

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0 : 21.04.2020	Version 1.1
	Date version actuelle : 18.05.2020	
Rédacteur : C. Gercekci, A. Simona, F. Curtin	Approuvé par : C. Samer, A. Gayet-Ageron, groupe Guidelines COVID	
Sulfate de zinc et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

À retenir:

- Des données expérimentales *in vitro* pourraient parler pour un effet antiviral du sulfate de zinc sur certains virus notamment le virus respiratoire syncytial (RSV) et le SARS-CoV, mais ceci à des doses probablement toxiques par voie systémique. L'administration orale de zinc pourrait être associée à un faible bénéfice sur la durée des symptômes en cas de rhume banal mais sans effet sur la gravité de la symptomatologie.
- Une étude *in vitro* réalisée sur des lignées de cellules cancéreuses a mis en évidence un effet ionophore de la chloroquine sur les ions Zn²⁺, augmentant ainsi sa pénétration intracellulaire et que la combinaison de chloroquine et zinc renforçait les effets cytotoxiques (pro-apoptotiques) de la chloroquine.
- Une récente étude rétrospective new-yorkaise (pré-print) a évalué l'impact de l'ajout de zinc à une combinaison hydroxychloroquine/azithromycine sur des issues cliniques. Les résultats de cette étude sont à interpréter avec la plus grande prudence compte tenu des nombreux biais mis en avant et de sa faiblesse méthodologique.
- Dans un contexte infectieux, il paraît souhaitable de corriger un éventuel déficit en zinc, du fait de ses nombreuses implications dans les phénomènes physiologiques, notamment le système immunitaire.
- En cas d'administration d'une supplémentation orale de zinc (sous forme de D-gluconate de zinc) 20 mg/j, les effets indésirables classiques sont des nausées ou des vomissements. Au-delà de 50 mg/j, des diarrhées peuvent survenir.

Généralité concernant le zinc

Le zinc est un oligoélément nécessaire au fonctionnement de plus de 200 métalloenzymes (y compris des phosphatases acides, des phosphatases alcalines, les alcool-déshydrogénases, les anhydrases carboniques, les superoxydes dismutases et les ARN et ADN polymérase) ainsi qu'un composant ou activateur de nombreuses enzymes du métabolisme des protéines, des glucides et des lipides. Il est en outre un composant d'hormones et de récepteurs, contribue à l'expression génique et est particulièrement important pour le stockage de l'insuline ainsi que pour le maintien des fonctions gustatives et olfactives. Son rôle au sein du système immunitaire est controversé (1,2). L'organisme humain contient donc environ 2 g de zinc, dont près de 70 % se logent dans les os, la peau et les cheveux (2). Par ailleurs, le zinc s'accumule aussi dans les érythrocytes, ce qui entraîne des concentrations dans le sang total six à sept fois supérieures à celles du sérum (3). L'intervalle de référence normal pour les valeurs sériques de zinc du laboratoire de toxicologie des Hôpitaux universitaires de Genève est de 10-23 µmol/L (4). Il est à noter qu'en raison de la capacité du zinc à induire la formation de métallothionéine impliquée dans l'élimination du cuivre, les concentrations de zinc et de cuivre ont généralement une relation inverse dans le sérum ; des concentrations élevées de zinc entraînent une diminution des concentrations de cuivre. À cet effet, le zinc constitue un traitement d'entretien dans la maladie de Wilson (1).

L'apport de zinc est assuré pour l'essentiel par le lait et les produits laitiers, la viande et les produits carnés ainsi que les céréales (5). Le principal site d'absorption du zinc est le jéjunum, bien que l'absorption se produise dans tout l'intestin par liaison à la métallothionéine dans les cellules de l'épithélium intestinal (6). En Suisse, l'apport journalier recommandé en zinc pour les adultes varie entre 7-10 mg/j pour les femmes et 11-16 mg/j pour les hommes, en fonction de leur alimentation (7).

La carence en zinc (hypozincémie) est une entité clinique bien décrite ; elle peut être soit innée sous la forme d'une maladie autosomique récessive appelée acrodermatite entéropathique, soit acquise en raison d'un défaut d'absorption du zinc dans le tractus gastro-intestinal. Les patients à risque de développer cette carence sont notamment ceux qui reçoivent une alimentation parentérale totale sans supplémentation adéquate en zinc, les patients qui ont subi des pontages intestinaux ou qui souffrent de la maladie de Crohn ainsi que les prématurés qui n'ont que de faibles stocks de zinc (1). Il est à noter que l'ingestion excessive de phytates présents dans les céréales complètes, les légumineuses, les noix et les graines peuvent diminuer l'absorption du zinc (2,7,8). Un diagnostic d'hypozincémie peut être suggéré par une triade comprenant une dermatite (acrale et péri-orale), des diarrhées et une alopecie (1). Des troubles du goût et de l'odorat sont également possibles (1,2). Toutefois, d'après le sixième rapport sur la nutrition en Suisse, la consommation approximée de zinc de la population Suisse est nettement supérieure à l'apport recommandé pondéré à l'âge, au sexe, à l'indice de masse corporelle et à l'activité physique (5).

