

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELM

**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA
TERRE ET DE L'UNIVERS**

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Biochimie Appliquée

Thème : Intérêt des vitamines et des oligoéléments dans le traitement de la COVID-19

Présenté par : Abbase Asma

Bouchaib Hana

Derabla Dounya

Toulgui Lina Inchirah

Devant le jury composé de :

Président : Dr. Ahmed HEMICI

Maitre de conférences Classe A

Examinatrice : Dr Rym MERABET

Maitre Assistante Classe B

Encadrant : Dr Asma BRAIK SERIDI

Maitre de conférences Classe B

Juin 2022

Remerciements

Nous remercions avant tout Dieu le Tout Puissant, qui nous a donné la santé, la patience et la volonté pour réaliser ce travail.

*Nous exprimons nos plus vifs remerciements à **Mme BRAIK. A**, pour son encadrement scientifique, sa disponibilité, et ses conseils. Merci de nous avoir guidé avec patience pour mener à bon terme ce travail de recherche.*

*Nous adressons nos sincères remerciements aux membres du jury, le Président **Mr HAMICI. A** et l'examinatrice, **Mme MERABET. R** qui nous ont fait l'honneur d'évaluer notre mémoire.*

Résumé

Identifié en 2019, le coronavirus SARS-CoV-2 a causé une pandémie de maladie respiratoire appelée COVID-19 sur laquelle aucun traitement efficace et spécifique n'a été trouvé. L'utilisation des micronutriments a fait l'objet de nombreuses études prouvant leur effet anti-inflammatoire contre la COVID-19. L'objectif de cette étude est de réaliser une revue bibliographique de type narratif dans laquelle sont analysées des articles sur le rôle des vitamines et des oligo-éléments, dans la prévention et le traitement du COVID-19. Cette lecture analytique des articles a été effectuée en consultant PubMed de Medline, utilisant les termes MeSH "COVID-19 et micronutriments" réunis dans une équation de recherche appropriée. Un total de 360 articles est obtenu. Ces articles sont répartis en 181 articles de revue narrative, 28 articles de revue systématique et méta-analyse et seulement 3 articles d'étude *in silico* ont été trouvés ainsi qu'une seule étude *in vivo*. 79 articles d'études cliniques ont prouvé l'efficacité des vitamines et oligo-éléments pour le traitement des patients atteints de COVID-19. Un statut optimal en micronutriments semble être capable de renforcer efficacement le système immunitaire pendant l'infection par la COVID-19.

Mots-clés : COVID-19, SARS-CoV-2, Micronutriments, Vitamines, Oligoéléments, PubMed.

Abstract

Identified in 2019, the SARS-CoV-2 coronavirus caused a pandemic of respiratory disease, called COVID-19, for which no effective and specific treatment has been found. The use of micronutrients has been the subject of many studies proving their anti-inflammatory effect against COVID-19. The aim of this study is to carry out a narrative-type bibliographic review in which articles on the role of vitamins and trace elements in the prevention and treatment of COVID-19 are analyzed. This analytical reviewing of articles was performed by searching on Medline's PubMed, using the MeSH terms "COVID-19" and "micronutrients" put together in an appropriate search equation. A total of 360 articles are obtained. These articles are categorized into 181 narrative review articles, 28 systematic review and meta-analysis articles. Only 3 *in silico* study articles and one *in vivo* study were found. 79 articles of clinical studies have proven the effectiveness of vitamins and trace elements for the treatment of patients with COVID-19. Optimal micronutrient status appears to be able to effectively support the immune system during COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Micronutrients, Vitamins, Trace elements, PubMed.

ملخص

تم تحديد فيروس كورونا SARS-CoV-2 في عام 2019 على أنه يسبب مرضًا تنفسيًا وبائيًا يسمى COVID-19 ولم يتم العثور على علاج محدد وفعال له. كان استخدام المغذيات الدقيقة موضوع العديد من الدراسات التي أثبتت تأثيرها المضاد للالتهابات ضد COVID-19. الهدف من هذه الدراسة هو إجراء مراجعة ببليوغرافية من النوع السردي حيث تم فيها تحليل العديد من مقالات حول دور الفيتامينات والعناصر النزرة في الوقاية من COVID-19 وعلاجه. تم إجراء هذه الدراسة التحليلية من خلال استشارة PubMed من Medline، باستخدام مصطلحات MeSH (COVID-19, micronutrients). إذ تم الحصول على إجمالي 360 مقالة مقسمة إلى 181 مقالة ذات مراجعة سردية، و28 مقالة ذات مراجعة منهجية Méta-analyse. كما تم العثور على 3 مقالات حول دراسة *in Silico* ودراسة واحدة *in Vivo* إضافة على ذلك أثبتت 79 مقالة من دراسة سريرية فعالية الفيتامينات والمغذيات الدقيقة في علاج مرضى COVID-19. وعليه نستنتج حالة المغذيات الدقيقة المثلى فعالة في تعزيز جهاز المناعة أثناء الإصابة بعدوى COVID-19.

الكلمات المفتاحية: ; COVID-19 ; SARS-CoV-2 ; Micronutrients ; Vitamins ; Trace elements ;

PubMed.

Liste des figures

Figure 1: Schéma statistique sur la COVID-19	3
Figure 2: Origine du SARS- CoV-2 et voie de transmission potentielles à l'homme	4
Figure 3: Schéma de la structure du SARS-CoV-2.	5
Figure 4: Structure du génome de SARS-CoV, MERS-CoV et ,SARS –CoV-2	6
Figure 5: Entée et répllication du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte	9
Figure 6 : Représentation schématique des différentes méthodes d'analyse disponibles pour la détection du SARS-CoV-2.....	15
Figure 7: Structure chimique de la vitamine A	22
Figure 8: Structure chimique de la vitamine D	23
Figure 9: Structure chimique de la vitamine E.....	23
Figure 10: Structure chimique de la vitamine K	24
Figure 11: Structure chimique de la vitamine B1	25
Figure 12: structure chimique de la vitamine B2	25
Figure 13: Structure chimique de la vitamine B5	26
Figure 14: Structure chimique de la vitamine B6.....	26
Figure 15: Structure chimique de la vitamine B7.....	27
Figure 16: Structure chimique de la vitamine B9.....	27
Figure 17: Structure chimique de la vitamine B12.....	28
Figure 18: Structure chimique de la vitamine C.....	29
Figure 19: Stratégie adoptée pour l'analyse de littérature.....	39
Figure 20: Répartition chronologique des études sur la COVID-19.	41
Figure 21: Répartition chronologique des études sur les micronutriments et COVID-19.	41

Liste des tableaux

Tableau 1 : Vitamines hydrosolubles et liposolubles	21
Tableau 2: Répartition des types d'article scientifique sur COVID-19	40
Tableau 3: Répartition des types d'article scientifique sur la COVID-19	42
Tableau 4: Répartition des articles d'études cliniques selon le sujet traité	466
Tableau 5: Répartition des articles selon le type d'étude clinique.	477

Liste des abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique

ACE2: Angiotensine Converting Enzyme 2 (Enzyme de Conversion d'Angiotensine 2)

ARN-dépendant : Acide Ribonucléique dépendant

ARN: Acide Ribonucléique

ARN-polymérase: Acide Ribonucléique polymérase

ARN viral: Acide Ribonucléique viral

CDC: Center for Disease Control (Centre épidémiologique)

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

CRP: C-reactive protein

CT: Computed Tomography. (Tomographie numérique)

DMP: Disease Management Programs

D614G: Asp. (D) 614 Gly(G)

E: Protéine d'Enveloppe

E484K: Lysine (K) a remplacé un acide glutamique (E) comme 484^e acide aminé de la protéine S.

FDA: Food and Drug Administration

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

GCSF: Granulocyte-colony stimulation factor

HE: Hémagglutinine-estérase

HIV/SIDA: Human Immunodeficiency Virus. Dénomination internationale du virus du sida

IL6: Interleukine

IMC: Indice de masse corporelle

LCR: Liquide Céphalo-rachidien claire de couleur jaune

M: Protéine de Membrane

MERS: Middle East Respiratory Syndrome (Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient)

N: Nucléocapside

NAT: Les tests d'acide nucléique

NF- κ B: Nucléaire factor kappa

N501Y: Position du 501^e acide aminé de la protéine S, une tyrosine (Y) a remplacé une asparagine (N)

OMS: Organisation Mondiale de Santé

PCR: Polymérase Chain Réaction

RT: Reverse Transcription

S: Protéine de pointe (protéine Spike)

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SDRA: Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

S1: Contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire

S2: Essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire

TDM: Modensitométrie

TMPRSS2: Protéase transmembranaire, sérine 2

TNS: Trigeminal Nerver Stimulation

UK: United Kingdom (Royaume-Uni)

VBM: Variante surveillée

VOC: Variant Of Concern (Variant préoccupant)

VRS: Volumes Related Search

WHO: World Health Organization

Sommaire

Remerciements

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

Chapitre I : COVID-19 : Biologie et physiopathologie

1. Épidémiologie du COVID-19 3

2. Virus SARS-CoV-2 4

2.1. Origine et évolution du SARS-CoV-2 4

2.2. Structure du SARS-CoV-2 5

2.3. Génome du SARS-CoV-2 5

2.4. Variant du SARS-CoV-2 6

2.4.1 Variant alpha 7

2.4.2 Variant bêta 7

2.4.3 Variant gama 7

2.4.4 Variant delta 7

2.4.5 Variant omicron 8

2.5. Cycle viral SARS-CoV-2 8

2.5.1. Pénétration du virus dans la cellule hôte 8

2.5.2. Cycle de réplication du virus 9

2.6. Voie des transmissions du SARS-CoV-2 10

2.6.1. Gouttelettes 10

2.6.2. Autres voies de transmission.....	10
3. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).....	10
3.1. Symptômes de la COVID-19.....	11
3.2. Organes cibles.....	11
3.2.1. Lésions pulmonaires.....	11
3.2.2. Lésions du tube digestif.....	12
3.2.3. Lésions hépatiques.....	12
3.2.4. Lésions neurologiques.....	12
3.2.5. Lésions rénales.....	12
3.2.6. Atteintes cardiologiques.....	13
3.2.7. Atteintes endothéliales.....	13
3.2.8. Dérèglement du statut glycémique.....	13
3.2.9. Atteintes diverses.....	13
3.3. Diagnostic.....	14
3.3.1. Tomodensitométrie.....	14
3.3.2. Tests d'amplification de l'acide nucléique.....	14
3.3.3. Tests de détection d'anticorps.....	15
3.4. Modes de prévention.....	15
3.5. Traitement.....	16
3.5.1. Médicaments antiviraux.....	16
3.5.2. Anticorps monoclonaux.....	17
3.5.3. La dexaméthasone.....	17
3.5.4. Thérapie par le plasma sanguin des convalescents.....	17
3.5.5. Vaccins de COVID-19.....	17
3.5.6. Médecines traditionnelles.....	18

Chapitre II : Vitamines et oligo-éléments

1. Vitamines	19
1.1. Définition.....	19
1.2. Site d'absorption.....	19
1.3. Nomenclature et classification.....	20
1.4. Vitamines liposolubles	21
1.4.1. Vitamine A.....	22
1.4.2. Vitamine D.....	22
1.4.3. Vitamine E.....	23
1.4.4. Vitamine K.....	24
1.5. Vitamine hydrosolubles.....	24
1.5.1. Vitamines groupe B.....	24
1.5.1.1 Thiamine (vitamine B1).....	25
1.5.1.2 Riboflavine (vitamine B2).....	25
1.5.1.3 Vitamine B5.....	26
1.5.1.4 Vitamine B6.....	26
1.5.1.5 Biotine (vitamine B7).....	27
1.5.1.6 Acide folique (vitamine B9).....	27
1.5.1.7 Cobalamine (Vitamine B12).....	28
1.5.2. Vitamine C.....	28
1.6. Vitamines comme booster de l'immunité.....	29
2. Oligoéléments.....	29
2.1. Origine des oligoéléments	30
2.2. Site d'absorption.....	30
2.3. Classification	31
2.3.1. Oligo-éléments essentiels à risque de déficience chez l'homme.....	31

2.3.1.1. Iode.....	31
2.3.1.2. Fer.....	31
2.3.1.3. Zinc.....	32
2.3.1.4. Cuivre.....	33
2.3.1.5. Sélénium.....	33
2.3.2 Oligo-éléments essentiels à faible risque de carence (non prouvée chez l'homme).....	34
2.3.2.1. Manganèse.....	34
2.3.2.2. Silicium.....	35
2.3.2.3. Nickel.....	35
2.3.2.4. Cobalt.....	36
3. COVID-19 et oligoéléments.....	36

Partie : Analyse critique des articles scientifiques

Méthodologie du travail	38
Résultats et discussion.....	40
1. Résultat des études de méta-analyse et de revue systématiques	42
2. Résultat d'études revues narrative.....	43
3. Résultat des études in silico	444
4. Résultat des études infodémiologiques	455
5. Résultat des études in vivo	45
6. Résultat des études Clinique	466
6.1. Essais Cliniques.....	477
6.2. Études cohortes.....	488
6.3. Étude cas-témoins.....	499
6.4. Rapports de cas.....	50

7. Mécanisme des vitamines et les oligo-éléments contre la COVID-19.....	50
8. Toxicité des vitamines et Oligo-éléments	522
Conclusion.....	533
Références Bibliographiques.....	544

Introduction

Introduction

En décembre 2019, de nombreux cas de pneumonie atypique d'étiologie inconnue ont été signalés dans certains des hôpitaux locaux de la ville de Wuhan en Chine (**Hantz, 2020**). Les premières recherches ont permis d'identifier que l'agent pathogène était un nouveau coronavirus (COV) et nommé 2019-nCoV par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La maladie s'est répandue dans le monde entier en très peu de temps et a dépassé les cent mille cas de COVID-19 dans le monde en deux mois. Puis, la COVID-19 a été déclaré pandémie par l'OMS le 11 mars 2020 (**Hantz, 2020**).

Le monde a observé une pandémie mondiale dévastatrice du COVID-19. Selon le Worldometer en 2022, plus de 531 millions de cas ont été enregistrés, 6 millions de décès et une augmentation rapide du nombre quotidien de personnes infectées (**Worldometer, 2022**).

Le SARS-CoV-2 entraîne une maladie appelée officiellement COVID-19. Elle se caractérise par un large spectre de symptômes non précisés, tels que la fièvre, toux sèche, dyspnée, maux de gorge, maux de tête, vertiges, faiblesse généralisée, vomissements et diarrhée (**Shakoor et al., 2021**). Cependant les personnes infectées et asymptomatiques ne peuvent être reconnues que si elles sont testées par technique de RT-PCR ou autres tests de laboratoire (**Malabadi et al., 2021**).

Etant un virus à ARN, les mutations du SARS-CoV-2 sont habituelles et peuvent engendrer des variants d'intérêt tel que les variants Alpha, Bêta, Gamma, Delta ou encore Omicron, en fin Novembre 2021. Ces mutations peuvent avoir un impact sur la contagiosité, l'efficacité des vaccins, la sévérité de la maladie ou encore le diagnostic virologique (**Xu et al., 2020**).

Les données épidémiologiques du COVID-19 montrent que le taux d'épidémie est souvent plus grave chez les personnes âgées de plus de 60 ans ou qui présentent des problèmes de santé tels que des maladies pulmonaires ou cardiaques, ou le diabète (**Yuki et al., 2020**).

A ce jour, Aucun traitement n'a été approuvé pour la COVID-19, mais les stratégies de prévention telles que la distanciation sociale, l'hygiène publique et le port de masques faciaux sont les meilleures approches pour réduire la propagation. Par ailleurs, deux stratégies importantes dans la lutte contre l'infection au COVID-19 sont suivie, il s'agit de

l'alimentation adéquate et l'activation du système immunitaire pour combattre la maladie **(Derbyshire and Delange, 2020)**.

En effet, plusieurs vitamines et oligo-éléments peuvent jouer des fonctions critiques dans le renforcement du système immunitaire et la diminution des infections. C'est le cas du Zinc et du Sélénium, ces oligoéléments ont un rôle dans la modulation de l'immunité antivirale et antibactérienne et dans la régulation de la réponse inflammatoire **(Pecoraro et al., 2021)**. D'autre part, la prise des vitamines telles que la vitamine D et C ont prouvé leur efficacité dans le traitement du SARS-CoV-2, grâce à leur potentiel antioxydant, antiviral et anti-inflammatoire, et à leur capacité à déclencher la réponse immunitaire **(Milani et al., 2021)**.

Dans ce contexte, notre étude vise à réaliser une revue bibliographique de type narratif dans laquelle sont examinés des articles portant sur l'intérêt des vitamines et des oligoéléments dans le traitement de la COVID-19.

Notre thème est traité en deux parties. La première partie comporte deux chapitres consacrés à la COVID-19 et aux Vitamines et oligo-éléments. La deuxième partie est la partie analytique où seront exposés les résultats de notre analyse des articles ayant comme sujet la relation entre COVID-19 et vitamines/oligoélément.

Partie théorique

Chapitre 1

COVID-19 : Biologie et physiopathologie

1. Épidémiologie du COVID-19

Depuis le premier diagnostic confirmé de SARS-CoV-2 en Chine, plus de personnes ont été touchées, dont plus de vies ont été réclamées (**Worldometer, 2022**).

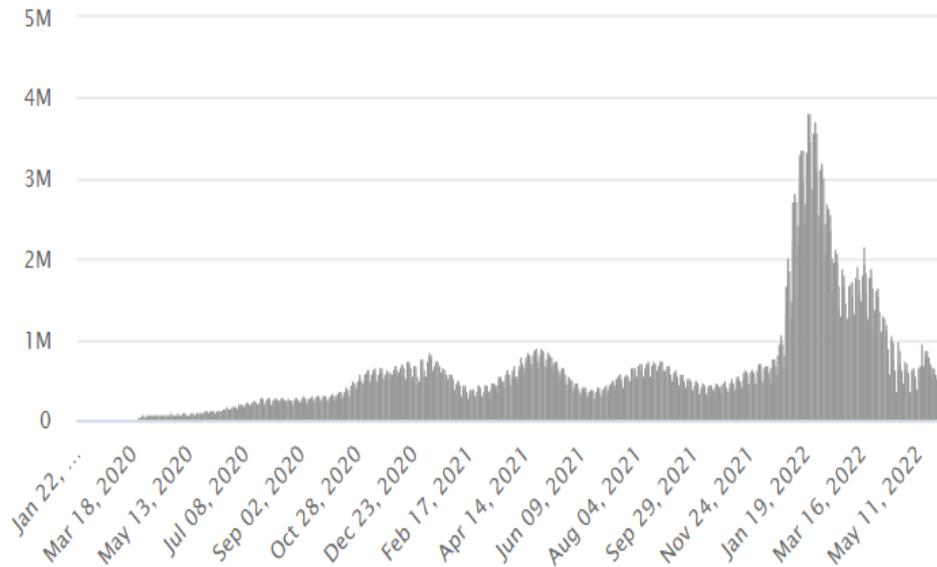


Figure 1: Schéma statistique sur la COVID-19 (**Worldometer, 2022**).

Bien que plus de personnes aient vaincu la COVID-19 et se soient rétablies de la maladie, la bataille entre le SARS-CoV-2 et les humains se poursuit (**Rehman et al., 2021**).

A l'échelle mondial, les régions où le nombre de cas déclarés est le plus élevé, sont par ordre décroissant : Amérique (160650144), Amérique du sud (58,136,850), Amérique du nord (102,513,294) Europe (197,183,372), Asie (157,646,888), Afrique (12,180,787), (**Worldometer, 2022**).

