Internet]. 1 oct 2014 [cité 16 juill 2021];9(10):e109180. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4182877/>
72. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 8 mai 2020 [cité 16 juill 2021];2020.05.02.20080036. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.02.20080036v1>
73. Abd-Elsalam S, Soliman S, Esmail ES, Khalaf M, Mostafa EF, Medhat MA, et al. Randomized Clinical Trial of Zinc Plus Hydroxychloroquine Versus Hydroxychloroquine Alone in Hospitalized Patients With COVID-19. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 27 nov 2020 [cité 16 juill 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02512-1>
74. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 1 févr 2021;4(2):e210369.
75. Perera M, Khoury JE, Chinni V, Bolton D, Qu L, Johnson P, et al. Randomised controlled trial for high-dose intravenous zinc as adjunctive therapy in SARS-CoV-2 (COVID-19) positive critically ill patients: trial protocol. *BMJ Open* [Internet]. 1 déc 2020;10(12):e040580. Disponible sur: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/12/e040580>

Résumé :

En raison de la propagation rapide du virus SRAS-CoV-2 et du nombre immense de personnes touchées, des options rentables, disponibles dans le monde entier et sûres, avec des effets secondaires minimes et une application simple sont recherchées. Bien que les données spécifiques sur ce virus soient malheureusement toujours en attente et que des études contrôlées randomisées n'aient pas été menées, les preuves énumérées dans la littérature suggèrent fortement les grands avantages de la supplémentation en zinc, prouvée chez les personnes à risque d'une carence en zinc.

L'objectif de notre travail est d'évaluer la qualité des compléments alimentaires à base de zinc largement consommés et soutenus par la grande publicité selon les spécifications de la pharmacopée Américaine. Ainsi qu'une analyse bibliographique afin de démontrer l'efficacité de ces produits et déduire la dose qui peut donner une réponse thérapeutique optimale.

Mots clés : SRAS-CoV-2, zinc, suppléments, qualité, efficacité, complément alimentaire

Abstract:

Due to the rapid spread of SARS-CoV-2 and immense number of affected individuals, cost-effective, globally available in the worldwide and safe options with minimal side effects and simple application are extremely warranted. Although data specifically on SARS-CoV-2 are unfortunately still pending and randomized controlled studies have not been conducted, the enumerated evidence from the literature strongly suggests great benefits of zinc supplementation, proven in people at risk of zinc deficiency.

The objective of our work is to evaluate the quality of widely consumed advertised zinc-based dietary supplements according to the specifications of the American Pharmacopoeia. Thus, a bibliographic analysis in order to demonstrate the efficiency of these products and deduce the dose that can give an optimal therapeutic response.

Key words: SARS-CoV-2, zinc, supplements, quality, efficiency, dietary supplements