La Société Suisse de Nutrition considère que la consommation *per os* quotidienne maximale jugée sans risque pour un adulte est de 25 mg/j (2). Le zinc métallique (Zn^0) n'est pas toxique. La toxicité du zinc sous forme ionisée Zn^{2+} (non métallique) dépend de la voie d'exposition et les manifestations sont indépendantes de la forme sous laquelle le zinc se présente ($ZnSO_4$, $ZnCl_2$, ZnO , ZnS). Les symptômes d'une intoxication orale aiguë du Zn^{2+} (dès environ 2 g de zinc) se caractérisent par des troubles gastro-intestinaux, plus particulièrement par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et des hémorragies gastro-intestinales ainsi que de la fièvre (1,2). Suite à une administration intraveineuse accidentelle de 7.4 g de $ZnSO_4$ sur 60 h au cours d'une nutrition parentérale totale chez une femme de 72 ans, il s'est développé une hyperamylasémie (3'460 U/L), un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une hypotension (TA 80/40 mmHg), des vomissements, une diarrhée, un ictère, une anémie sévère (75 g/L) et une thrombocytopenie (14 G/L). La zincémie sérique était de 640 $\mu\text{mol/L}$. Le décès est survenu 47 jours plus tard des suites d'une infection. L'autopsie a notamment mis en évidence une nécrose tubulaire aiguë de type néphrétique en rémission ainsi qu'un œdème pulmonaire associé à la présence de membranes hyalines généralisées (9). Les effets indésirables rapportés par la monographie des préparations de zinc sous forme de D-gluconate de zinc pour la substitution orale sont des nausées ou des vomissements qui surviennent dans de rares cas (0.01-0.1 %). Au-delà d'une posologie quotidienne de 50 mg, des diarrhées peuvent également survenir. Les signes de surdosage, décrits comme se produisant qu'à partir de doses orales de plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques, sont la survenue d'un goût métallique sur la langue, une fièvre, des nausées, des douleurs abdominales, des vertiges, des troubles électrolytiques, une léthargie, une ataxie, des céphalées, des diarrhées, des vomissements, ainsi que l'élévation des amylases, des lipases et de la phosphatase alcaline (10).

La toxicité aiguë du zinc par inhalation ainsi que les formes d'intoxications chroniques ne sont pas abordées.

Zinc et infections virales

Concernant le rôle du zinc dans les infections virales, l'action inhibitrice sur les virus herpès simplex (HSV1 et HSV2) du $ZnSO_4$ est connue de longue date, bien que les mécanismes sous-tendant cette activité ne soient pas encore clairement caractérisés. Certains auteurs ont avancé un effet inhibiteur *in vitro* des ions Zn^{2+} (à des concentrations de 0.1-0.2 mmol/L) sur les polymérase virales (11–13), tandis que d'autres ont affirmé que cette action était due à une inhibition de la fonction de certaines glycoprotéines sur les virus libres au niveau de la peau et des vésicules (à des concentrations de 15 mmol/L) (14). Une récente étude *in vitro* réalisée sur cellules Vero a montré une inhibition de la réplication virale du HSV1 par effet cytotoxique du $ZnSO_4$ (0.3 mmol/L), soit à des concentrations elles-mêmes toxiques pour les cellules en culture (15). En revanche, en application topique, une préparation contenant du $ZnSO_4$ 0.25 mmol/L pourrait avoir un intérêt comme dans les infections à HSV1 et HSV2 (16).

Par ailleurs, une étude ouverte non contrôlée sur le traitement des lésions verruqueuses non génitales induites par le papillomavirus humains (HPV) incluant 31 patients recevant du $ZnSO_4$ à une dose de 10 mg/kg (max. 600 mg/j) pendant 2 mois a mis en évidence la disparition des verrues dans 50 % des cas sans le développement d'événements indésirables graves. La zincémie moyenne de 5 patients ayant répondu au traitement est passée de 10.03 $\mu\text{mol/L}$ à 12.6 $\mu\text{mol/L}$ (17). Le $ZnSO_4$ a également

montré un effet antiviral *in vitro* sur le virus respiratoire syncytial (RSV) en bloquant la pénétration, la réplication 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) (18).