Les pays où le nombre de décès déclarés est le plus élevé, sont par ordre décroissant : États-Unis d'Amérique (86,782,404), Brésil (31,266,163), Inde (43,190,282), Mexique (5,797,427), Pérou (3,586,242), Fédération de Russie (18,362,105), Royaume-Uni (22,349,183), Italie (17,543,136), France (29,659,417), Colombie (6,109,105), Allemagne (26,610,333), Argentine (9,276,618) (**Worldometer, 2022**).

2. Virus SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin positif (ARN Sb+) appartenant à l'ordre des Nidovirales, famille des Coronaviridae et sous-famille des Orthocoronavirinae (Cui *et al.*, 2019). Il est enveloppé d'une paroi qui lui donne l'allure d'une couronne quand il est vu au microscope d'où le nom de coronavirus. (Caumes, 2020).

2.1. Origine et évolution du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est regroupé dans la lignée B des bêta-coronavirus, au même titre que le SARS-CoV. Le SARS-CoV et le SARS-CoV-2 partagent 79% de l'identité génomique, permettant des caractéristiques structurales, génétiques et pathogènes similaires. Malgré de nombreuses connaissances sur les origines du SARS-CoV-2, l'OMS a lancé une enquête sur le SARS-CoV-2 pour éviter toute spéculation impartiale selon laquelle le SARS-CoV-2 a été développé en laboratoire. Bien qu'il existe de nombreuses lacunes dans les connaissances sur l'influence du site de décalage de cadre ribosomique sur l'origine du SARS-CoV-2, certaines études ont proposé une explication plausible. Ont suggéré que le SARS-CoV-2 provenait très probablement d'un ancêtre du coronavirus naturellement semblable au SARS des chauves-souris qui pourrait infecter les humains directement ou par l'intermédiaire d'hôtes zoonotiques intermédiaires (Souza *et al.*, 2022) (Figure 2).

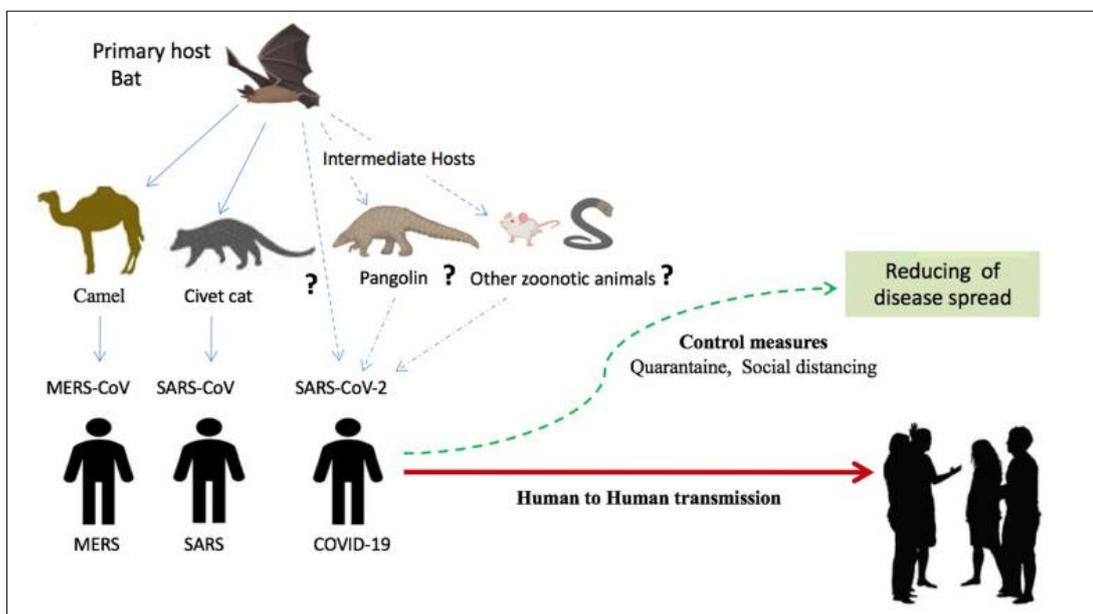


Figure 2: Origine du SARS- CoV-2 et voie de transmission potentielles à l'homme (Tizaoui *et al.*, 2020).

2.2. Structure du SARS-CoV-2

Le coronavirus a une enveloppe, les particules sont rondes ou ovales, souvent pléomorphes, avec un diamètre de 50 à 200 nm .La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par cette enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface : la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine- estérase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) (**Figure 3**). La protéine S en forme de bâtonnet est la protéine qui lie le virus au récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 représenté par l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2(ACE2 ou Angiotensine –Converting Enzyme 2), et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire(**Bonny et al., 2020**).

Les coronavirus sont sensibles à la chaleur et peuvent être tués à 56 °C pendant 30 min 4 de 10. De plus, l'éther, l'éthanol à 75 %, le désinfectant chloré, l'acide per acétique et le chloroforme peuvent inactiver efficacement le virus(**Khan et al., 2020**).

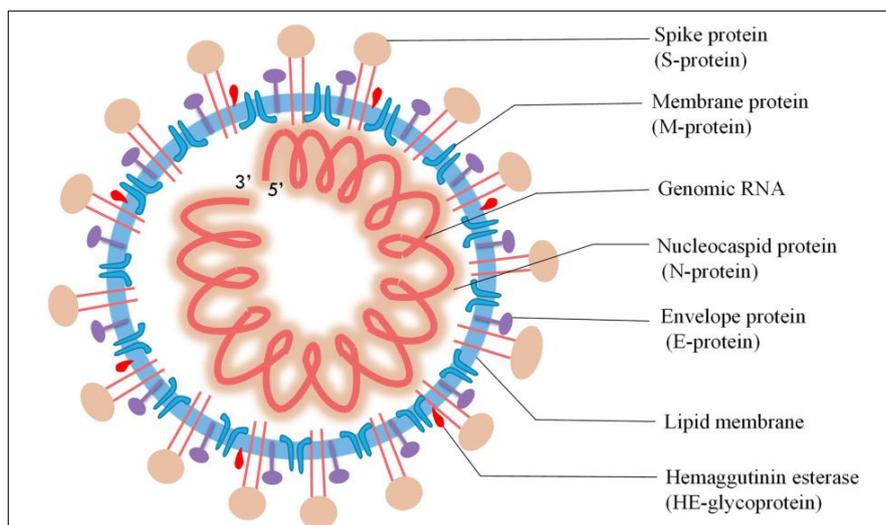


Figure 3: Schéma de la structure du SARS-CoV-2 (**Jalandra et al., 2020**).

2.3. Génome du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb. Les 2/3 du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé d'orf1a et

orf1b) qui sera traduit en 2 poly protéines, par la suite clivées en 16 protéines non structurales indispensables à la réplication virale. Le 1/3 restant du génome code essentiellement pour les protéines de structure du virus (S, HE, M, E) ainsi que la protéine de capsid (N) (Bonny *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 est différent du MERS-CoV zoonotique et du SARS-CoV et devient le septième coronavirus infecté l'homme (Sun *et al.*, 2020). L'analyse phylogénétique des coronavirus basée sur le génome complètes séquences montrent que le SARS-CoV-2 a la plus petite distance génétique du coronavirus de chauve-souris, mais seulement environs 45 % à 90 % de similarité avec le SARS-CoV et une similarité inférieure de 20 % à 60 % avec le MERS-CoV.

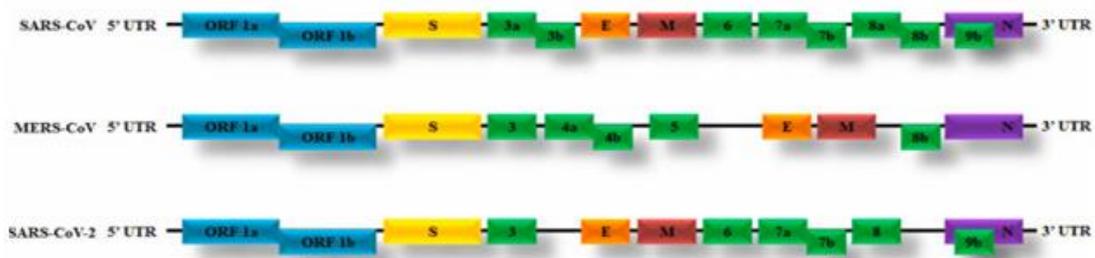


Figure 4: Structure du génome de SARS-CoV, MERS-CoV et ,SARS –CoV-2 (Ganesh *et al.*, 2021).

Le génome comprend la région 5 'non traduite (5'-UTR), le cadre de lecture ouvert (ORF) 1a / b Blue box codant pour les protéines non structurales (NSP) pour la réplication, les protéines structurales dont enveloppe (boîte jaune) de la pointe (boîte orange) , protéines membranaires (boîte marron) et nucléocapsides (boîte violette) protéase accessoires (boîtes green) telles que ORF 3 ,3a,3b,4a,4b , 5,6,7a,7b,8,8a,8b et 9bandes le 3'

2.4. Variant du SARS-CoV-2

Selon les caractéristiques de stéréotype et génome, la sous-famille des coronavirus est divisée en quatre genres : α , β , γ et δ . Six types de coronavirus sont connus pour infecter les humains, dont 229E et NL63 du genre α , OC43, HKU1, coronavirus associé au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS -CoV) et sévère coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu (SARS-CoV) de genre β . Le coronavirus isolé des voies respiratoires inférieures de patients atteints de pneumonie non identifiée à Wuhan est un nouveau type de coronavirus (SARS-COV-2) appartenant au genre β , et au sous-genre sabre (Souza *et al.*, 2022).

2.4.1 Variant alpha

En décembre 2020, une variante qui s'est propagée rapidement et a augmenté le risque de décès a été détectée au Royaume-Uni (UK). La variante dérivée du clade SARS-CoV-2 20B a été confirmée comme B.1.1.7, maintenant connue sous le nom de variante Alpha. Au stade précoce de l'enquête, une transmissibilité accrue allant jusqu'à 71 % par rapport aux souches de SARS-CoV-2 circulant précédemment a été estimée. Il a été démontré que la variante Alpha peut se multiplier et excréter plus efficacement dans la cavité nasale que d'autres variantes, même à de faibles charges virales et une courte durée d'exposition (**Souza et al., 2022**).

2.4.2 Variant bêta

La variante bêta a été initialement classée comme un nouveau groupe monophylétique (501Y.V2), remplaçant les trois principales lignées sud-africaines (B.1.1.54, B.1.1.56 et C.1) qui circulaient lors de la première vague épidémique. La transmissibilité élevée et la durée d'infection accrue expliquent pourquoi la variante bêta devenue prédominante (**Souza et al., 2022**).

2.4.3 Variant gama

Depuis que le SARS-CoV-2 est devenu pandémique, il a évolué génétiquement, conduisant à différentes variantes avec différents profils génétiques, et donc différents degrés de gravité. Le séquençage génomique d'échantillons viraux a été fondamental pour détecter les nouvelles variantes du SARS-CoV-2 (**Souza et al., 2022**).

Le nom de variante Gama, a été détecté dans environ 42 % des séquences génomiques analysées dans des échantillons de Manaus en décembre 2020 et présentait des mutations importantes avec une signification biologique. La variante Gamma a également été identifiée en janvier 2021 chez des voyageurs brésiliens dans les aéroports japonais (**Hirotsu and Omata, 2021**). Le variant Gama révèle un fort taux d'infection, estimé 2,6 fois plus infectieux (**Souza et al., 2022**).

2.4.4 Variant delta

Signalé pour la première fois en Inde, fin décembre 2020, le variant Delta CoV à double mutation est connue sous le nom de B.1.617.2. Il est 40% plus transmissible que la

variante Alpha et deux fois plus transmissible que la souche d'origine de SARS-CoV-2, entraînant de nouveaux confinements ACE2 (Moona *et al.*, 2021).

Le variant Delta a une transmissibilité élevée et une évasion du système immunitaire, en plus d'être moins sensible aux anticorps neutralisants. Des mutations de la protéine S peuvent avoir amélioré sa capacité à se lier au récepteur ACE2 (Sheikh *et al.*, 2021).

2.4.5 Variant omicron

Le 24 novembre 2021, une nouvelle variante a été identifiée en Afrique du Sud, la variante B.1.1.529, désignée plus tard sous le nom d'Omicron par l'OMS. Le variant Omicron est fortement muté, avec plus de 50 mutations (30 mutations dans la seule protéine S). Les premiers résultats montrent que ce variant présente de nombreuses mutations par rapport aux variant Alpha et Delta, liées à l'augmentation brutale de la transmission, de l'infectiosité et de la fuite du système immunitaire (Callaway, 2021).

2.5. Cycle viral SARS-CoV-2

2.5.1. Pénétration du virus dans la cellule hôte

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 : une métalloprotéine dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1 pour rentrer dans la cellule hôte (Figure 5).

Bien étudiée chez le SARS-COV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembranaire protéase serine 2) (Hoffmann *et al.*, 2020).

Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (Wölfel *et al.*, 2020). De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2 (Bonny *et al.*, 2020).

2.5.2. Cycle de réplication du virus

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux poly protéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication (**de Wilde *et al.*, 2017**). Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (**de Wit *et al.*, 2016**).

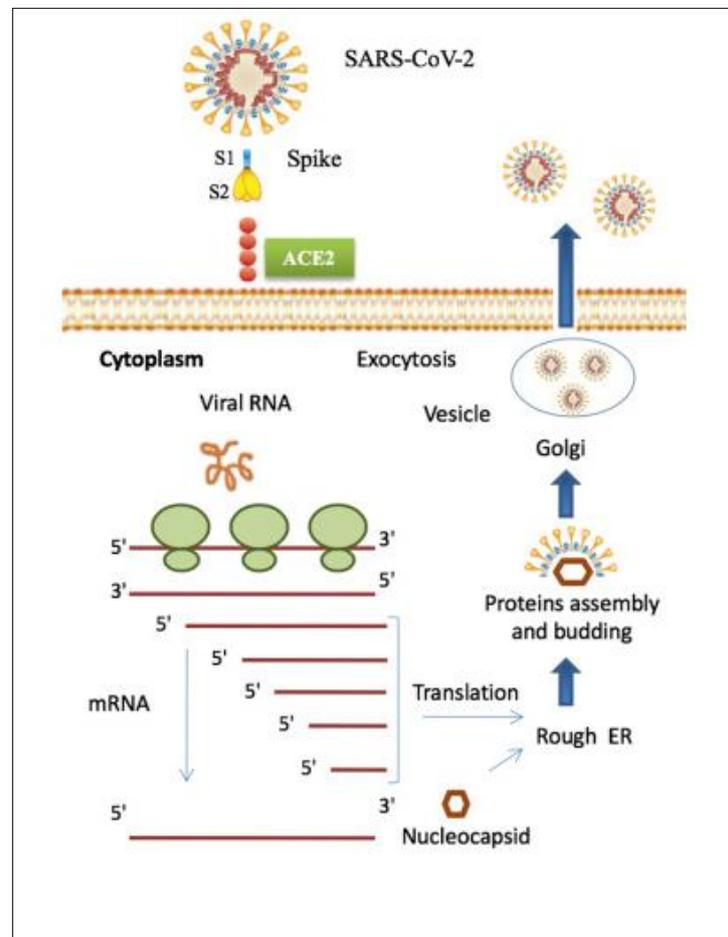


Figure 5: Entée et réplication du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte (**Tizaoui *et al.*, 2020**).

2.6. Voie des transmissions du SARS-CoV-2

2.6.1. Gouttelettes

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte) (**van Doremalen et al., 2020**).

Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes (**van Doremalen et al., 2020**).

2.6.2. Autres voies de transmission

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles (**Wölfel et al., 2020**) et le sang des patients infectés. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains (**Lamers et al., 2020**). Il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés (**Dong et al., 2020**). Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (**Bonny et al., 2020**).

3. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). La période d'incubation médiane du SARS-CoV-2 est d'environ 5 jours (allant de 2 à 14 jours), et les personnes qui développent des symptômes le font dans les 12 jours suivant l'infection (allant de 8 à 16 jours) (**Lauer et al., 2020**).

Une partie importante de la transmission du virus de personne à personne peut se produire avant que les personnes infectées ne développent des symptômes (**He et al., 2020**). Une fraction des personnes infectées ne développent jamais de symptômes

(asymptomatiques) mais peuvent contribuer de manière substantielle à la transmission de la maladie (**R. Li *et al.*, 2020**).

La période de récupération pour les cas bénins de COVID-19 est d'environ 2 semaines et celle pour les cas graves est d'environ 6 semaines. Dans les cas les plus graves, le délai entre l'apparition des symptômes et le décès varie entre 2 et 8 semaines (**Weissleder *et al.*, 2020**).

3.1. Symptômes de la COVID-19

De nombreux symptômes de la COVID-19 ont été décrits à ce jour. Parmi les plus fréquents, on relève : une fièvre (dans environ 50% des formes non sévères et 85% des formes sévères) une toux sèche (dans environ 30% et 60%) ; une fatigue (environ 40%) ; des expectorations (environ 30%) ; une dyspnée (dans 20 à 40%) ; et des myalgies (environ 40–50% et 20–30%). Les céphalées semblent plus fréquentes chez les patients ayant une forme peu grave ne nécessitant pas d'oxygénothérapie (environ 55% des cas contre 10 % chez les patients hospitalisés) (**Kumar *et al.*, 2020**).

L'anosmie et l'agueusie, bien que non spécifiques de la COVID-19, sont retrouvées dans 50% et 40% des cas environ. Les troubles de l'odorat et du goût sans anosmie ou agueusie totale seraient encore plus fréquents – de l'ordre de 85% des patients –, toucheraient plus les femmes que les hommes, et pourraient être le symptôme inaugural dans environ 15% des cas (**Lechien *et al.*, 2020**).

Plus rarement, ont été rapportés: des douleurs thoraciques (dans environ 15% des cas), des maux de gorge (15%), des diarrhées (7,5%), une congestion nasale ou une rhinorrhée (7%), des nausées et/ou vomissements (5%), des douleurs abdominales (5%), et une hémoptysie (moins de 2%) (**Kumar *et al.*, 2020**).

3.2. Organes cibles

3.2.1. Lésions pulmonaires

Le SARS-CoV-2, principalement transmis *via* les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocystoses qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable, pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (**Jin Y. *et al.* 2020**). L'analyse histologique des poumons infectés montraient des

inclusions virales, des infiltrats interstitiels à prédominance lymphocytaire, des lésions d'œdème pulmonaire évocatrices de SDR. Ainsi que des thromboses s'apparentant le plus souvent à une micro angiopathie thrombotique (Bonny *et al.*, 2020).

3.2.2. Lésions du tube digestif

Les récepteurs ACE2 sont fortement exprimés dans le tube digestif. Le virus est détecté plus longuement dans les selles. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecter les entérocytes humains (Lamers *et al.*, 2020).

3.2.3. Lésions hépatiques

L'infection des hépatocytes par le SARS-CoV-1 avait été démontrée par RT-PCR, mais les particules virales et le génome viral n'étaient pas détectés par immunohistochimie et microscopie électronique (Guo *et al.*, 2008). Dans le cas du SARS-CoV-2, les données histologiques montraient des foies de grande taille, œdématisés et infiltrés par des cellules inflammatoires, mais aucune inclusion virale n'a été rapportée (H. Li *et al.*, 2020).

3.2.4. Lésions neurologiques

L'ACE2 est faiblement exprimé dans le tissu cérébral, mais les particules virales de SARS-CoV-1 avaient été détectées dans l'encéphale de patients décédés du SARS, et localisées particulièrement dans le tronc cérébral (Y. Li *et al.*, 2020), l'hypothalamus et le cortex. Ceci suggère l'existence de récepteurs cellulaires autres qu'ACE2. Pour certains auteurs, le récepteur nicotinique à l'acétylcholine pourrait être impliqué dans la neuro-invasion, expliquant la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques, mais cette hypothèse reste à démontrer.