En outre, le zinc, sous forme d'une préparation isotonique contenant du $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 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 (19). 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 (20). 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 (21). En effet, les études animales suggèrent que l'utilisation intranasale de $ZnSO_4$ peut provoquer une anosmie transitoire ou persistante en raison de la perturbation des connexions fonctionnelles entre le bulbe et l'épithélium olfactif, si bien que le $ZnSO_4$ topique est utilisé dans des modèles de rats et de souris pour induire une anosmie (22,23). De nombreux patients, âgés de 31 à 55 ans, qui ont développé une sensation de brûlure après l'application intranasale de gluconate de zinc sur l'épithélium olfactif ont par ailleurs développé une anosmie et un dysfonctionnement olfactif de longue durée ou permanent (24). Le mécanisme sous-tendant ces perturbations de l'odorat induites par le zinc serait le résultat direct de la destruction protéolytique des cellules de l'épithélium olfactif (25).

De même, les données à disposition concernant le raccourcissement de la durée du rhume banal lors de l'utilisation de pastilles contenant du gluconate de zinc et de l'acétate de zinc vendues comme compléments alimentaires sont contradictoires (26,27). Une revue systématique de la littérature publiée en 2015 a toutefois conclu que l'administration orale de zinc dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes réduit la durée du rhume banal (-1.03 j, $p = 0.003$) sans atténuer leur sévérité chez les personnes en bonne santé habituelle (28).

Enfin, une expérience conduite *in vitro* indique que lorsque les limitations à la pénétration intracellulaire du Zn^{2+} étaient levées, celui-ci inhibe efficacement, à des doses équivalentes à $2.0 \mu\text{mol/L}$, 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 (29,30). 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. En effet, une étude conduite sur des cellules de cancer de l'ovaire issues d'une lignée cellulaire cancéreuse d'origine humaine a permis de montrer, d'une part, que la chloroquine augmentait de manière dose-dépendante l'absorption du zinc par les cellules cancéreuses et, d'autre part, que la combinaison de la chloroquine et de zinc renforçait la cytotoxicité de la chloroquine en induisant l'apoptose des cellules en question (31).

Plus récemment, une prépublication 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 $ZnSO_4$ n'a pas eu d'incidence sur la durée de l'hospitalisation, la durée de la ventilation mécanique, ou la durée de séjour dans une unité de soins intensifs (USI) dans les analyses univariées. Toutefois après analyse par régression logistique bivariée, les auteurs rapportent certaines issues positives en termes de retours à domicile et de mortalité ou de transferts dans une unité de soins palliatifs (USP) chez les patients n'ayant pas séjourné aux USI uniquement. (32) Ces résultats sont à prendre avec précaution compte tenu de la nature rétrospective de l'étude et des biais possibles notamment d'allocation. Ainsi les groupes ne sont pas équilibrés avant traitement notamment en termes de fréquence respiratoire et de TA systolique moyenne, ainsi que de compte lymphocytaire moyen, troponine et pro-calcitonine à la baseline. Bien que les différences ne semblent pas significatives, les co-morbidités ne semblent pas parfaitement comparables entre les deux groupes. Le timing de prise du zinc, de l'azithromycine et de

l'HCQ ne sont par ailleurs pas connus. Ainsi la séquence temporelle entre la survenue des outcomes et la prise du traitement n'est pas connue (le traitement a-t-il été reçu avant l'outcome étudié ?). Les critères de Bradford Hill ne semblent ainsi pas respectés pour interpréter la causalité. La description des méthodes est par ailleurs très lacunaire et une analyse univariée ne semble pas adéquate compte tenu de la nature observationnelle de l'étude. Aucun ajustement n'a été effectué sur les facteurs de confusion principaux (score de propension par exemple) pour corriger l'effet de certaines variables de confusion, et la multitude d'outcomes testés ne semble pas avoir été spécifiée au préalable. Enfin l'analyse est faite sur les prescriptions et pas l'administration des médicaments comme souligné par les auteurs dans les limitations. Les résultats de cette étude sont donc à interpréter avec la plus grande prudence compte tenu de sa faiblesse méthodologique.

Références :

1. Majlesi N. Zinc. In: Goldfrank's toxicologic emergencies. 10th Edition. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC.; 2015. p. 1288-93.
2. Société Suisse de Nutrition (SSN). Le zinc [Internet]. 2019 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.sge-ssn.ch/media/Zinc-2019FR.pdf>
3. Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, et al. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ.* juin 1990;95:89-105.
4. HUG - Laboratoire. Zinc (Fiche n° 797) [Internet]. Répertoire des prestations d'analyse. 2019 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <http://w3.hcuge.ch/cgi-bin/Labo-l-vert/lvGetFiche?797>
5. Keller U, Beer M, Schweiz, Bundesamt für Gesundheit. Sixième rapport sur la nutrition en Suisse [Internet]. Berne: Office fédéral de la santé publique (OFSP); 2012 sept. Disponible sur: <https://www.blv.admin.ch/dam/blv/fr/dokumente/lebensmittel-und-ernaehrung/publikationen-forschung/6-seb-gesamtbericht-final.pdf.download.pdf/rapport.pdf>
6. Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect.* juin 1994;102 Suppl 2:5-46.
7. Valeurs de référence DACH [Internet]. Société Suisse de Nutrition (SSN). 2019 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.sge-ssn.ch/fr/science-et-recherche/denrees-alimentaires-et-nutriments/recommandations-nutritionnelles/valeurs-de-reference-dach/>
8. Hambidge KM, Miller LV, Westcott JE, Sheng X, Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis. *Am J Clin Nutr.* mai 2010;91(5):1478S-1483S.
9. Brocks A, Reid H, Glazer G. Acute intravenous zinc poisoning. *Br Med J.* 28 mai 1977;1(6073):1390-1.
10. Biomed AG. Zink Biomed® 20x [Internet]. Information sur le médicament. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.swissmedicinfo.ch/>
11. Fridlender B, Chejanovsky N, Becker Y. Selective inhibition of herpes simplex virus type 1 DNA polymerase by zinc ions. *Virology.* 1 févr 1978;84(2):551-4.
12. Gordon YJ, Asher Y, Becker Y. Irreversible inhibition of herpes simplex virus replication in BSC-1 cells by zinc ions. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 1975;8(3):377-80.
13. Shlomai J, Asher Y, Gordon YJ, Olshevsky U, Becker Y. Effect of zinc ions on the synthesis of herpes simplex virus DNA in infected BSC-1 cells. *Virology.* juill 1975;66(1):330-5.
14. Kümel G, Schrader S, Zentgraf H, Daus H, Brendel M. The mechanism of the antiherpetic activity of zinc sulphate. *J Gen Virol.* déc 1990;71 (Pt 12):2989-97.
15. Fani M, Khodadad N, Ebrahimi S, Nahidsamiei R, Makvandi M, Teimoori A, et al. Zinc Sulfate in Narrow Range as an In Vitro Anti-HSV-1 Assay. *Biol Trace Elem Res.* 2020;193(2):410-3.
16. Houston DMJ, Robins B, Bugert JJ, Denyer SP, Heard CM. In vitro permeation and biological activity of punicalagin and zinc (II) across skin and mucous membranes prone to Herpes simplex virus infection. *Eur J Pharm Sci.* 1 janv 2017;96:99-106.
17. Mun J-H, Kim S-H, Jung D-S, Ko H-C, Kim B-S, Kwon K-S, et al. Oral zinc sulfate treatment for viral warts: an open-label study. *J Dermatol.* juin 2011;38(6):541-5.
18. Suara RO, Crowe JE. Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2004;48(3):783-90.
19. 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.

20. Hirt M, Nobel S, Barron E. Zinc nasal gel for the treatment of common cold symptoms: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ear Nose Throat J.* oct 2000;79(10):778-80, 782.
21. Smith WM, Davidson TM, Murphy C. Toxin-induced chemosensory dysfunction: a case series and review. *Am J Rhinol Allergy.* déc 2009;23(6):578-81.
22. McBride K, Slotnick B, Margolis FL. Does intranasal application of zinc sulfate produce anosmia in the mouse? An olfactometric and anatomical study. *Chem Senses.* oct 2003;28(8):659-70.
23. van Denderen JC, van Wieringen GW, Hillen B, Bleys RL. Zinc sulphate-induced anosmia decreases the nerve fibre density in the anterior cerebral artery of the rat. *Auton Neurosci.* 10 déc 2001;94(1-2):102-8.
24. Jafek BW, Linschoten MR, Murrow BW. Anosmia after intranasal zinc gluconate use. *Am J Rhinol.* juin 2004;18(3):137-41.
25. Davidson TM, Smith WM. The Bradford Hill criteria and zinc-induced anosmia: a causality analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* juill 2010;136(7):673-6.
26. Hulisz D. Efficacy of zinc against common cold viruses: an overview. *J Am Pharm Assoc (2003).* oct 2004;44(5):594-603.
27. Macknin ML, Piedmonte M, Calendine C, Janosky J, Wald E. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold in children: a randomized controlled trial. *JAMA.* 24 juin 1998;279(24):1962-7.
28. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 30 avr 2015 [cité 16 avr 2020];2015(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6457799/>
29. Velthuis AJW te, Worm SHE van den, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, Hemert MJ van. Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathogens [Internet].* nov 2010 [cité 16 avr 2020];6(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2973827/>
30. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *Journal of Medical Virology.* 2020;92(5):479-90.
31. 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 avr 2020];9(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4182877/>
32. Carlucci P, Ahuja T, Petrilli CM, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv.* 8 mai 2020;2020.05.02.20080036.