Il est proposé que la lésion neurologique éventuelle du SARS-CoV-2 puisse être responsable de l'anosmie/agueusie, d'une atteinte neuromusculaire qui diminuerait l'efficacité de la toux, ainsi que d'une atteinte du centre respiratoire médullaire qui expliquerait l'absence de respiration (Bonny *et al.*, 2020).

3.2.5. Lésions rénales

ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et, dans une moindre mesure, par le glomérule (Mizuri, 2015). Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée et

constitue un facteur de risque indépendant de mortalité (**Cheng et al., 2020**). Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients) (**Bonny et al., 2020**).

3.2.6. Atteintes cardiologiques

ACE2 est exprimé par les cellules myocardiques et plusieurs cas de myocardites ont été rapportés comme cela avait été le cas lors de l'épidémie de MERS-CoV (**Aghagoli et al., 2020**).

Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des patients atteints de COVID-19 et une l'atteinte myocardique, définie par une élévation de la troponinémie supérieure à 0,028 ng/ml, concernerait environ 17 % des patients hospitalisés (**Shi et al., 2020**). En dépit de cette forte prévalence d'évènement cardio-vasculaire, aucune donnée autopsique ne soutient à ce jour le rôle direct du virus, puisqu'aucune trace d'ARN n'a pu être isolée sur les biopsies cardiaques réalisées chez des patients en Chine et aux USA (**Fox et al., 2020**).

3.2.7. Atteintes endothéliales

Les cellules endothéliales expriment ACE2 et une étude histologique portant sur trois patients retrouvait des lésions d'endophlébite dans plusieurs organes (poumon, cœur, rein, foie, intestin grêle) avec la présence d'inclusions virales dans les cellules endothéliales. (**Varga et al., 2020**). Ceci suggère que les atteintes d'organes observées dans la COVID-19 peuvent être liées à des lésions vasculaires.

3.2.8. Dérèglement du statut glycémique

L'hyperglycémie était un facteur indépendant prédictif de morbi-mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-1, qui révélaient un diabète préexistant ou non... Celle-ci était justifiée par la présence d'ACE2 dans les îlots pancréatiques et la démonstration de la présence du virus dans le pancréas en immunohistochimie et en hybridation *in situ*. Toutefois, il n'avait jamais été montré d'inclusion virale pancréatique en anatomopathologie (**Yang et al., 2010**).

3.2.9. Atteintes diverses

Les manifestations cutanées décrites dans la COVID-19 sont inflammatoires (érythèmes, vésicules, urticaire) mais aussi vasculaires (macules violacées, livedo, purpura,

engelures, Angiome). Elles pourraient être secondaires à la réponse inflammatoire dérégulée comme à l'état d'hypercoagulabilité. La présence de virus dans lésions cutanées n'a toutefois pas été démontrée (**Bouaziz et al., 2020**).

La présence de SARS-CoV-2 a été détectée dans des prélèvements de larmes. Les manifestations oculaires étaient essentiellement de type inflammatoire (conjonctivites, kératites) mais des atteintes oculaires vasculaires semblent possibles.

La COVID-19 est donc une maladie complexe, qui fait intervenir des phases virale, inflammatoire et thrombotique (**Bonny et al., 2020**).

3.3. Diagnostic

La COVID-19 est généralement diagnostiquée sur la base des caractéristiques épidémiologiques, des symptômes cliniques et des tests de diagnostic en laboratoire.

3.3.1. Tomodensitométrie

La TDM thoracique est actuellement l'une des premières techniques de visualisation en direct pour détecter les maladies dues à la pneumonie. Cette technique est également utilisée pour le diagnostic du COVID-19 dans les hôpitaux. Toutefois, cette technique a ses contraintes. Par exemple, dans une étude rétrospective effectuée à Hong Kong sur 64 patients, la radiographie pulmonaire a démontré une sensibilité de 69 %, contre 91 % pour la RT-PCR. Parmi les cas positifs à la RT-PCR, 20% ne présentaient aucune anomalie pulmonaire à la radiographie pulmonaire (**Wong et al. 2019**).

Cependant, ces équivoques diagnostiques peuvent être efficacement évitées en utilisant une combinaison de techniques de CT thoracique et de RT-PCR. En ce qui concerne la surveillance de la progression du COVID-19 et de l'effet thérapeutique, l'imagerie par scanner thoracique peut également devenir un outil utile dans le cadre clinique (**Rai et al., 2021**).

3.3.2. Tests d'amplification de l'acide nucléique

Les tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) sont les tests les plus délicats et généralement les plus utilisés pour détecter les infections virales à leurs débuts, car la vascularisation est généralement observée au début de sa progression. Différents types de tests TAAN, tels que la PCR en temps réel par transcriptase inverse (RT-qPCR), le test

d'amplification iso thermique par boucles de transcription (Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification RT-LAMP), le séquençage à haut débit, ont été développés pour le diagnostic rapide et précis du COVID-19. Néanmoins, le TAAN requiert un ARN de haute qualité provenant du SARS-CoV-2 (Rai , 2021).

3.3.3. Tests de détection d'anticorps

Les tests d'anticorps sont des outils de valeur dans les études séro-épidémiologiques. Il a été démontré que les anticorps IgM, IgA et IgG contre le SARS-CoV-2 sont détectables dès 5 à 14 jours après l'apparition des symptômes et que la plupart sont positifs au 21e jour. Des faux positifs ont été signalés plus fréquemment avec les tests IgM et IgA en raison de leur faible spécificité. Il a été prouvé que la capacité de détection clinique de l'approche diagnostique augmente lorsque les tests ARN et les tests d'anticorps totaux sont associés, en particulier après la deuxième semaine de la maladie (Deeks *et al.*, 2020).

La figure suivante est un résumé sous forme de graphique qui illustre les différentes méthodes analytiques disponibles pour le diagnostic du COVID-19.

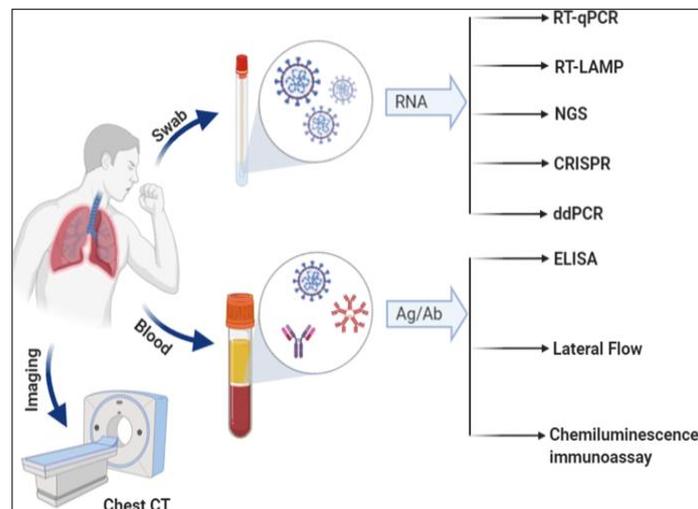


Figure 6 : Représentation schématique des différentes méthodes d'analyse disponibles pour la détection du SARS-CoV-2 (Rai , 2021).

3.4. Modes de prévention

Il est important de prévenir la propagation de la COVID-19, car il est très contagieux et dangereux pour certaines personnes comme celles dont le système immunitaire est défaillant et les personnes de plus de 60 ans. Selon l'OMS, les moyens de prévention efficaces pour ne pas contracter la COVID-19, mais aussi pour éviter sa propagation, sont :

- Respecter une distance de sécurité d'au moins un mètre avec les autres.
- Se laver fréquemment les mains avec de l'eau et du savon ou avec un désinfectant à base d'alcool.
- Eviter de toucher les yeux, le nez et la bouche.
- Couvrir la bouche et le nez avec le coude plié ou un mouchoir lorsque vous toussiez ou éternuez.
- Porter un masque médical.
- Eviter tout contact rapproché avec les autres.
- Ne pas assister aux réunions ou événements publics et évitez les espaces bondés.
- Nettoyer les surfaces de la maison, du travail ou du transport avec des produits de nettoyage le plus souvent possible. Cela peut aider à réduire les germes trouvés sur ces espaces.
- Rester à la maison est le meilleur mode de protection.
- S'isoler même si vous présentez des symptômes mineurs.
- Consulter un médecin en cas de fièvre, de toux ou de difficultés à respirer (**WHO, 2022**).

3.5. Traitement

Le traitement de la COVID-19 est déterminé par la gravité de l'infection. La plupart des personnes récupèrent du COVID-19 sans avoir besoin de soins médicaux. Les scientifiques essaient de produire de nouveaux médicaments et de mettre à l'épreuve certains médicaments existants pour voir s'ils sont capables de traiter la COVID-19. En même temps, il existe un certain nombre de choses qui peuvent apaiser les symptômes, à la fois chez soi et à l'hôpital (**Auwaerter et Casadevall , 2022**).

3.5.1. Médicaments antiviraux

Les médicaments à base d'antiviraux tels que Remdesivir sont disponibles pour traiter plusieurs maladies, comme la grippe. Les médicaments antiviraux ne tuent pas le virus mais limitent plutôt la production de tels virus dans les cellules hôtes. Les traitements antiviraux performants peuvent réduire la durée de la maladie et diminuer les risques de complications chez certaines personnes (**Auwaerter et Casadevall , 2022**).

3.5.2. Anticorps monoclonaux

De nombreuses études ont éclairé le rôle de l'anticorps monoclonal appelé tocilizumab dans la gestion des infections par le SARS-CoV-2. En juin 2021, la FDA a autorisé l'utilisation du tocilizumab pour le traitement des adultes et des enfants hospitalisés pour une infection grave au COVID-19. Cet actif biologique peut réduire l'inflammation et est admis par la FDA pour traiter les maladies auto-immunes, et notamment la polyarthrite rhumatoïde (**Auwaerter et Casadevall , 2022**).

3.5.3. La dexaméthasone

Les résultats de l'essai clinique RECOVERY indiquent que la dexaméthasone, un médicament stéroïdien, permet de réduire les décès chez les patients hospitalisés souffrant de la COVID-19. La dexaméthasone est un médicament utilisé depuis des dizaines d'années pour le traitement de l'inflammation causée par de multiples maladies, comme l'asthme, la maladie de Crohn et certains cancers(**Auwaerter et Casadevall , 2022**).

3.5.4. Thérapie par le plasma sanguin des convalescents

Si une personne est infectée et malade par un virus et qu'elle se remet ensuite (convalescence), c'est que son système immunitaire a bien produit des anticorps pour se défendre contre ce virus. Les médecins utilisent des sortes de thérapie par anticorps depuis plus de cent ans dans les traitements médicaux (**Auwaerter et Casadevall , 2022**).

3.5.5. Vaccins de COVID-19

Un vaccin efficace permet de protéger la personne qui le reçoit contre une maladie grave, l'hospitalisation et la mort. Une vaccination généralisée contribuera à limiter la propagation dans les communautés et empêchera le virus de continuer à muter en de nouvelles variantes (**Maragakis et Kelen , 2022**).

On peut recevoir n'importe lequel de ces trois vaccins autorisés ou approuvés (Pfizer, Moderna et Johnson & Johnson). Les deux vaccins COVID-19 - Pfizer et Moderna - ont été entièrement approuvés par la FDA et recommandés par CDC. Le CDC note que, dans la majorité des cas, les deux vaccins à ARNm de Pfizer et Moderna sont préférés au vaccin de Johnson & Johnson au regard du risque d'effets indésirables graves (**Maragakis et Kelen , 2022**).

Il est aussi important de recevoir un vaccin de rappel lorsque vous êtes éligible. Des doses de rappel et des doses supplémentaires de vaccins COVID-19 sont disponibles et conseillées pour les personnes déjà vaccinées contre La COVID-19. Les résultats de plusieurs études indiquent que les rappels sont efficaces pour prévenir les maladies graves à coronavirus, y compris chez les personnes infectées par les variantes delta et omicron (Auwaerter et Casadevall , 2022).

3.5.6. Médecines traditionnelles

La micro-nutrition, les oligo-éléments, l'homéopathie, la phytothérapie, l'aromathérapie, la médecine traditionnelle chinoise, ont tous une excellente réputation pour stimuler le système immunitaire, et ont été utilisés comme traitements de première ligne pour les maladies infectieuses (Bouzabata, 2020).

Chapitre II : Vitamines et oligo-éléments

1. Vitamines

1.1. Définition

Contrairement à d'autres nutriments (glucides, lipides, protéines), les vitamines sont des micronutriments essentiels qui n'apportent ni énergie ni éléments de croissance. Elles sont pourtant indispensables au bon déroulement du métabolisme dans l'organisme vivant. La quantité réellement requise pour chaque individu est déterminée par différents facteurs tels que l'âge, le sexe, l'environnement, l'état de santé et le stress. Ils constituent un groupe de molécules très hétérogène sur le plan de leurs caractéristiques physicochimiques, de leur métabolisme et de leur mode d'action (**Guilland and Lequeu, 2009**).

En 1912, Casimir Funk, biochimiste polonais, découvre que les aliments renferment des composés azotés issus du son de riz, essentiel à la vie humaine. Il crée alors, le terme « Vitamine » vient du latin «*Vita*» qui signifie vie, et du suffixe «*amine*» (nom d'un radical en chimie). En 1922, il s'aperçoit que les vitamines ne sont pas toutes des amines. Treize substances répondent à cette définition (**Médart, 2005**).

1.2. Site d'absorption

La majorité des vitamines hydrosolubles sont absorbées préférentiellement dans la partie proximale de l'intestin grêle, c'est-à-dire dans le duodénum et le jéjunum (**Wang et al., 2001**). Certaines de ces vitamines, les vitamines B5, B8 et B9 sont également absorbées dans une moindre mesure dans le reste de l'intestin (**Zhao et al., 2001**). La vitamine C est absorbée tout au long de l'intestin (**Armstrong et al., 2007**). Tandis que la vitamine B12 est absorbée dans l'iléon distal (**Adams et al., 1960**).

L'absorption intestinale des vitamines liposolubles est directement liée à celle des lipides. En effet, les vitamines liposolubles, sont solubilisées au sein de la phase lipidique du bol alimentaire. Cette phase lipidique va être émulsionnée en gouttelettes lipidiques dans l'estomac. Les vitamines liposolubles vont ensuite être incorporées dans les micelles qui se forment en association avec les sels biliaires dans le duodénum. Les lipases pancréatiques vont participer à l'hydrolyse des vitamines liposolubles généralement

ingérées sous forme estérifiée. Au contact des en téraoctets, du fait du pH acide, les micelles se dissocient et libèrent ainsi leur contenu (**Bonnefond-Ortega et al., 2018**).

1.3. Nomenclature et classification

Les vitamines peuvent être nommées soit par une lettre, soit par leur nom chimique. La correspondance entre ces deux nomenclatures est illustrée par la suite dans le tableau 1 afin de différencier également les vitamines selon leur solubilité.

Il y a différentes façons d'indiquer les quantités de vitamines dans les aliments et les médicaments, la forme la plus courante est leur indication en milligrammes (mg) ou microgrammes (μg) en générale, la recherche et la science utilisent aujourd'hui l'unité internationale (UI) (**Azzi and Stocker, 2000**).

On sépare les vitamines en deux groupes: les vitamines liposolubles (solubles dans les graisses) et les vitamines hydrosolubles (solubles dans l'eau). Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) c'est-à-dire solubles dans les graisses. Le corps est capable de les stocker dans le foie et le tissu adipeux. Elles peuvent donc être responsables d'une intoxication (le plus souvent médicamenteuse) en cas de consommation excessive (**ASAD, 2005**).

Les vitamines hydrosolubles (B1, B2, B5, B6, B7, B9, B12, C) sont solubles dans l'eau et facilement excrétées dans les urines. Le corps ne peut pas les stocker ; il faut en consommer tous les jours (**ASAD, 2005**).

Tableau 1 : Vitamines hydrosolubles et liposolubles (**Bermond et al., 1998**).

Solubilité	Abréviation	Molécule
Hydrosolubles	B1	Thiamine
	B2	Riboflavine
	B3	Niacine
	B5	Acide pantothénique
	B6	Pyridoxine
	B8	Biotine
	B9	Acide folique
	B12	Cobalamine
	C	Acide ascorbique
Liposolubles	A	Rétinol
	E	Tocophérol
	D	Calciférol
	K	Phytoménadione Phyllo quinone

1.4. Vitamines liposolubles

Les vitamines liposolubles sont les vitamines A, D, E et K. Elles sont solubles dans les lipides et les solvants organiques. Les matières grasses de la ration assurent leur transfert et leur absorption, selon les mêmes mécanismes que les lipides. Elles sont ensuite stockées en quantité relativement importante (variable en fonction de

l'apport alimentaire) dans le tissu adipeux et le foie ; elles peuvent donc être administrées de façon discontinue (**Lanenga et al., 1999**).

1.4.1. Vitamine A

La vitamine A appartient à la classe des rétinoïdes liposolubles qui comprend le rétinol, les esters de rétinol et de rétinyle (**Figure 7**) (**Pisoschi et al., 2022**).

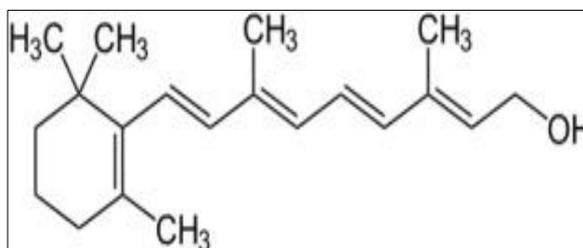


Figure 7: Structure chimique de la vitamine A (**Pisoschi et al., 2022**).

L'acide rétinoïque est un métabolite clé de la trans -rétinol, assurant la médiation des fonctions nécessaires à la croissance et au développement et régulant une série d'aspects de la fonction immunitaire. L'activité antioxydant de la vitamine A est conférée, tout comme dans le cas des caroténoïdes, par la structure hydrophobe constituée d'unités polyènes, permettant la désactivation de l'oxygène singulet (**Palace et al., 1999**).

L'acide rétinoïque et les caroténoïdes agissent comme des immuns modulateurs, améliorant la réponse immunitaire acquise aux virus.

La carence en vitamine A entraîne une diminution du nombre et de l'activité des cellules lymphoïdes innées, y compris les cellules tueuses naturelles du sang périphérique, qui jouent un rôle essentiel dans l'activation de la réponse contre l'infection virale. (**Ross and Stephensen, 1996**).

1.4.2. Vitamine D

Possédant une structure apparentée à celle du cholestérol (**Figure8**) (**Smith, 1991**), la vitamine D a été décrite comme un composé exerçant un rôle antioxydant similaire, voire supérieur à celui de la vitamine E (**Sardar et al., 1996**).

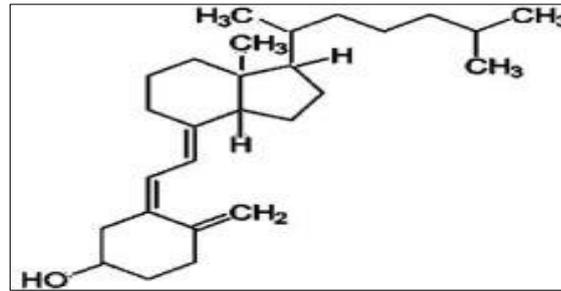


Figure 8: Structure chimique de la vitamine D (Pisoschi *et al.*, 2022).

La vitamine D3 améliore les systèmes de défense antioxydant, diminuant significativement le stress oxydatif (Jeremy *et al.*, 2019).

La carence en vitamine D est liée à la survenue d'une résistance à l'insuline et du diabète de type 2, de complications cardiovasculaires (Wang *et al.*, 2008), de l'évolution des maladies rénales chroniques (Ravani *et al.*, 2009) et de maladies auto-immunes comme le diabète de type 1 (Hyppönen *et al.*, 2001).

1.4.3. Vitamine E

Le terme vitamine E désigne une classe de composés liposolubles, comprenant les tocophérols et les tocotriénols, tous présentant un cycle chromanol (Figure 9) (Pisoschi *et al.*, 2022).

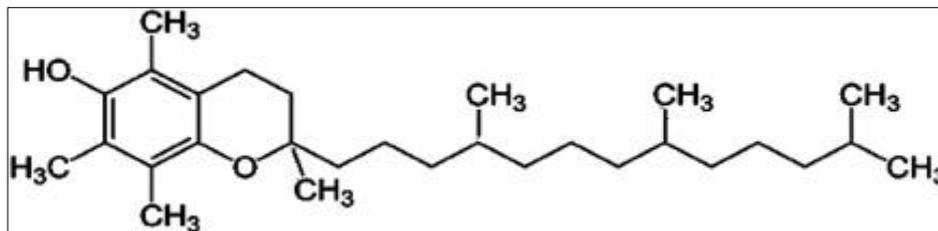


Figure 9: Structure chimique de la vitamine E (Pisoschi *et al.*, 2022).

L'alpha-tocophérol est le principal protecteur de l'intégrité des membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique, entravant les dommages des radicaux libres des lipoprotéines de basse densité (Pisoschi *et al.*, 2022).

En raison de leurs vertus antioxydants, la vitamine E et ses dérivés peuvent protéger les membranes cellulaires et peuvent renforcer la réponse immunitaire adaptative aux infections virales survenant dans le système respiratoire (Jovic *et al.*, 2020).

1.4.4. Vitamine K

La vitamine K, vitamine liposoluble, participe à la synthèse de plusieurs protéines impliquées dans la coagulation-facteur II (prothrombine), facteurs VII, IX et X (Brody, 1998). Il existe deux formes naturelles de vitamine K : K₁ (phyllo quinone) (Figure 10), présente dans les légumes à feuilles vertes, et K₂ (ménaquinones) (Pisoschi *et al.*, 2022).

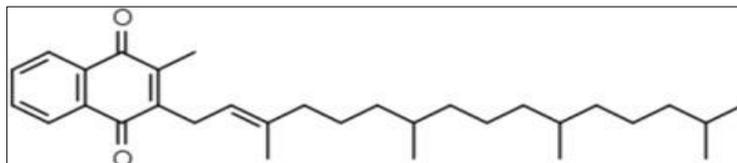


Figure 10: Structure chimique de la vitamine K (Pisoschi *et al.*, 2022).

La vitamine K et les protéines dépendantes de la vitamine K sont également impliquées dans la calcification (préservation de la santé osseuse et cardiovasculaire), le métabolisme énergétique et l'inflammation (Booth, 2009). La vitamine K exerce sa puissante capacité antioxydante, réduisant la peroxydation des lipides dans la cellule en produisant de la vitamine K-hydroquinone, une espèce anti-radicalaire efficace. La vitamine K module la signalisation NF-KB, exerçant une activité anti-inflammatoire (Hodges *et al.*, 2017).

1.5. Vitamine hydrosolubles

Contrairement aux vitamines liposolubles, la plupart des vitamines hydrosolubles ne s'accumulent pas dans l'organisme. Un apport quotidien suffisant est donc nécessaire au maintien de bonnes performances ; en outre, un apport excessif de vitamines hydrosolubles est quasiment dépourvu d'effet toxique en raison d'une élimination rapide. On regroupe sous le terme de vitamine B environ 8 vitamines de B1 à B12, soit B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 et B12 (Larbier, 1992).

1.5.1. Vitamines groupe B

Les vitamines B représentent une classe de vitamines hydrosolubles comprenant les vitamines B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B3 (niacine), B5 (acide pantothénique), B6 (pyridoxine), B7 (biotine), B9 (folate) et B12 (cobalamine). Ces micronutriments sont impliqués dans la synthèse des érythrocytes et fonctionnent comme cofacteurs dans les

processus métaboliques vitaux concernant le sucre, les acides aminés, le métabolisme des acides gras et la synthèse de l'ADN (Pisoschi *et al.*, 2022).

1.5.1.1 Thiamine (vitamine B1)

La thiamine est impliquée dans la libération d'énergie des glucides, la thermorégulation, la synthèse des graisses, et est également nécessaire au bon fonctionnement du système immunitaire et nerveux (Kumar *et al.*, 2021).

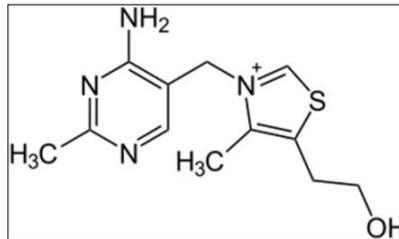


Figure 11: Structure chimique de la vitamine B1 (Pisoschi *et al.*, 2022).

La vitamine B1 exerce un effet anti-inflammatoire dans les macrophages, réduit le stress oxydatif et atténue la libération de cytokines pro-inflammatoires. (Yadav *et al.*, 2010).

1.5.1.2 Riboflavine (vitamine B2)

Présentant un cycle isoalloxazine lié à un groupement ribitol (Figure 12), elle est le précurseur de la flavine mono nucléotide (FMN) et de la flavine adénine dinucléotide (FAD), cofacteurs des flavoprotéines (Kohlmeier, 2013).

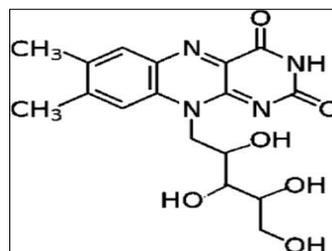


Figure 12: structure chimique de la vitamine B2 (Pisoschi *et al.*, 2022).

La riboflavine déclenche la phagocytose, ainsi que la prolifération des macrophages et des neutrophiles (Araki *et al.*, 1995). Il diminue les réponses inflammatoires en entravant

la migration et l'infiltration des neutrophiles, ainsi que l'agrégation des granulocytes activés au niveau des sites périphériques (Verdreng and Tarkowski, 2005).

1.5.1.3 Vitamine B5

L'acide pantothénique (Figure 13) est un micronutriment essentiel impliqué dans la synthèse de la coenzyme A, indispensable aux réactions d'acylation et participant au métabolisme des acides gras et des sucres (Peterson *et al.*, 2020).

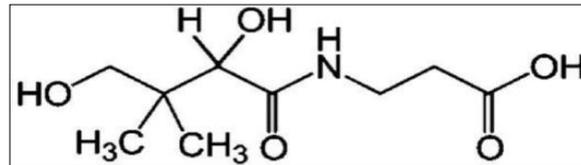


Figure 13: Structure chimique de la vitamine B5 (Pisoschi *et al.*, 2022).

L'acide pantothénique exerce une série de fonctions, telles que les propriétés de diminution des triglycérides et du cholestérol, facilite la cicatrisation des plaies, réduit l'inflammation et a des influences bénéfiques sur la santé mentale (Mikkelsen and Apostolopoulos, 2019).

1.5.1.4 Vitamine B6

Les trois principales formes de vitamine B6 sont la pyridoxine présentée ci-dessous, le pyridoxal et la pyridoxamine, toutes présentant un cycle pyridine comme noyau (Pisoschi *et al.*, 2022).

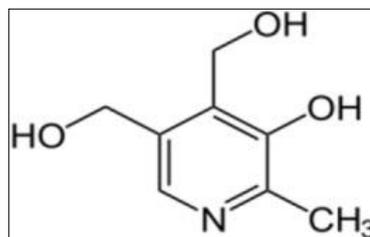


Figure 14: Structure chimique de la vitamine B6 (Pisoschi *et al.*, 2022).

Dans le foie, ils sont convertis en pyridoxal 5'-phosphate, un cofacteur dans une série de réactions relatives au métabolisme des acides aminés. Le pyridoxal 5'-phosphate est également nécessaire pour les réactions enzymatiques responsables de la libération de

glucose à partir du glycogène. La vitamine B6 influence la prolifération des cellules immunitaires, modulant la fonction immunitaire innée et adaptative (Ueland *et al.*, 2017).

1.5.1.5 Biotine (vitamine B7)

La biotine possède une structure hétérocyclique contenant un cycle tétrahydrothiophène fusionné avec un groupe uréide (Figure 15).

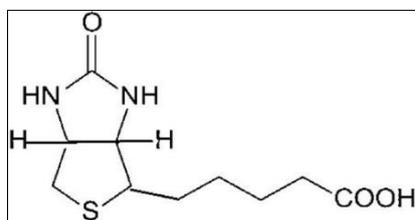


Figure 15: Structure chimique de la vitamine B7 (Pisoschi *et al.*, 2022).

Dans le milieu cellulaire, la biotine est liée de manière covalente à la protéine porteuse de biotine carboxyle et est impliquée dans une série de réactions carboxylases/décarboxylase importantes pour la gluconéogenèse, la lipogenèse, la synthèse des acides gras et le catabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée tels que la valine et l'isovalérate. Comme dans le cas de la plupart des vitamines du groupe B, l'altération de la biotine est liée à un niveau élevé d'inflammation (Agrawal *et al.*, 2016).

1.5.1.6 Acide folique (vitamine B9)

C'est un micronutriment essentiel nécessaire à la synthèse de l'ADN et des protéines, étant également impliqué dans la réponse immunitaire adaptative (Kumar *et al.*, 2021).

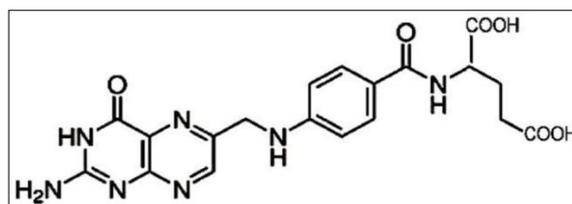


Figure 16: Structure chimique de la vitamine B9 (Pisoschi *et al.*, 2022).

L'acide folique (ptéroyl-L-glutamique), utilisé comme complément alimentaire, est converti en folate dans le corps. L'amélioration des biomarqueurs antioxydants suite à la supplémentation en acide folique s'explique par son influence antioxydante directement

exercée et par la diminution de la concentration d'homocystéine. L'acide folique est un co-substrat dans la réaction de re-méthylation de l'homocystéine, qui est convertie en méthionine (Froese et al., 2019).

1.5.1.7 Cobalamine (Vitamine B₁₂)

Elle est impliquée dans la synthèse des érythrocytes, dans la préservation de la santé du système nerveux, dans la synthèse de la myéline, la croissance cellulaire et la synthèse de l'ADN. Sa structure est celle d'un complexe corrine-métal, englobant un cycle porphyrine avec un ion cobalt en son centre, comme présenté ci-dessous (R peut être représenté par un groupe méthyle, hydroxyle, cyano ou 5'-désoxyadénosyle).

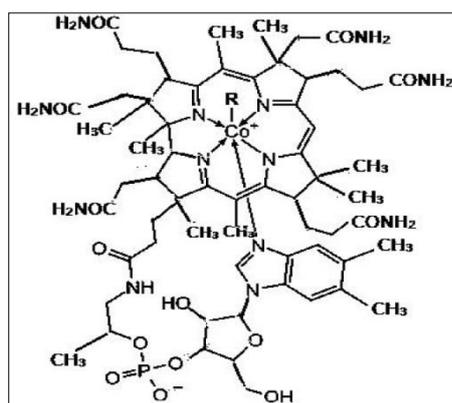


Figure 17: Structure chimique de la vitamine B12 (Pisoschi et al., 2022).

Les formes actives de la vitamine B12 sont l'hydroxo-, l'adénosyl- et la méthylcobalamine. La vitamine B12 module le microbiote intestinal et ses niveaux diminués augmentent les quantités d'homocystéine et d'acide méthyl malonique, entraînant un stress oxydatif et favorisant l'inflammation (Mikkelsen et al., 2017).

1.5.2 Vitamine C

La vitamine C (acide l'ascorbique) est un nutriment essentiel pour l'homme (structurellement, une γ lactone) (Figure 18) impliqué dans divers processus cellulaires, étant un cofacteur d'hydroxylation dans la synthèse du collagène et des neurotransmetteurs

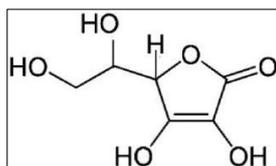


Figure 18: Structure chimique de la vitamine C (Pisoschi *et al.*, 2022).

La vitamine C est un puissant antioxydant, un piègeur efficace des espèces réactives oxygénées et azotées. Elle peut reconstituer la forme antioxydante (réduite) du tocophérol, en réduisant les radicaux tocophéroxyde. Néanmoins, il peut exercer une activité pro oxydante, en présence de cations de métaux de transition (Pisoschi *et al.*, 2022).

1.6. Vitamines comme booster de l'immunité

Les vitamines sont des composants alimentaires essentiels en raison de leurs propriétés antioxydantes et de leurs effets immunomodulateurs (Shakoob *et al.*, 2021). Certains d'entre eux régulent l'expression des gènes dans les cellules immunitaires et soutiennent la maturation et la différenciation des cellules immunitaires. Les vitamines C et E agissent comme de puissants antioxydants dans la lutte contre les espèces radicalaires (Gombart *et al.*, 2020).

Il a été scientifiquement documenté que le corps peut être privé de ces nutriments, vitamines et minéraux tout en luttant contre les infections en raison de la demande d'énergie d'activation pour la stimulation immunitaire, par un mode de vie stressant, des maladies comme les infections virales, le diabète, l'obésité, qui affecte directement le statut des nutriments (Gombart *et al.*, 2020).

Des preuves récentes ont mis en évidence le rôle de la supplémentation nutritionnelle, et si elle est administrée à des doses quotidiennes supérieures à celles recommandées, elle pourrait être bénéfique pour potentiellement réduire la charge virale et l'hospitalisation des patients atteints de COVID-19 (Kumar *et al.*, 2021).

2. Oligoéléments

Le corps humain contient tous les minéraux et oligo-éléments qui existent dans la nature. Les besoins peuvent être de l'ordre du gramme, du milligramme (minéraux) ou du microgramme (oligo-éléments) (Bensaad.S, 2019).

Le terme oligoélément « oligos : peu » désigne les matières présentes en certaines quantités dans l'organisme dont la concentration est très faible. Certains d'entre eux sont considérés comme essentiels sur le plan nutritionnel, d'autres peuvent être essentiels (bien que les preuves ne soient que suggestives ou incomplètes), et le reste est considéré comme non essentiel. Les oligo-éléments fonctionnent principalement comme catalyseurs dans les systèmes enzymatiques et parmi les oligo-éléments indispensables à la vie selon l'OMS : ils sont au nombre de 14 : Fer, cuivre, iode, zinc, fluor, cobalt, manganèse, molybdène, sélénium, chrome, vanadium, étain, nickel et silicium (**Bensaad.S, 2019**).

2.1. Origine des oligoéléments

Les oligo-éléments constituent une classe de nutriments dont la définition ne repose ni sur des propriétés chimiques ni sur des propriétés biologiques homogènes. Leur définition donnée au début du siècle par Gabriel Bertrand est avant tout analytique. Par opposition aux éléments chimiques majeurs du corps humain les oligo-éléments sont présents à une teneur inférieure à 1 mg/kg de poids corporel (**Levy and Benhamou, 2010**).

2.2. Site d'absorption

L'absorption est la phase de fixation des nutriments au cours de la digestion. Dans le cas des oligo-éléments, elle est complexe, en ce qui concerne la diversité de leurs formes de contribution, sels minéraux ou complexes organiques : métalloprotéines, organométalliques, acides aminés, vitamines, etc. (**Levy and Benhamou, 2010**).

Les oligo-éléments sont absorbés au niveau de la paroi de l'intestin grêle, qui se caractérise par : la présence de plis laminaires appelés plis intestinaux, ces derniers étant recouverts d'un grand nombre de villosités intestinales (**Levy and Benhamou, 2010**).

Le transport, à travers la muqueuse de l'intestin gras, peut être à la fois actif et passif, par un vecteur protéique ou par un vecteur de molécules organiques. Le métal peut être remplacé par un composant du transporteur (à la place d'un acide aminé, par exemple), mais aussi complexé avec son transporteur. L'oligo-élément peut également être stocké dans la cellule intestinale où des protéines de transports peu spécifiques vont le prendre en charge (**Kiela and Ghishan, 2016**).

2.3. Classification

Il est possible de distinguer deux types d'oligo-éléments en fonction du risque de la déficience :

2.3.1. Oligo-éléments essentiels à risque de déficience chez l'homme

2.3.1.1. Iode

Élément chimique de symbole I, de numéro atomique 53, de masse 126,90. L'iode est un oligo-élément essentiel au bon fonctionnement de notre organisme. Il est retrouvé à l'état de traces dans notre organisme et se présente sous de nombreuses formes. Cet oligo-élément est disponible dans tous les tissus, mais il est largement stocké dans la thyroïde (**Rouabah et al., 2018**). En effet, la majeure partie de l'iode apporté par notre alimentation sous forme d'iodure est absorbée au niveau intestinal (**Feuillée and Brézet, 2020**).

Il entre dans un cycle de recyclage fermé sous forme d'iodure (I⁻) dans le sol, les plantes et l'eau de mer ; sous forme volatile (I₂) à la surface des océans (**Feuillée and Ale Brézet, 2020**).

La carence en Iode se manifeste en 10 symptômes connus : goitre ou gonflement de la base du cou, fatigue et manque d'énergie, dépression, troubles de la mémoire, frilosité, prise de poids, peau sèche et chute de cheveux, baisse du rythme cardiaque, constipation, règles abondantes et irrégulières, crampes (**Maurice Donat, 2004**).

L'iode est un oligo-élément essentiel au fonctionnement de la glande thyroïde et donc très impliqué dans l'activité du système hormonal thyroïdien (**Rouabah et al., 2018**). En plus de son rôle majeur dans les hormones thyroïdiennes, l'iode a un rôle dans le métabolisme énergétique et intervient dans les fonctions cognitives telles que la concentration, la mémoire ou le raisonnement (**Benhaberou-Brun. D, 2014**).

2.3.1.2. Fer

Élément chimique de symbole Fe, de numéro atomique 26, de masse atomique 55,847. Le fer est un nutriment très répandu dans l'organisme et essentiel pour la plupart des organismes vivants ; ses rôles sont multiples et importants. Le corps humain contient 2,5 à 4 grammes de fer, ce qui est une quantité considérablement plus élevée que celle des autres oligo-éléments (**Briac Le Louis, 2019**).

Il se trouve sous deux formes : le fer hémique et le fer non hémique. L'absorption du fer dépend de sa nature, de la qualité du repas et de l'état des réserves. 15 à 25% du fer hémique est absorbé contre 2 à 20% pour le fer non hémique (**Feuillée and Brézet, 2020**). La carence en fer conduit à une anémie ferriprive, fatigue profonde et baisse de l'immunité (**Maggini et al., 2008**).

Le fer est le cofacteur de nombreuses protéines, il est nécessaire à leur bon fonctionnement de nombreuses enzymes ; de l'hémoglobine et la myoglobine pour le transport et le stockage de l'oxygène dans les cellules (**Abbaspour et al., 2014**). Il est également nécessaire au fonctionnement des cytochromes qui participent à la production d'énergie utilisable par les cellules. Le fer joue également un rôle important dans la réponse immunitaire anti-infectieuse, la régulation de la température interne, la tolérance de l'organisme à l'effort (**Loïc, 2016**).

2.3.1.3. Zinc

Élément chimique de symbole Zn, de numéro 30 et de masse atomique 65,37. Le zinc est un oligo-élément, présent à l'état de traces dans l'organisme. Au total, l'organisme contient 2 à 3 grammes de zinc, dont 65% dans les muscles et 20% dans les os (**Cardin Changizi, 2020**). L'absorption du zinc est d'environ 30%. Elle est fonction de l'intégrité de la paroi intestinale interne, de la quantité de zinc ingérée, de la qualité du repas (absorption plus importante en présence de protéines animales) et de la présence de substances susceptibles de gêner cette absorption (**Feuillée and Brézet, 2020**).

Une carence en zinc affaiblit le système immunitaire et peut entraîner des troubles tels que : la fatigue, perte d'appétit, trouble neurologique, altération du goût, baisse des performances physiques et chute de cheveux (**Tuerk and Fazel, 2009**).

Le zinc est essentiellement connu pour son action sur la peau, les ongles et les cheveux, et pour ses propriétés antioxydants (comme le sélénium et la vitamine C) permettant de protéger les cellules contre le stress oxydatif. Mais le zinc a aussi une action sur le système immunitaire et les fonctions cognitives, il joue un rôle dans la synthèse des protéines et dans le maintien d'une vision normale (**Tuerk and Fazel, 2009**).

2.3.1.4. Cuivre

Élément chimique de symbole Cu, de nombre atomique 29 et de masse atomique 63,55. Le cuivre est un oligo-élément indispensable à la vie et présent à l'état de trace dans l'organisme. On trouve 75 à 100 mg de cuivre dans l'organisme sous différentes formes, dont 40% dans le squelette, 24% dans les muscles, 9% dans le foie et 6% dans le cerveau. Il est surtout lié aux acides aminés ou aux protéines (**Briac Le Louis, 2019**). 30% du cuivre est absorbé dans le tube digestif. Mais ce taux dépend aussi de la présence de substances alimentaires qui peuvent modifier son absorption : ainsi les acides aminés augmentent son absorption alors que le zinc ou les phytates (aliments contenant du phosphore, d'origine végétale) la diminuent (**Feuillée and Brézet, 2020**).

Les signes d'une carence en cuivre incluent une anémie (normocytaire hypochrome), une leucopénie (diminution des globules blancs), une neutropénie (baisse du taux de granulocytes neutrophiles), l'ostéoporose chez les nourrissons et les enfants en croissance (**Cyr and Zubiria, 2014**).

Le cuivre contribue à la pigmentation de la peau et des cheveux, il intervient également dans le transport du fer dans l'organisme (**Nall, 2018**). Il participe au bon fonctionnement du système nerveux et immunitaire (**Maggini et al., 2008**). Le cuivre agit comme un antioxydant puisqu'il contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif (**Briac Le Louis, 2019**).

2.3.1.5. Sélénium

Élément chimique de symbole Se, de nombre atomique 34 et de masse atomique 78,96. Le sélénium est un oligo-élément, fondamental pour la vie, qui est présent à très faible dose dans les aliments. Il est très connu pour ses propriétés antioxydantes (protection des cellules contre le stress oxydatif) (**Briac Le Louis, 2019**). Il joue également un rôle dans le système immunitaire et contribue donc d'une manière générale aux réactions de défense de l'organisme.

Le sélénium est absorbé dans l'intestin grêle par un mécanisme de transport actif, autrement dit nécessitant de l'énergie (**Ha et al., 2019**). Il est ensuite transporté vers les organes cibles : les muscles (qui en contiennent la majeure partie), le foie, les reins ou la rate. L'élimination est essentiellement rénale (**Feuillée and Brézet, 2020**).

La carence en sélénium est rare mais elle peut entraîner la faiblesse et les douleurs musculaires, infection et inflammation, taches blanches sur les ongles, arthrose, une maladie classiquement attribuée à la carence en sélénium est désignée par maladie de Keshan (**Krouf, D., 2020**).

Le sélénium a un rôle protecteur contre le stress oxydatif (antioxydant). Il aide le système immunitaire et permet ainsi à l'organisme de mieux se défendre contre les infections. Il contribue au maintien des ongles et des cheveux. En faisant parties des déopdases, protéines nécessaires à l'activation des hormones thyroïdiennes (T3), le sélénium intervient dans le métabolisme hormonal (**Huang et al., 2012**).

2.3.2 Oligo-éléments essentiels à faible risque de carence (non prouvée chez l'homme)

2.3.2.1. Manganèse

Élément chimique de symbole Mn, de numéro atomique 25, de masse atomique 54,938. L'organisme contient 10 à 20 mg de manganèse, dont la plupart sont stockés dans les os. Le manganèse est un oligo-élément qui reste peu connu (**Briac Le Louis, 2019**). On sait que sur les 3 à 4 mg apportés par l'alimentation quotidienne, seul un faible pourcentage est absorbé. Les fonctions essentielles du manganèse reposent sur sa participation à certaines enzymes et peut-être à leur activation (**Cyr and Zubiria, 2014**).

La carence en Manganèse se manifeste par un ralentissement de la croissance, des atteintes de la peau et des annexes (dermatites, troubles de la pigmentation des cheveux), une baisse du cholestérol sanguin (**Avila et al., 2013**).

Le manganèse joue un rôle indispensable dans l'activation de certaines enzymes, c'est un cofacteur et les enzymes ne peuvent pas agir en son absence. Le manganèse participe au métabolisme énergétique normal. En ayant été associé au super oxyde dismutase (enzyme impliquée dans la lutte contre les radicaux libres). Le manganèse aide à protéger les cellules contre le stress oxydatif (**Aguirre and Culotta, 2012**). Il participe aussi à la formation du squelette et du tissu conjonctif (tissu de soutien de l'organisme). Enfin, il peut inhiber le mouvement du calcium dans certaines cellules (**Feuillée and Brézet, 2020**).

2.3.2.2. Silicium

Élément chimique de symbole Si, de numéro atomique 14, de masse atomique 28,08. Le silicium est un oligoélément présent en très faible quantité dans l'organisme (environ 7 grammes). Le silicium est un oligo-élément qui se trouve dans l'organisme ainsi que dans certains aliments d'origine végétale. Même s'il ne fait pas partie des oligo-éléments dits essentiels, c'est un élément important pour le système immunitaire et pour le maintien d'une bonne santé osseuse (**Cyr and Zubiria, 2014**). Son absorption dépend de la transformation du silicium en une forme qui peut être absorbée par la paroi intestinale (**Rabon et al., 1995**).

Les carences en silicium sont généralement associées à des maladies telles que l'ostéoporose (**Jugdaohsingh, 2007**).

Le silicium joue un rôle dans la fixation du calcium, on retrouve notamment du silicium dans la bordure ostéoïde où l'os se construit. Il participe à l'immunité et il joue aussi un rôle dans la fabrication des anticorps. Il lutte contre l'arthrose. Il aide aussi à potentialiser l'action du zinc et du cuivre (**Campion, 2020**).

2.3.2.3. Nickel

Élément de symbole Ni, de numéro atomique 28, de masse atomique 58,71. Le nickel est un métal qui est devenu très commun. L'atome de nickel possède deux types de configurations électroniques distinctes (**Basch et al., 1980**).

Il est particulièrement utilisé pour la fabrication d'alliages et de pièces de monnaie. C'est un métal blanc, de densité 8,9. Il est stable dans l'air et dans l'eau et ne s'oxyde pas facilement, d'où son utilisation privilégiée. Son absorption se fait majoritairement par voie respiratoire et il est aussi à moindre titre absorbé par voie digestive et cutanée (**Grillat et al., 2020**).

La carence en nickel est peu connue car elle est peu fréquente. Ceci est dû au stock de nickel présent dans les poumons et la glande thyroïde en particulier, qui permet d'éviter d'être déficient même avec un faible apport alimentaire (**Lefebvre and Zubiria, 2017**).

Le nickel est un régulateur de glycémie, il peut être utilisé pour traiter l'anémie et favoriser l'absorption du fer. Il est considéré également comme un hypotenseur (**Campion, 2020**).

2.3.2.4. Cobalt

Élément chimique de symbole Co, de numéro atomique 27, de masse atomique 58,93. Le cobalt compte parmi les oligo-éléments essentiels et il possède certains avantages pour l'homme, il est l'un des composants de la vitamine B₁₂. L'organisme humain en contient moins de 1 mg^{1, 2} le cobalt n'est pas directement disponible dans l'environnement, mais quand les particules de cobalt ne sont pas liées au sol ou aux sédiments, l'absorption par les plantes et les animaux est plus élevée (**Lenntech, 2022**).

L'absorption se déroule en deux phases, comme pour le fer : d'abord une absorption muqueuse puis une phase de transfert. L'absorption du fer et du cobalt serait antagoniste : une carence en fer augmente l'absorption du cobalt, sans modifier son transfert. (**Lauwerys and Chappuis, 2012**).

La carence en Cobalt se traduit par une anémie macrocytaire (des globules rouges trop gros), fatigue et manque d'appétit. Une atteinte des nerfs périphériques avec perte de sensibilité et difficultés à la marche, des troubles de la mémoire (**Lefebvre and Zubiria, 2017**).

Le cobalt permet la synthèse de vitamine B₁₂, la production de globules rouges. Il est considéré comme antianémique et est utilisé pour traiter certains cancers (**Lefebvre and Zubiria, 2017**).

3. COVID-19 et oligoéléments

La documentation sur le rôle et l'effet des oligoéléments dans le SARS et les maladies à coronavirus augmente rapidement. La plupart des connaissances actuelles sur l'utilisation des oligoéléments comme thérapie antivirale et agent immun modulateur provient d'études réalisées sur d'autres maladies virales (**Dharmalingam et al., 2021**).

Certains oligoéléments comme le Zn sont impliqués dans la maturation et la différenciation des cellules T dans le thymus. Ils jouent non seulement un rôle important dans la production d'IL-2 et d'IFN- γ mais aussi stimule les macrophages à produire de l'IL-12. L'IL-12 active les cellules tueuses naturelles et les cellules cytotoxiques T. L'IFN- γ et l'IL-12 jouent un rôle crucial dans la destruction de divers agents pathogènes. La modulation de la réponse inflammatoire et de la production de cytokines par l'immunité assurée par les oligoéléments est un nouveau concept qui a été appliqué à de

nombreuses maladies. Ces micronutriments anti-inflammatoires et antioxydants sont utilisés dans certains essais cliniques contre la COVID-19 (**Hojyo and Fukada, 2016**).

*Partie : Analyse critique des articles
scientifiques*

Matériel et Méthode

Méthodologie du travail

Notre étude est une revue de la littérature de type narratif portant sur l'intérêt de la prise des vitamines et des oligoéléments comme moyen de prévention ou de traitement de la COVID-19.

Cette lecture analytique des articles a été effectuée en consultant la base de données MEDLINE à travers interface d'interrogation PubMed. En plus, le MeSH (Medical Subject Headings), qui est le thésaurus de PubMed, représente l'outil le plus efficace pour trouver les articles pertinents et pour éviter le phénomène de synonymie entre les mots clés. Il présente les mots clés en langue anglaise uniquement.

La première étape suivie est celle de trouver les descripteurs correspondant à notre thème de recherche qui est portée sur trois axes : la COVID-19, les vitamines et les oligoéléments. Le MeSH nous a permis de trouver les descripteurs suivants :

- COVID-19
- SARS-CoV -2
- Vitamins
- Trace Elements
- Micronutrients

Afin d'assurer une recherche transversale efficace, nous avons réunis ces descripteurs en utilisant les opérateurs booléens AND et OR pour former des équations de recherche. Nous avons essayé les équations suivantes :

- ("COVID-19"[Mesh]) AND "Micronutrients"[Mesh] → exprimant un résultat de 345 articles
- ("COVID-19"[Mesh]) AND "Trace Elements"[Mesh] → exprimant un résultat de 54 articles
- ("COVID-19"[Mesh]) AND "Vitamins"[Mesh] → exprimant un résultat de 263 articles
- (("COVID-19" [Mesh]) OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND "Micronutrients"[Mesh] → exprimant un résultat de 345 articles
- ("COVID-19" [Mesh])AND ("Trace elements" [Mesh] OR "Vitamins"[Mesh]) → exprimant un résultat de 298 articles

En comparant le nombre des articles trouvés par chaque équation et sachant que le descripteur "Micronutrients" réunie, dans MeSH, les deux termes "Vitamins" et "Trace elements" et sachant aussi que le terme "SARS-CoV-2" n'a pas permis d'ajouter des articles supplémentaires à ceux cherchés par le terme "COVID-19" notre choix s'est fixé sur l'équation suivante : ("COVID-19"[Mesh]) AND "Micronutrients"[Mesh]

La recherche des articles était sans restriction de langue particulière et n'avait aucun critère d'exclusion.

Le résultat de la recherche a été scruté et analysé pour identifier le type de relation entre les vitamines/oligoéléments et la COVID-19 (**Figure 19**). Les résultats de la recherche sont vérifiés régulièrement (chaque semaine) jusqu'au 29 juin 2022.

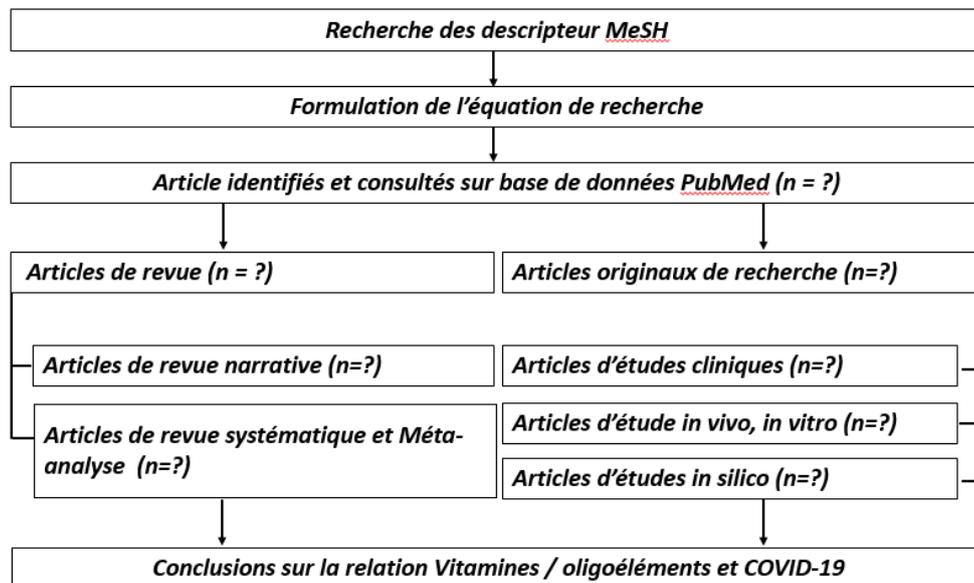


Figure 19 : Stratégie adoptée pour l'analyse de littérature.

Résultats et discussion

Le travail réalisé est une revue bibliographique narrative où les articles portant sur l'effet des vitamines et des oligoéléments dans la prévention et le traitement de la COVID-19 sont analysés, en consultant PubMed de MEDLINE et en utilisant une équation recherche appropriée.

La recherche dans PubMed a donné 158 975 articles publiés depuis 2019 jusqu'en 2022, en utilisant le terme MeSH "COVID-19". De nombreux types d'études ont été réalisés (**tableau 2**).

Tableau 2: Répartition des types d'article scientifique sur COVID-19.

Equation de recherche : "COVID-19" [Mesh]"	
Type d'étude	Nombre
Références bibliographiques sur le COVID-19	158.975
Articles de revue	17.826
Articles de revue systématiques	3353
Articles de méta-analyse	2019
Article d'étude clinique	2008
Livres	02
Article attribut (Associated data)	36.707

La maladie COVID-19 ne faisant son apparition qu'à la fin de l'année 2019, le plus grand nombre d'études a eu lieu en 2021 avec un taux de 49% de la totalité des études COVID-19 (**Figure 20**).

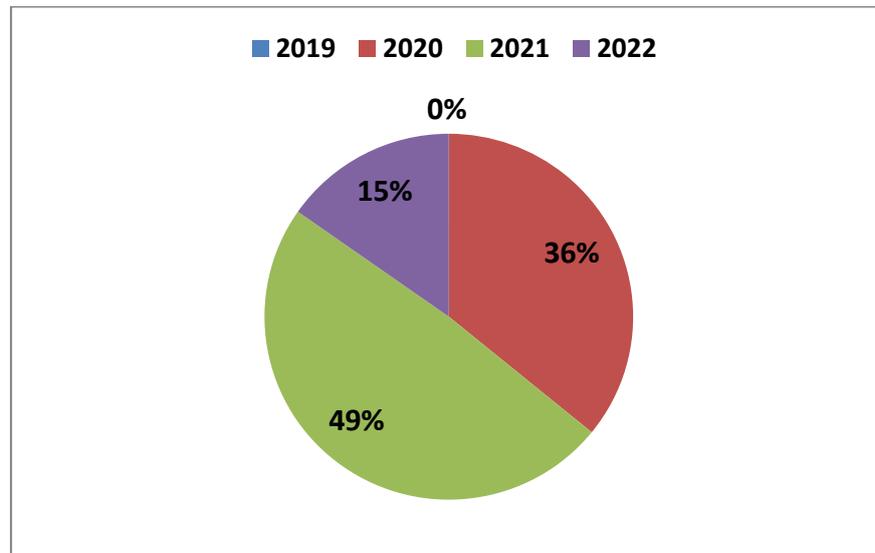


Figure 20: Répartition chronologique des études sur la COVID-19.

La Recherche de la relation entre COVID 19 et micronutriments sur PubMed par utilisation de l'équation de recherche suivante "COVID-19" [Mesh] AND "Micronutriments"[Mesh] a abouti à 360articles répartis chronologiquement en 35 %, 57,77 % et 21,66 % respectivement aux 2020, 2021 et 2022 (**figure 21**).

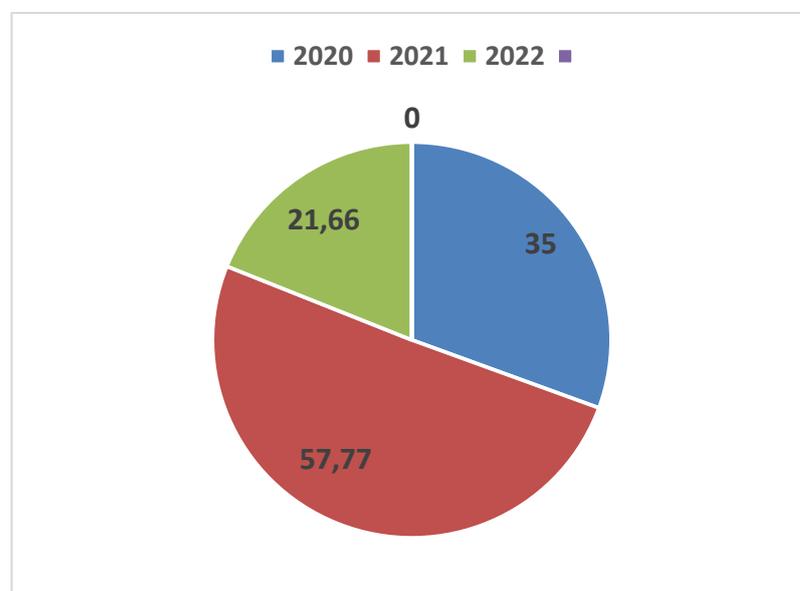


Figure 21: Répartition chronologique des études sur les micronutriments et COVID-19.

L'ensemble des articles trouvés sont répartis en plusieurs types d'études (**Tableau 3**).

Tableau 3: Répartition des types d'article scientifique sur la COVID-19

Equation de recherche : "COVID-19" [Mesh] AND "Micronutrients"[Mesh]	
Type d'étude	Nombre
Références bibliographiques sur la COVID-19	360
Articles de revue	179
Articles de revue systématiques et articles de méta-analyse	28
Articles d'études in vivo	1
Article d'étude in vitro	0
Article d'étude in silico	3
Articles d'études cliniques contrôlées	81
Livres	0

1. Résultat des études de méta-analyse et de revue systématiques

Une revue systématique tente de rassembler toutes les recherches empiriques disponibles en utilisant des méthodes systématiques clairement définies pour obtenir des réponses à une question spécifique. Une méta-analyse est le processus statistique d'analyse et de combinaison des résultats de plusieurs études similaires (**Ahn and Kang, 2018**).

Parmi les 360 études obtenues, 24 études de revue systématique et de méta-analyse sont trouvés dont 23 sont des revues systématiques. Parmi ces derniers, quelques-uns concernent l'effet des micronutriments d'une façon générale sur la COVID-19 (**Beran et al., 2022**).

D'autres articles se sont intéressés à l'effet de l'injection intraveineuse de la vitamine C à forte concentration à des patients atteints de COVID-19 (**Kwak et al., 2022**).

La majeure partie des articles de revue systématique et méta analyse parle de la vitamine D chez les patients atteints de COVID-19 et sa relation avec l'inflammation (**Ghasemian et al., 2021**), l'âge des patients (**Dramé et al., 2021**), l'âge de la maladie (**Hopefl et al., 2022**), l'incidence de la maladie (**Dramé et al., 2021**) et la mortalité des patients (**Tentolouris et al., 2022**).

2. Résultat d'études revues narrative

Est le type que les étudiants de première année apprennent souvent comme approche générale. Son but est d'identifier quelques études qui décrivent un problème d'intérêt. Les revues narratives n'ont pas de question de recherche prédéterminée ou de stratégie de recherche spécifiée, seulement un sujet d'intérêt. Ils ne sont pas systématiques et ne suivent aucun protocole précis (**Collins and Joffe, 2021**)

181 articles de revue narrative s'intéressent aux vitamines et aux oligo-éléments par rapport à l'inflammation induite par COVID-19. Ces articles concernent l'utilisation des vitamines D et C à une forte dose (**Mansur et al., 2020**), en prophylaxie et pour traitement médical contre la COVID-19 (**Feyaerts and Luyten, 2020**) et pour l'amélioration de l'immunité de l'organisme (**Bizuti et al., 2022**). Ces articles s'intéressent également à la relation de ces vitamines avec l'inflammation chez les diabétiques et leur efficacité chez les personnes atteints de maladies chroniques (**Argano et al., 2022**) et cardiovasculaires (**Driggin et al., 2022**). D'autre part, les articles de revue parlent du rôle immunitaire des vitamines D,C,E et du zinc et sélénium (**Shakoor et al., 2021**) dans la physiopathologie des lésions rénales aiguës chez les patients atteints de COVID-19 (**Ng et al., 2020**). D'autres articles revoient uniquement le rôle des oligo-éléments et du zinc dans l'immunité de personnes âgées (**de Almeida Brasiel, 2020**), le rôle qu'a le sélénium à réduire la sensibilité et la gravité de la maladie (**Chen et al., 2022**). Ces articles s'intéressent également au mécanisme moléculaire potentiel de l'activité antiviral SARS-CoV-2 médiée par le zinc et le cuivre (**Rani et al., 2021**).

Parmi les articles de revue narrative, nous avons trouvé des articles scientifiques ayant comme sujet des commentaires (**Hemilä and Chalker, 2021**), des opinions (**Speeckaert and Delanghe, 2022**), des hypothèses (**Raciti and Calabrò, 2020**) des lettres à l'éditeur (**Bussan et al., 2022**) et des éditoriaux (**Grant, 2021**) concernant l'effet que peuvent avoir

les vitamines C et D ainsi que les oligo-éléments dans la prophylaxie de la maladie COVID-19.

3. Résultat des études *in silico*

L'identification *in silico* des hits potentiels est devenue une approche populaire dans la découverte de médicaments assistée par ordinateur. Cette approche est capable d'affiner la recherche d'un composé principal potentiel à partir d'un grand nombre de bases de données de composés pour sélectionner les résultats potentiels en utilisant l'amarrage moléculaire à haut débit; ou pour élucider l'interaction mécaniste des hits potentiels qui aide à la rationalisation ou à l'optimisation de la bioactivité (Barh *et al.*, 2014).

Seulement 3 articles d'étude *in silico* ont été décrits dans les résultats de notre recherche. En utilisant des tests computationnels et une approche de pharmacologiques de réseau, les chercheurs de la première étude ont identifié les cibles candidates, les fonctions pharmacologiques et les voies thérapeutiques de la vitamine A contre le SARS-CoV-2. Les résultats indiquent que les mécanismes d'action de la vitamine A contre le SARS-CoV-2 comprennent l'enrichissement de l'immunoréaction, l'inhibition de la réponse inflammatoire et les processus biologiques liés aux espèces réactives de l'oxygène, suggérant ainsi que la vitamine A pourrait agir comme une option puissante de traitement contre la COVID-19 (Li *et al.*, 2020).

Concernant le deuxième article, l'amarrage effectué par le docking moléculaire a permis d'identifier des stéroïdes (y compris la vitamine D), des rétinoïdes (y compris la vitamine A) et la vitamine K comme des ligands potentiels pouvant stabiliser le site de liaison des acides gras récemment découvert dans la protéine Spike du SARS-CoV-2 ce qui constitue une cible prometteuse pour la thérapeutique ou la prophylaxie de la COVID-19 (Shoemark *et al.*, 2021).

Par ailleurs, l'hypothèse explorée dans le troisième article est que les composés pharmaceutiques actuellement utilisés affectent la susceptibilité et les phénotypes du SARS-CoV-2 par des réseaux transcriptionnels qui se chevauchent. En utilisant deux interactomes distincts du SARS-CoV-2 et de l'hôte, l'analyse d'enrichissement des ensembles de gènes est utilisée pour découvrir des composés et des signatures génétiques assorties dérivées des interactomes du SARS-CoV-2. Les micronutriments, les antiplaquettaires, les inhibiteurs de l'ACE2 (angiotensine converting enzyme 2), les AINS,

les corticostéroïdes et les inhibiteurs de la tyrosine kinase figurent parmi les composés découverts (Vavougiou, 2020).

4. Résultat des études infodémiologique

Deux études infodémiologique ont été trouvées qui sont basés sur l'utilisation de la plateforme « Google Trends » pour découvrir et suivre ce que cherchent les internautes du monde entier concernant la COVID-19.

L'exemple de la première étude infodémiologique montre des corrélations positives significatives (coefficients de corrélation de Spearman $> 0,8$, $p < 0,05$). Identifiées entre les volumes de recherche relatifs (VRS) quotidiens des termes « graine noire », « vitamine C », « zinc » et « quercétine » et les requêtes de recherche pour "coronavirus" et "COVID-19" aux États-Unis. des associations positives (coefficient de corrélation de Spearman $> 0,8$, $p < 0,05$) entre VRS des termes « vitamine C » et « zinc », et les requêtes de recherche quotidiennes pour « coronavirus » et/ou « COVID-19 » au Royaume-Uni ont été également trouvées (Günalan *et al.*, 2021).

Une deuxième étude infodémiologique a eu comme objectif de déterminer l'intérêt pour l'utilisation de vitamine pendant la pandémie de COVID-19. La recherche a été effectuée en Turc (en Turquie) et en anglais (dans le monde). En outre le mot « vitamine » a été traduit dans la langue de certains pays et a été recherché. Les résultats de l'étude ont permis de déterminer que les vitamines des essais étaient les types de vitamines les plus fréquemment recherchés en Turc et dans le monde. Il a été déterminé que des recherches combinant COVID-19 et les vitamines ont été effectuées et que l'intérêt pour les vitamines a augmenté depuis le début de la pandémie de la COVID-19 (Çimke and Yıldırım Gürkan, 2021).

5. Résultat des études *in vivo*

Lorsqu'une étude est réalisée *in vivo*, elle peut inclure des éléments tels que la réalisation d'expériences sur un modèle animal ou dans un essai clinique dans le cas des humains. Dans ce cas, le travail se déroule à l'intérieur d'un organisme vivant (Seladi-Schulman, 2019).

Une seule étude *in vivo* a été trouvée dans le résultat de notre recherche. Il s'agit d'une étude testant l'effet sur les poumons des souris, des vitamines C et D sur l'expression de l'ARNm de l'enzyme ACE2 ainsi que l'ARNm des protéines cathepsine et la serine protéase transmembranaire. L'étude a montré que la vitamine D modifie l'expression de l'ARNm des gènes ACE2, Tmprss et Ctsl dans les poumons de souris. Cette découverte aide à comprendre, du moins en partie, l'influence moléculaire de la vitamine D sur les gènes impliqués dans l'entrée du SARS-COV-2 dans les cellules hôtes (A. Alruwaili and Jarrar, 2022).

6. Résultat des études Clinique

Sont des études de recherche réalisées sur des personnes qui visent à évaluer une intervention médicale, chirurgicale ou comportementale. Ils constituent le principal moyen utilisé par les chercheurs pour déterminer si un nouveau traitement, comme un nouveau médicament, un nouveau régime alimentaire ou un dispositif médical (par exemple, un stimulateur cardiaque) est sûr et efficace chez les personnes. Souvent, un essai clinique est utilisé pour savoir si un nouveau traitement est plus efficace et/ou à moins d'effets secondaires nocifs que le traitement standard (NIH, 2020).

Avec 79 articles, les pourcentages des études cliniques portant sur la vitamine D, la vitamine C, les oligo-éléments et les micronutriments chez les patients atteints COVID-19 est présenté dans ce tableau.

Tableau 4: Répartition des articles d'études cliniques selon le sujet traité

37 Articles sur la vitamine D	57,81%
11 Articles sur la vitamine C	17,19%
11 Articles sur tous les oligo-éléments	17,19%
5 Articles sur les micronutriments et les nutriments	7,81%

Nous avons constaté que la majorité des articles d'études cliniques étudie l'effet de la vitamine D. Ils représentent plus que 57% de la totalité des études cliniques.

Par ailleurs, si on classe ces mêmes articles selon le type d'étude clinique, on trouve le résultat présenté dans le tableau suivant.

Tableau 5: Répartition des articles selon le type d'étude clinique.

Type d'études clinique	Nombre d'article
Essais clinique (Randomisé / non randomisé)	16
Étude transversale	10
Étude de cohorte	14
Étude cas-témoins	12
Série de cas	2
Études observationnelles	6
Rapport de cas	7

6.1. Essais Cliniques

Concernant les essais cliniques, elles sont réparties en 16 études randomisées et non randomisées. En ce qui suit, 4 exemples d'essais cliniques randomisés sont présentés.

Le premier exemple est un essai clinique ayant comme objectif de déterminer l'effet d'une supplémentation en vitamine A, B, C, D, E sur la gravité de la maladie et sur la réponse inflammatoire chez les patients atteints la COVID-19. Des changements significatifs ont été détectés dans les taux sériques de vitamines, la CRP, l'IL6, le TNF-a et le score SOFA après l'intervention par rapport au groupe témoin. L'effet des vitamines sur le taux de mortalité n'était pas statistiquement significatif. Le taux d'hospitalisation prolongée à plus de 7 jours était significativement plus faible dans le groupe d'intervention que dans le groupe témoin (**Beigmohammadi et al., 2021**).

Le deuxième essai clinique randomisé s'intéresse à l'effet d'une supplémentation orale quotidienne en vitamine D3 de 5000 UI par rapport à une supplémentation de 1000 UI sur le rétablissement des symptômes et d'autres paramètres cliniques. La supplémentation en vitamine D pendant 2 semaines a entraîné une augmentation significative des taux sériques

de 25(OH)D uniquement dans le groupe 5000 UI. Les comparaisons au sein d'un même groupe ont également montré une diminution significative de l'IMC et des niveaux d'IL-6 au fil du temps dans les deux groupes. Mais n'était pas cliniquement significative dans les comparaisons entre groupes (**Sabico et al., 2021**).

Un autre essai clinique examine si une dose élevée de zinc ou une dose élevée d'acide ascorbique réduit la gravité, la durée des symptômes par rapport aux soins habituels chez les patients ambulatoires infectés par SARS-CoV-2. Dans les résultats primaires, Il n'y avait pas de différence significative dans le résultat primaire, à savoir le nombre de jours nécessaires pour atteindre une réduction de 50 % des symptômes entre les groupes d'étude. (**Thomas et al., 2021**). D'autre part, aucune différence significative n'a été constatée dans les résultats secondaires, notamment le nombre de jours pour atteindre l'absence de fièvre, de toux, d'essoufflement ou de fatigue et ces résultats ne différaient pas entre les groupes d'étude. Au total, 17 patients (7,9 %) ont été hospitalisés avant la fin de la période d'étude de 28 jours, et 3 patients (1,4 %) sont décédés après leur inscription à l'étude et moins de 10% de la population a subi un effet indésirable lié à la supplémentation, notamment des nausées, des diarrhées et des crampes d'estomac, dans le groupe recevant uniquement de l'acide ascorbique (**Thomas et al., 2021**).

Par ailleurs, il a été prouvé dans un autre essai clinique que la supplémentation en vitamine C a des effets bénéfiques sur des patients atteints de COVID-19. Après 2 semaines de supplémentation en vitamine C, le taux de K sérique était significativement plus bas chez les patients que dans le groupe témoin. La supplémentation en vitamine C a entraîné une durée moyenne de survie plus élevée par rapport à celle du groupe témoin. (**Majidi et al., 2021**).

6.2. Études cohortes

Parmi les 79 articles cliniques, il existe 14 articles d'études de type cohorte. Un exemple d'étude cohorte vise à déterminer les résultats cliniques des patients âgés atteints de coronavirus (COVID-19) qui ont reçu une combinaison de vitamine D, magnésium et vitamine B12 (DMB) par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu. Ils ont trouvé que les caractéristiques démographiques de base entre les deux groupes étaient significativement différentes selon l'âge. Dans l'analyse univariée, l'âge et l'hypertension avaient une influence significative sur le résultat. Après ajustement de l'âge ou de l'hypertension séparément dans une analyse multivariée, le groupe d'intervention a conservé une

signification protectrice. Moins de patients traités que de témoins ont eu besoin d'une oxygénothérapie pendant l'hospitalisation (**Tan et al., 2020**).

D'autre part, une autre étude avait comme objectif d'évaluer les relations entre le statut et la supplémentation en vitamine D et la gravité de la COVID-19 chez les personnes (dont l'âge moyen est 78 ans) hospitalisées à cause de la COVID-19. Dans cette étude, 46% des patients ont développé une forme grave et la mortalité globale à l'hôpital était de 15%. Soixante-six (29 %) patients ont reçu un supplément de vitamine D au cours des trois mois précédant le début de l'infection. De plus, un supplément de vitamine D a été associé à une diminution du nombre de formes graves de COVID-19 (**Parant et al., 2022**).

Une 3^{ème} étude sur la vitamine D dans laquelle les auteurs ont cherché à évaluer si les taux de 25-hydroxyvitamine-D (25OHD) sont associés aux taux d'interleukine 6 (IL-6) et à la gravité de la maladie et à la mortalité par la COVID-19. Les patients atteints de COVID-19 sévèrement symptomatiques présentaient des taux de 25OHD plus faibles que les patients atteints COVID-19 légèrement symptomatiques et les témoins non infectés par le SARS-CoV-2. Les taux de 25OHD et d'IL-6 étaient respectivement plus faibles et plus élevés chez les patients atteints COVID-19 gravement symptomatiques admis en unité de soins intensifs (USI) que chez ceux n'ayant pas nécessité d'admission en USI, Des différences similaires ont été constatées en comparant les patients atteints COVID-19 décédés à l'hôpital aux survivants (**Campi et al., 2021**).

Par ailleurs, on a trouvé une étude cohorte qui visait à déterminer l'efficacité et la sécurité de la vitamine C à forte dose dans la maladie à coronavirus. Le risque de mortalité à 28 jours était réduit dans le groupe recevant la vitamine C à forte dose par rapport au groupe recevant le traitement standard d'oxygénation qui a été amélioré davantage avec la vitamine C à forte dose qu'avec le traitement standard (63,9 % contre 36,1 %). Aucun événement de sécurité n'a été associé au traitement par la vitamine C à forte dose (**Gao et al., 2021**).

6.3. Étude cas-témoins

Il existe 12 articles de type études cas- témoins parmi lesquelles on cite quelques exemples. Dans la première étude, une comparaison du statut en zinc, cuivre et magnésium chez les femmes enceintes infectées par la COVID-19 avec leurs statuts chez des femmes en bonne santé. Cette étude indiquait que des oligo-éléments étaient modifiés Cette étude a montré que chez les femmes enceintes diagnostiquées avec la COVID-19 au cours du

premier et du troisième trimestre, les niveaux de zinc sérique ont diminué et les niveaux de cuivre et de magnésium sériques ont augmenté par rapport aux témoins. chez les femmes enceintes infectées par la COVID-19 (**Anuk et al., 2021**). Dans la deuxième étude, les chercheurs ont établi une relation entre les taux sériques de 25OH- vitamine D chez les femmes enceintes infectées par la COVID-1

9. Les résultats ont montré qu'il existe une carence en vitamine D chez les femmes enceintes atteintes du COVID-19 et ce résultat peut être pertinent pour la pratique clinique réelle (**Ferrer-Sánchez et al., 2022**). Une autre étude se concentre sur l'investigation de la prévalence et la signification clinique de la carence en vitamine D chez les enfants atteints de COVID-19. Les résultats ont montré que les valeurs de vitamine D peuvent être associées à l'apparition et à la gestion de la maladie COVID-19 en modulant le mécanisme immunitaire du virus chez les enfants (**Yilmaz and Şen, 2020**).

6.4. Rapports de cas

Parmi les 6 articles rapports de cas que nous avons trouvé dans notre résultat de recherche, nous avons choisi deux exemples. Dans le premier article, il a été rapporté qu'un sujet homme âgé de 73 ans avec des antécédents d'hypertension bien contrôlée a été infecté par le virus SARS-CoV-2. Cet homme a pris une grande quantité de suppléments de vitamines C,D dans le but de lutter contre le virus COVID-19 et de renforcer son immunité, mais un excès surdosage a entraîné une lésion rénale aiguë (**Koratalla and Gallan, 2021**).

Par ailleurs, dans un autre article, il a été rapporté qu'un cas de COVID-19 (une femme de 74 ans, sans contact récent avec des malades ni antécédents de voyage, s'est présentée avec de la fièvre, de la toux et un essoufflement) avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë a été traité avec une perfusion de vitamine C à haute dose et a été le premier cas à avoir une guérison précoce de la maladie (**Waqas Khan et al., 2020**).

7. Mécanisme des vitamines et les oligo-éléments contre la COVID-19

Nous avons trouvé à travers les articles analysés que certaines vitamines et oligo-éléments sont les plus étudiés par rapport à leurs mécanismes de protection contre la COVID-19.

Vitamines

Des essais sur l'homme ont rapporté une diminution significative de l'incidence de la pneumonie suite à des doses accrues de vitamine C dans l'alimentation. La principale fonction de la vitamine C dans la réponse immunitaire face aux infections est d'agir comme un puissant agent protecteur de la santé. C'est un cofacteur pour diverses enzymes impliquées dans le processus de biosynthèse et de régulation des gènes (**Wintergerst et al., 2006**). Cette vitamine est impliquée dans la réponse immunitaire par le biais de nombreuses fonctions cellulaires du système immunitaire inné et acquis. La vitamine C forme une barrière épithéliale contre divers organismes pathogènes.

Par ailleurs, on a découvert que la vitamine D aide le système immunitaire de trois façons : En fournissant une barrière physique aux infections et aux maladies, en renforçant l'immunité naturelle, en augmentant l'immunité adaptative, la réponse immunitaire innée produit des cytokine inflammatoire contre les infection virales (**Ghasemian et al., 2021**).

Oligoéléments

Le principal mécanisme de défense par lequel le zinc protège contre les infections bactériennes et virales est son rôle d'antioxydant. La carence en zinc améliore la production de cytokines qui sont associés à des lésions inflammatoires des poumons qui prédisposent à la fibrose (**Biaggio et al., 2012**). Il a été démontré qu'une supplémentation avec une dose modérée de zinc corrige la surproduction cytokines pro-inflammatoires du sujet âgé induit par une carence en zinc (**Kahmann et al., 2008**). Le zinc est impliqué dans l'immunité adaptative et dans le développement des lymphocyte T en améliorant la liaison de certaine enzyme régulatrice de T (**Wintergerst et al., 2006**).

D'autre part, les auteurs détaillent les mécanismes liés à l'accumulation de macrophages, à l'épuisement des cellules tueuses naturelles et à la tempête de cytokines inflammatoires qui ont été identifiés comme des prédateurs des résultats cliniques pour le COVID-19 et les lésions pulmonaires (**Ye et al., 2021**).

Il est connu que l'infection par le SARS-CoV-2 peut affecter principalement les lymphocytes T, en particulier les lymphocytes

8. Toxicité des vitamines et des oligo-éléments

Vitamines

Un exemple de toxicité a déjà été cité dans les rapport de cas, il s'agit d'un homme de 73 ans ayant des antécédents d'hypertension artérielle bien contrôlée a été diagnostiqué avec le virus dans une clinique de néphrologie par des médecins sachant qu'il avait pris une grande quantité de suppléments de vitamines C et D pour répondre. Ainsi le virus renforce son immunité, mais un excès de talon entraîne de graves lésions des reins (**Koratala and Gallan, 2021**).

Oligo-éléments

L'équilibre entre le zinc et le cuivre est important pour que le zinc puisse neutraliser les effets négatifs que le cuivre peut causer. De plus, le cuivre est un oligo-élément essentiel pour les agents pathogènes ainsi que pour les humains (**Kardos et al., 2018**). Une caractéristique commune de l'infection, quel que soit l'agent (virus, bactérie, champignon), est une augmentation progressive du cuivre sérique (**Ilbäck et al., 2008**). Mais il n'y a pas de données sur les niveaux de cuivre pendant l'infection au COVID-19, non seulement chez les femmes enceintes mais aussi chez les adultes (**Pedrosa et al., 2022**).

Conclusion

Conclusion

En raison de l'impossibilité de trouver un traitement spécifique contre la COVID-19, les gens se sont tournés vers les aliments naturels pour imiter le traitement médical afin de prévenir l'infection ou pour s'en remettre rapidement.

Cette étude avait pour objectif de faire l'analyse des articles qui concernent les effets des oligoéléments et des vitamines par rapport à l'infection de la COVID-19. Une lecture analytique des articles issus des recherches sur PubMed.

Sont divisés en articles de revue narrative (179), de revue systématique et de méta-analyse (28) Le reste des articles est majoritairement d'études cliniques.

Suite à notre analyse, nous pouvons conclure que :

- La majorité des articles sont des articles de revue narrative ou des études cliniques.
- Il y a peu d'études *in vivo*, *in silico* et aucune étude *in vitro* par rapport aux études cliniques.
- Les micronutriments les plus utilisés par les différents modèles expérimentaux ou cliniques sont les vitamines D, C ainsi que les oligoéléments Zinc et Sélénium.
- Les micronutriments sont généralement utilisés en combinaison avec d'autres traitements médicaments pour augmenter leur efficacité.

Il n'existe pas de traitement standard efficace contre le SARS-CoV-2, mais plusieurs nutraceutiques sont proposés comme options de prévention et de traitement. D'autres études sont souhaitables sur la possibilité de traiter COVID-19 avec des micronutriments.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- A. Alruwaili, M., Jarrar, Y., 2022. Effects of vitamin C and D on the mRNA expression of angiotensin converting enzyme 2 receptor, cathepsin L, and transmembrane serine protease in the mouse lungs. *Libyan Journal of Medicine* 17, 2054111. <https://doi.org/10.1080/19932820.2022.2054111>
- Abbaspour, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., 2014. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 19, 164–174.
- Adams, J.F., Johnstone, J.M., Hunter, R.D., 1960. VITAMIN-A DEFICIENCY FOLLOWING TOTAL GASTRECTOMY. *The Lancet* 275, 415–417. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(60\)90342-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(60)90342-1)
- Aghagoli, G., Gallo Marin, B., Soliman, L.B., Sellke, F.W., 2020. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg* 35, 1302–1305. <https://doi.org/10.1111/jocs.14538>
- Agrawal, S., Agrawal, A., Said, H.M., 2016. Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 311, C386–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00141.2016>
- Aguirre, J.D., Culotta, V.C., 2012. Battles with Iron: Manganese in Oxidative Stress Protection. *Journal of Biological Chemistry* 287, 13541–13548. <https://doi.org/10.1074/jbc.R111.312181>
- Ahn, E., Kang, H., 2018. Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol* 71, 103–112. <https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.2.103>
- Amel Bouzabata, 2020. Médecine traditionnelle et COVID-19: croyances et réalités - Afrique Sub-Saharienne [WWW Document]. URL <https://www.scidev.net/afrique-sub-saharienne/opinions/medecine-traditionnelle-covid-19-croyances-realites/> (accessed 3.24.22).
- Anuk, A.T., Polat, N., Akdas, S., Erol, S.A., Tanacan, A., Biriken, D., Keskin, H.L., Moraloglu Tekin, O., Yazihan, N., Sahin, D., 2021. The Relation Between Trace Element Status (Zinc, Copper, Magnesium) and Clinical Outcomes in COVID-19 Infection During Pregnancy. *Biol Trace Elem Res* 199, 3608–3617. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02496-y>

- Araki, S., Suzuki, M., Fujimoto, M., Kimura, M., 1995. Enhancement of Resistance to Bacterial Infection in Mice by Vitamin B2. *J. Vet. Med. Sci.* 57, 599–602. <https://doi.org/10.1292/jvms.57.599>
- Argano, C., Mallaci Bocchio, R., Lo Monaco, M., Scibetta, S., Natoli, G., Cavezzi, A., Troiani, E., Corrao, S., 2022. An Overview of Systematic Reviews of the Role of Vitamin D on Inflammation in Patients with Diabetes and the Potentiality of Its Application on Diabetic Patients with COVID-19. *IJMS* 23, 2873. <https://doi.org/10.3390/ijms23052873>
- Armstrong, T., Strommer, L., Ruiz-Jasbon, F., Shek, F.W., Harris, S.F., Permert, J., Johnson, C.D., 2007. Pancreaticoduodenectomy for Peri-Ampullary Neoplasia Leads to Specific Micronutrient Deficiencies. *Pancreatology* 7, 37–44. <https://doi.org/10.1159/000101876>
- Audrey Cyr, Léa Zubiria, 2014. Cuivre - Les meilleures sources alimentaires [WWW Document]. URL <https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=cuivre> (accessed 6.7.22).
- Avila, D.S., Puntel, R.L., Aschner, M., 2013. Manganese in Health and Disease, in: Sigel, A., Sigel, H., Sigel, R.K.O. (Eds.), *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases, Metal Ions in Life Sciences*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 199–227. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_7
- Azzi, A., Stocker, A., 2000. Vitamin E: non-antioxidant roles. *Progress in Lipid Research* 39, 231–255. [https://doi.org/10.1016/S0163-7827\(00\)00006-0](https://doi.org/10.1016/S0163-7827(00)00006-0)
- Barh, D., Chaitankar, V., Yiannakopoulou, E.C., Salawu, E.O., Chowbina, S., Ghosh, P., Azevedo, V., 2014. In Silico Models, in: *Animal Biotechnology*. Elsevier, pp. 385–404. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416002-6.00021-3>
- Basch, H., Newton, M.D., Moskowitz, J.W., 1980. The electronic structure of small nickel atom clusters. *The Journal of Chemical Physics* 73, 4492–4510. <https://doi.org/10.1063/1.440687>
- Beigmohammadi, M.T., Bitarafan, S., Hoseindokht, A., Abdollahi, A., Amoozadeh, L., Soltani, D., 2021. The effect of supplementation with vitamins A, B, C, D, and E on disease severity and inflammatory responses in patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Trials* 22, 802. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05795-4>
- (Benhaberou-Brun. D, 2014. Qu'est ce que l'iode → son rôle et les besoins quotidiens [WWW Document]. URL <https://alvityl.fr/oligo-elements/iode/> (accessed 6.5.22).

- Bensaad.S, n.d. Les oligoéléments 7.
- Beran, A., Mhanna, M., Srour, O., Ayesch, H., Stewart, J.M., Hjouj, M., Khokher, W., Mhanna, A.S., Ghazaleh, D., Khader, Y., Sayeh, W., Assaly, R., 2022. Clinical significance of micronutrient supplements in patients with coronavirus disease 2019: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN* 48, 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.12.033>
- Bermond, A., Ghestem, J.-P., Yousfi, I., 1998. Kinetic approach to the chemical speciation of trace metals in soils†. *Analyst* 123, 785–789. <https://doi.org/10.1039/a707776i>
- Biaggio, V.S., Salvetti, N.R., Pérez Chaca, M.V., Valdez, S.R., Ortega, H.H., Gimenez, M.S., Gomez, N.N., 2012. Alterations of the extracellular matrix of lung during zinc deficiency. *Br J Nutr* 108, 62–70. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005290>
- Bizuti, M.R., Starck, É., da Silva Fagundes, K.K., Puhle, J.G., Lima, L.M., de Oliveira, N.R., de Sousa Silva, G.V., Silva, D.T.R. e, 2022. Influence of exercise and vitamin D on the immune system against Covid-19: an integrative review of current literature. *Mol Cell Biochem* 477, 1725–1737. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04402-7>
- Bonnefond-Ortega, M., Goudable, J., Chambrier, C., Bétry, C., 2018. L’absorption intestinale des vitamines hydrosolubles et liposolubles en pratique clinique. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 32, 57–66. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2017.09.004>
- Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., Richier, Q., 2020. COVID-19 : physiopathologie d’une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne* 41, 375–389. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
- Booth, S.L., 2009. Roles for Vitamin K Beyond Coagulation. *Annu. Rev. Nutr.* 29, 89–110. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141217>
- Bouaziz, J.D., Duong, T.A., Jachiet, M., Velter, C., Lestang, P., Cassius, C., Arsouze, A., Domergue Than Trong, E., Bagot, M., Begon, E., Sulimovic, L., Rybojad, M., 2020. Vascular skin symptoms in COVID- 19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34. <https://doi.org/10.1111/jdv.16544>
- Briac Le Louis, 2019. Qu’est ce que le Fer ? Bienfaits et aliments riches en Fer [WWW Document]. URL <https://alvityl.fr/oligo-elements/fer/> (accessed 6.6.22).
- Brody, T., 1998. *Nutritional Biochemistry - Tom Brody - Google Livres* [WWW Document]. URL https://books.google.dz/books?id=n2fgyhDUaTEC&lr=&hl=fr&source=gbs_navlinks_s (accessed 6.9.22).

- Bussan, D.D., Snaychuk, L., Bartzas, G., Douvris, C., 2022. Quantification of trace elements in surgical and KN95 face masks widely used during the SARS-COVID-19 pandemic. *Science of The Total Environment* 814, 151924. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151924>
- Callaway, E., 2021. Omicron likely to weaken COVID vaccine protection. *Nature* 600, 367–368. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03672-3>
- Campi, I., Gennari, L., Merlotti, D., Mingiano, C., Frosali, A., Giovanelli, L., Torlasco, C., Pengo, M.F., Heilbron, F., Soranna, D., Zambon, A., Di Stefano, M., Aresta, C., Bonomi, M., Cangiano, B., Favero, V., Fatti, L., Perego, G.B., Chiodini, I., Parati, G., Persani, L., 2021. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC Infect Dis* 21, 566. <https://doi.org/gao>
- Campion, G., 2020. Le silicium - Le Monde au Naturel [WWW Document]. URL <https://mondenaturel.ca/le-silicium/> (accessed 6.7.22).
- Cardin Changizi, peggy, 2020. Zinc : rôle, bienfaits, dosage, aliments [WWW Document]. URL <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-nutrition/2615495-zinc-role-bienfaits-dosage-aliments/> (accessed 6.7.22).
- Caumes, E., 2020. L'infection à SARS-CoV-2. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique* 2020, 2–4. <https://doi.org/10.1016/j.amcp.2020.08.002>
- Chen, C., Hu, H., Li, X., Zheng, Z., Wang, Z., Wang, X., Zheng, P., Cui, F., Li, G., Wang, Y., Liu, Z., Ma, Y., 2022. Rapid Detection of Anti-SARS-CoV-2 Antibody Using a Selenium Nanoparticle-Based Lateral Flow Immunoassay. *IEEE Trans.on Nanobioscience* 21, 37–43. <https://doi.org/10.1109/TNB.2021.3105662>
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., Xu, G., 2020. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* 97, 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
- Çimke, S., Yıldırım Gürkan, D., 2021. Determination of interest in vitamin use during COVID-19 pandemic using Google Trends data: Infodemiology study. *Nutrition* 85, 111138. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111138>
- COBALT.pdf, n.d.
- Cui, J., Li, F., Shi, Z.-L., 2019. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17, 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- de Almeida Brasiel, P.G., 2020. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clinical Nutrition ESPEN* 38, 65–66. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.06.003>

- de Wilde, A.H., Snijder, E.J., Kikkert, M., van Hemert, M.J., 2017. Host Factors in Coronavirus Replication, in: Tripp, R.A., Tompkins, S.M. (Eds.), Roles of Host Gene and Non-Coding RNA Expression in Virus Infection, Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer International Publishing, Cham, pp. 1–42. https://doi.org/10.1007/82_2017_25
- de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., Munster, V.J., 2016. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 14, 523–534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Deeks, J.J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Spijker, R., Taylor-Phillips, S., Adriano, A., Beese, S., Dretzke, J., Ferrante di Ruffano, L., Harris, I.M., Price, M.J., Dittrich, S., Emperador, D., Hooft, L., Leeftang, M.M., Van den Bruel, A., Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group, 2020. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
- Derbyshire, E., Delange, J., 2020. COVID-19: is there a role for immunonutrition, particularly in the over 65s? *BMJNPH* 3, 100–105. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000071>
- Dharmalingam, K., Birdi, A., Tomo, S., Sreenivasulu, K., Charan, J., Yadav, D., Purohit, P., Sharma, P., 2021. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Ind J Clin Biochem* 36, 416–426. <https://doi.org/10.1007/s12291-021-00961-6>
- Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., Yang, J., 2020. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- Dramé, M., Cofais, C., Hentzien, M., Proye, E., Coulibaly, P.S., Demoustier-Tampère, D., Destailleur, M.-H., Lotin, M., Cantagrit, E., Cebille, A., Desprez, A., Blondiau, F., Kanagaratnam, L., Godaert, L., 2021. Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review. *Nutrients* 13, 1339. <https://doi.org/10.3390/nu13041339>
- Driggin, E., Madhavan, M.V., Gupta, A., 2022. The role of vitamin D in cardiovascular disease and COVID-19. *Rev Endocr Metab Disord* 23, 293–297. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09674-w>
- Ferrer-Sánchez, N., Díaz-Goicoechea, M., Mayoral-Cesar, V., García-Solbas, S., Nieves-Soriano, B.J., Parrón-Carreño, T., Fernández-Alonso, A.M., 2022. Serum 25(OH)

- Vitamin D Levels in Pregnant Women with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Case-Control Study. *IJERPH* 19, 3965. <https://doi.org/10.3390/ijerph19073965>
- Feyaerts, A.F., Luyten, W., 2020. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition* 79–80, 110948. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110948>
- Fox, S.E., Akmatbekov, A., Harbert, J.L., Li, G., Brown, J.Q., Heide, R.S.V., 2020. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans (preprint). *Pathology*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
- Froese, D.S., Fowler, B., Baumgartner, M.R., 2019. Vitamin B₁₂, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation. *Jrnl of Inher Metab Disea* 42, 673–685. <https://doi.org/10.1002/jimd.12009>
- Ganesh, B., Rajakumar, T., Malathi, M., Manikandan, N., Nagaraj, J., Santhakumar, A., Elangovan, A., Malik, Y.S., 2021. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clinical Epidemiology and Global Health* 10, 100694. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.100694>
- Gao, D., Xu, M., Wang, G., Lv, J., Ma, X., Guo, Y., Zhang, D., Yang, H., Jiang, W., Deng, F., Xia, G., Lu, Z., Lv, L., Gong, S., 2021. The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging* 13, 7020–7034. <https://doi.org/10.18632/aging.202557>
- Ghasemian, R., Shamshirian, A., Heydari, K., Malekan, M., Alizadeh-Navaei, R., Ebrahimzadeh, M.A., Ebrahimi Warkiani, M., Jafarpour, H., Razavi Bazaz, S., Rezaei Shahmirzadi, A., Khodabandeh, M., Seyfari, B., Motamedzadeh, A., Dadgostar, E., Aalinezhad, M., Sedaghat, M., Razzaghi, N., Zarandi, B., Asadi, A., Yaghoubi Naei, V., Beheshti, R., Hessami, A., Azizi, S., Mohseni, A.R., Shamshirian, D., 2021a. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 75. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14675>
- Ghasemian, R., Shamshirian, A., Heydari, K., Malekan, M., Alizadeh-Navaei, R., Ebrahimzadeh, M.A., Ebrahimi Warkiani, M., Jafarpour, H., Razavi Bazaz, S., Rezaei Shahmirzadi, A., Khodabandeh, M., Seyfari, B., Motamedzadeh, A., Dadgostar, E., Aalinezhad, M., Sedaghat, M., Razzaghi, N., Zarandi, B., Asadi, A., Yaghoubi Naei, V., Beheshti, R., Hessami, A., Azizi, S., Mohseni, A.R., Shamshirian, D., 2021b. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 75. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14675>

- Gombart, A.F., Pierre, A., Maggini, S., 2020. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 12, 236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
- Grant, W.B., 2021. Vitamin D’s Role in Reducing Risk of SARS-CoV-2 and COVID-19 Incidence, Severity, and Death. *Nutrients* 14, 183. <https://doi.org/10.3390/nu14010183>
- Grillat, J., Pire, B., Rabinovitch, B., Salbaing, J., 2020. NICKEL, Propriétés - Encyclopædia Universalis [WWW Document]. URL <https://www.universalis.fr/encyclopedie/nickel/2-proprietes/> (accessed 6.7.22).
- Guilland, J.-C., Lequeu, B., 2009. L’encyclopédie des vitamines - Du nutriment au médicament - 3 volumes [WWW Document]. Unithèque. URL <https://www.unitheque.com/encyclopedie-des-vitamines-nutriment-medicament-volumes/tec-et-doc-em-inter-lavoisier/Livre/32019> (accessed 6.8.22).
- Günelan, E., Cebiöglu, İ.K., Çonak, Ö., 2021. The Popularity of the Biologically-Based Therapies During Coronavirus Pandemic Among the Google Users in the USA, UK, Germany, Italy and France. *Complementary Therapies in Medicine* 58, 102682. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102682>
- Guo, Y., Korteweg, C., McNutt, M.A., Gu, J., 2008. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Research* 133, 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.01.022>
- Ha, H.Y., Alfulaij, N., Berry, M.J., Seale, L.A., 2019. From Selenium Absorption to Selenoprotein Degradation. *Biol Trace Elem Res* 192, 26–37. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01771-x>
- Hantz, S., 2020. Diagnostic biologique de l’infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *Revue Francophone des Laboratoires* 2020, 48–56. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30313-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30313-0)
- He, X., Lau, E.H.Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y.C., Wong, J.Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., Zhang, F., Cowling, B.J., Li, F., Leung, G.M., 2020. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 26, 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hemilä, H., Chalker, E., 2021. Vitamin C and zinc lozenges for COVID-19? *Journal of the American Pharmacists Association* 61, e39. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2021.05.018>

- Hirotsu, Y., Omata, M., 2021. SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage rapidly spreads and replaces R.1 lineage in Japan: Serial and stationary observation in a community. *Infection, Genetics and Evolution* 95, 105088. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105088>
- Hodges, S.J., Pitsillides, A.A., Ytrebø, L.M., Soper, R., 2017. Anti-Inflammatory Actions of Vitamin K, in: Gordeladze, J.O. (Ed.), *Vitamin K2 - Vital for Health and Wellbeing*. InTech. <https://doi.org/10.5772/63891>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C., Pöhlmann, S., 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hojyo, S., Fukada, T., 2016. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *Journal of Immunology Research* 2016, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2016/6762343>
- Hopefl, R., Ben-Eltriki, M., Deb, S., 2022. Association Between Vitamin D Levels and Inflammatory Markers in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Pharm Pharm Sci* 25, 124–136. <https://doi.org/10.18433/jpps32518>
- Huang, Z., Rose, A.H., Hoffmann, P.R., 2012. The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling* 16, 705–743. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4145>
- Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M.-R., Virtanen, S.M., 2001. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet* 358, 1500–1503. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1)
- Ilbäck, N.-G., Frisk, P., Tallkvist, J., Gadhasson, I.-L., Blomberg, J., Friman, G., 2008. Gastrointestinal uptake of trace elements are changed during the course of a common human viral (Coxsackievirus B3) infection in mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 22, 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.12.001>
- Jalandra, R., Yadav, A.K., Verma, D., Dalal, N., Sharma, M., Singh, R., Kumar, A., Solanki, P.R., 2020. Strategies and perspectives to develop SARS-CoV-2 detection methods and diagnostics. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 129, 110446. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110446>
- Jeremy, M., Gurusubramanian, G., Roy, V.K., 2019. Vitamin D3 regulates apoptosis and proliferation in the testis of D-galactose-induced aged rat model. *Sci Rep* 9, 14103. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50679-y>

- Jill Seladi-Schulman, 2019. In Vivo vs. In Vitro: Definition, Examples, and More [WWW Document]. URL https://www.healthline.com/health/in-vivo-vs-in-vitro?fbclid=IwAR1SBfjjWMWCsDkRkj7w52SoIPOHFXYLE49W9ggQPgpbYGM098-Fw_7II0 (accessed 7.1.22).
- Jovic, T.H., Ali, S.R., Ibrahim, N., Jessop, Z.M., Tarassoli, S.P., Dobbs, T.D., Holford, P., Thornton, C.A., Whitaker, I.S., 2020. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients* 12, 2550. <https://doi.org/10.3390/nu12092550>
- Jugdaohsingh, R., 2007. SILICON AND BONE HEALTH. *J Nutr Health Aging* 11, 99–110.
- Kahmann, L., Uciechowski, P., Warmuth, S., Plümäkers, B., Gressner, A.M., Malavolta, M., Mocchegiani, E., Rink, L., 2008. Zinc Supplementation in the Elderly Reduces Spontaneous Inflammatory Cytokine Release and Restores T Cell Functions. *Rejuvenation Research* 11, 227–237. <https://doi.org/10.1089/rej.2007.0613>
- Kardos, J., Héja, L., Simon, Á., Jablonkai, I., Kovács, R., Jemnitz, K., 2018. Copper signalling: causes and consequences. *Cell Commun Signal* 16, 71. <https://doi.org/10.1186/s12964-018-0277-3>
- Khan, M., Khan, H., Khan, S., Nawaz, M., 2020. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study. *Journal of Medical Microbiology* 69, 1114–1123. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001231>
- Kiela, P.R., Ghishan, F.K., 2016. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 30, 145–159. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.007>
- Kohlmeier, M., 2013. How Nutrients are Affected by Genetics, in: *Nutrigenetics*. Elsevier, pp. 103–221. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385900-6.00004-6>
- Koratala, A., Gallan, A.J., 2021. Acute kidney injury in a man taking vitamin supplements for COVID-19 prophylaxis. *CN* 96, 251–252. <https://doi.org/10.5414/CN110632>
- Krouf, P.D., 2020. Anomalies du métabolisme des oligoéléments 17.
- Kumar, A., Arora, A., Sharma, P., Anikhindi, S.A., Bansal, N., Singla, V., Khare, S., Srivastava, A., 2020. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3566166>
- Kumar, P., Kumar, M., Bedi, O., Gupta, M., Kumar, S., Jaiswal, G., Rahi, V., Yedke, N.G., Bijalwan, A., Sharma, S., Jamwal, S., 2021. Role of vitamins and minerals as

- immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacol* 29, 1001–1016.
<https://doi.org/10.1007/s10787-021-00826-7>
- Kwak, S.G., Choo, Y.J., Chang, M.C., 2022. The effectiveness of high-dose intravenous vitamin C for patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine* 64, 102797.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102797>
- Lamers, M.M., Beumer, J., van der Vaart, J., Knoops, K., Puschhof, J., Breugem, T.I., Ravelli, R.B.G., Paul van Schayck, J., Mykytyn, A.Z., Duimel, H.Q., van Donselaar, E., Riesebosch, S., Kuijpers, H.J.H., Schipper, D., van de Wetering, W.J., de Graaf, M., Koopmans, M., Cuppen, E., Peters, P.J., Haagmans, B.L., Clevers, H., 2020. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 369, 50–54.
<https://doi.org/10.1126/science.abc1669>
- Lanenga, M., Terry, M., McNaughton, J.L., Stark, L.E., 1999. Safety of 25-hydroxyvitamin D3 as a source of vitamin D3 in turkey rations. *Vet Hum Toxicol* 41, 75–78.
- Larbier, M., 1992. Nutrition et alimentation des volailles. *Nutrition et alimentation des volailles* 1–358.
- Lauer, S.A., Grantz, K.H., Bi, Q., Jones, F.K., Zheng, Q., Meredith, H.R., Azman, A.S., Reich, N.G., Lessler, J., 2020. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine* 172, 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R., Horoi, M., Le Bon, S.D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blečić, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I.L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M.R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., Souchay, C., Rossi, C., Journe, F., Hsieh, J., Edjlali, M., Carlier, R., Ris, L., Lovato, A., De Filippis, C., Coppee, F., Fakhry, N., Ayad, T., Saussez, S., 2020. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277, 2251–2261.
<https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Lefebvre, C., Zubiria, Léa, 2017. Le nickel : bienfait et danger de cet allergène très répandu [WWW Document]. URL https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=nickel_nu (accessed 6.7.22).

- Lenntech, 2022. Cobalt (Co) - Chemical properties, Health and Environmental effects [WWW Document]. Lenntech.fr. URL <https://www.lenntech.pl/cobalt.htm> (accessed 6.7.22).
- Levy, Benhamou, 2010. Cours [WWW Document]. URL http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_11/site/html/1.html (accessed 4.4.22).
- Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., Su, X., Cao, B., 2020. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet* 395, 1517–1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
- Li, Ruiyun, Pei, S., Chen, B., Song, Y., Zhang, T., Yang, W., Shaman, J., 2020. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science* 368, 489–493. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>
- Li, Rong, Wu, K., Li, Y., Liang, X., Tse, W.K.F., Yang, L., Lai, K.P., 2020. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging* 12, 15784–15796. <https://doi.org/10.18632/aging.103888>
- Li, Y., Bai, W., Hashikawa, T., 2020. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 92, 552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Lisa Maragakis, Gabor David Kelen, 2022. COVID-19 Vaccine: What You Need to Know | Johns Hopkins Medicine [WWW Document]. URL <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/covid-19-vaccine-what-you-need-to-know> (accessed 3.24.22).
- Loïc, A., 2016. Spiruline : un superaliment riche en fer [WWW Document]. URL <https://www.spirulinedeshautsdefrance.com/riche-en-fer> (accessed 6.7.22).
- Maggini, S., Wintergerst, E.S., Beveridge, S., Hornig, D., 2008. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Proc. Nutr. Soc.* 67, E84. <https://doi.org/10.1017/S0029665108006939>
- Majidi, N., Rabbani, F., Gholami, S., Gholamalizadeh, M., BourBour, F., Rastgoo, S., Hajipour, A., Shadnoosh, M., Akbari, M.E., Bahar, B., Ashoori, N., Alizadeh, A., Samipoor, F., Moslem, A., Doaei, S., Suzuki, K., 2021. The Effect of Vitamin C on Pathological Parameters and Survival Duration of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Randomized Clinical Trial. *Front. Immunol.* 12, 717816. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717816>
- Malabadi, R.B., Meti, N.T., Chalannavar, R.K., 2021. Role of herbal medicine for controlling coronavirus (SARS-CoV-2) disease (COVID-19) 32.

- Mansur, J.L., Tajer, C., Mariani, J., Inserra, F., Ferder, L., Manucha, W., 2020. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)* 32, 267–277. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2020.11.003>
- Marc Feuillée, Alexis Brézet, 2020. Iode - Qu'est-ce que c'est ? - Fiches santé et conseils médicaux [WWW Document]. URL <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/nutrition-nutriments/iode/quest-ce-que-cest> (accessed 4.13.22).
- Maurice Donat, 2004. Manque d'iode : Comment éviter la carence ? [WWW Document]. URL <https://www.oligotherapiepourlavie.com/comment-eviter-la-carence-en-iode/> (accessed 6.5.22).
- Médart, J., 2005. Manuel pratique de nutrition.
- Mikkelsen, K., Apostolopoulos, V., 2019. Vitamin B1, B2, B3, B5, and B6 and the Immune System, in: Mahmoudi, M., Rezaei, N. (Eds.), *Nutrition and Immunity*. Springer International Publishing, Cham, pp. 115–125. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9_7
- Mikkelsen, K., Stojanovska, L., Prakash, M., Apostolopoulos, V., 2017. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas* 96, 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.012>
- Milani, G.P., Macchi, M., Guz-Mark, A., 2021. Vitamin C in the Treatment of COVID-19. *Nutrients* 13, 1172. <https://doi.org/10.3390/nu13041172>
- Mizuri, S., 2015. ACE and ACE2 in kidney disease. *WJN* 4, 74. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.74>
- Moona, A.A., Daria, S., Asaduzzaman, Md., Islam, Md.R., 2021. Bangladesh reported delta variant of coronavirus among its citizen: Actionable items to tackle the potential massive third wave. *Infection Prevention in Practice* 3, 100159. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2021.100159>
- Nair-Collins, M., Joffe, A.R., 2021. Hypothalamic function in patients diagnosed as brain dead and its practical consequences, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 433–446. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00029-0>
- Nall, R., 2018. Copper Deficiency: Symptoms, Treatment, and More [WWW Document]. URL <https://www.healthline.com/health/copper-deficiency#causes> (accessed 6.7.22).
- Ng, J.H., Bijol, V., Sparks, M.A., Sise, M.E., Izzedine, H., Jhaveri, K.D., 2020. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19.

- Advances in Chronic Kidney Disease 27, 365–376.
<https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.09.003>
- NIH, 2020. What Are Clinical Trials and Studies? | National Institute on Aging [WWW Document]. URL <https://www.nia.nih.gov/health/what-are-clinical-trials-and-studies?fbclid=IwAR1HAcM5EYRaruAgUBGYL5MEsC19A1SPcpLeJVzkiR0WhFXGN61Eah1IzGY> (accessed 7.1.22).
- Palace, V.P., Khaper, N., Qin, Q., Singal, P.K., 1999. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology and Medicine* 26, 746–761. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00266-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00266-4)
- Parant, F., Bouloy, J., Haesebaert, J., Bendim'red, L., Goldet, K., Vanhems, P., Henaff, L., Gilbert, T., Cuerq, C., Blond, E., Bost, M., Bonnefoy, M., 2022. Vitamin D and COVID-19 Severity in Hospitalized Older Patients: Potential Benefit of Prehospital Vitamin D Supplementation. *Nutrients* 14, 1641. <https://doi.org/10.3390/nu14081641>
- Paul Gisbert Auwaerter, Arturo Casadevall, 2022. Coronavirus Treatment: Is COVID-19 Treatable? | Johns Hopkins Medicine [WWW Document]. URL <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/coronavirus-treatment-whats-in-development> (accessed 3.23.22).
- Pecoraro, L., Martini, L., Salvottini, C., Dalle Carbonare, L., Piacentini, G., Pietrobelli, A., 2021. The potential role of zinc, magnesium and selenium against COVID-19: a pragmatic review. *Child and Adolescent Obesity* 4, 127–130. <https://doi.org/10.1080/2574254X.2021.1941706>
- Pedrosa, L.F.C., Barros, A.N.A.B., Leite-Lais, L., 2022. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review. *Clinical Nutrition ESPEN* 47, 9–27. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.11.003>
- Peterson, C.T., Rodionov, D.A., Osterman, A.L., Peterson, S.N., 2020. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients* 12, 3380. <https://doi.org/10.3390/nu12113380>
- Pisoschi, A.M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Geicu, O.I., Bilteanu, L., Serban, A.I., 2022. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry* 232, 114175. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114175>
- Rabon, H.W., Roland, D.A., Bryant, M.M., Smith, R.C., Barnes, D.G., Laurent, S.M., 1995. Absorption of Silicon and Aluminum by Hens Fed Sodium Zeolite A with Various

- Levels of Dietary Cholecalciferol. *Poultry Science* 74, 352–359.
<https://doi.org/10.3382/ps.0740352>
- Raciti, L., Calabrò, R.S., 2020. Can volcanic trace elements facilitate Covid-19 diffusion? A hypothesis stemming from the Mount Etna area, Sicily. *Medical Hypotheses* 144, 110058. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110058>
- Rai, P., Kumar, B.K., Deekshit, V.K., Karunasagar, Indrani, Karunasagar, Iddya, 2021. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Applied Microbiology and Biotechnology* 105, 441–455.
<https://doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5>
- Rani, I., Goyal, A., Bhatnagar, M., Manhas, S., Goel, P., Pal, A., Prasad, R., 2021. Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19. *Nutrition Research* 92, 109–128. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.05.008>
- Ravani, P., Malberti, F., Tripepi, G., Pecchini, P., Cutrupi, S., Pizzini, P., Mallamaci, F., Zoccali, C., 2009. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney International* 75, 88–95. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.501>
- Rehman, M.F. ur, Fariha, C., Anwar, A., Shahzad, N., Ahmad, M., Mukhtar, S., Farhan Ul Haque, M., 2021. Novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A recent mini review. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 19, 612–623.
<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.12.033>
- Ross, A.C., Stephensen, C.B., 1996. Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *FASEB j.* 10, 979–985. <https://doi.org/10.1096/fasebj.10.9.8801180>
- Rouabah Wiam, Tahri Amira, Hazourli Abdelkrim, 2018. Université d’Oum-El-Bouaghi: Analyse de la teneur en iode dans le sel de table consommé dans quelques villes de l’Est Algérien [WWW Document]. URL <http://bib.univ-oeb.dz:8080/jspui/handle/123456789/6213> (accessed 6.6.22).
- Sabico, S., Enani, M.A., Sheshah, E., Aljohani, N.J., Aldisi, D.A., Alotaibi, N.H., Alshingetti, N., Alomar, S.Y., Alnaami, A.M., Amer, O.E., Hussain, S.D., Al-Daghri, N.M., 2021. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 13, 2170. <https://doi.org/10.3390/nu13072170>
- Sardar, S., Chakraborty, A., Chatterjee, M., 1996. Comparative effectiveness of vitamin D3 and dietary vitamin E on peroxidation of lipids and enzymes of the hepatic antioxidant system in Sprague--Dawley rats. *Int J Vitam Nutr Res* 66, 39–45.

- Shakoor, H., Feehan, J., Al Dhaheri, A.S., Ali, H.I., Platat, C., Ismail, L.C., Apostolopoulos, V., Stojanovska, L., 2021. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas* 143, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>
- Sheikh, A., McMenamin, J., Taylor, B., Robertson, C., 2021. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet* 397, 2461–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., Huang, C., 2020. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 5, 802. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Shoemark, D.K., Colenso, C.K., Toelzer, C., Gupta, K., Sessions, R.B., Davidson, A.D., Berger, I., Schaffitzel, C., Spencer, J., Mulholland, A.J., 2021. Molecular Simulations suggest Vitamins, Retinoids and Steroids as Ligands of the Free Fatty Acid Pocket of the SARS-CoV-2 Spike Protein**. *Angew. Chem. Int. Ed.* 60, 7098–7110. <https://doi.org/10.1002/anie.202015639>
- Smith, L.L., 1991. Another cholesterol hypothesis: Cholesterol as antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine* 11, 47–61. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90187-8](https://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90187-8)
- Souza, P.F.N., Mesquita, F.P., Amaral, J.L., Landim, P.G.C., Lima, K.R.P., Costa, M.B., Farias, I.R., Belém, M.O., Pinto, Y.O., Moreira, H.H.T., Magalhaes, I.C.L., Castelo-Branco, D.S.C.M., Montenegro, R.C., de Andrade, C.R., 2022. The spike glycoprotein of SARS-CoV-2: A review of how mutations of spike glycoproteins have driven the emergence of variants with high transmissibility and immune escape. *International Journal of Biological Macromolecules* 208, 105–125. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.058>
- Speeckaert, M.M., Delanghe, J.R., 2022. Commentary: Is There a Crucial Link Between Vitamin D Status and Inflammatory Response in Patients With COVID-19? *Front. Immunol.* 13, 875973. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.875973>
- Sun, J., He, W.-T., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., Li, G., Suchard, M.A., Tian, J., Zhou, J., Veit, M., Su, S., 2020. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends in Molecular Medicine* 26, 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>
- Tan, C.W., Ho, L.P., Kalimuddin, S., Cherng, B.P.Z., Teh, Y.E., Thien, S.Y., Wong, H.M., Tern, P.J.W., Chandran, M., Chay, J.W.M., Nagarajan, C., Sultana, R., Low, J.G.H.,

- Ng, H.J., 2020. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 79–80, 111017. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>
- Tentolouris, N., Samakidou, G., Eleftheriadou, I., Tentolouris, A., Jude, E.B., 2022. The effect of vitamin D supplementation on mortality and intensive care unit admission of COVID-19 patients. A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Metabolism Res* 38. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3517>
- Thomas, S., Patel, D., Bittel, B., Wolski, K., Wang, Q., Kumar, A., Il'Giovine, Z.J., Mehra, R., McWilliams, C., Nissen, S.E., Desai, M.Y., 2021. 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* 4, e210369. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
- Tizaoui, K., Zidi, I., Lee, K.H., Ghayda, R.A., Hong, S.H., Li, H., Smith, L., Koyanagi, A., Jacob, L., Kronbichler, A., Shin, J.I., 2020. Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Int. J. Biol. Sci.* 16, 2906–2923. <https://doi.org/10.7150/ijbs.48812>
- Tuerk, M.J., Fazel, N., 2009. Zinc deficiency: Current Opinion in Gastroenterology 25, 136–143. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328321b395>
- Ueland, P.M., McCann, A., Midttun, Ø., Ulvik, A., 2017. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Molecular Aspects of Medicine* 53, 10–27. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.08.001>
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D.H., Holbrook, M.G., Gamble, A., Williamson, B.N., Tamin, A., Harcourt, J.L., Thornburg, N.J., Gerber, S.I., Lloyd-Smith, J.O., de Wit, E., Munster, V.J., 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 382, 1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A.S., Mehra, M.R., Schuepbach, R.A., Ruschitzka, F., Moch, H., 2020. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 395, 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

- Vavougiou, G.D., 2020. Host – virus – drug interactions as determinants of COVID-19's phenotypes: A data-driven hypothesis. *Medical Hypotheses* 144, 110275. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110275>
- Verdrengh, M., Tarkowski, A., 2005. Riboflavin in innate and acquired immune responses. *Inflamm. res.* 54, 390–393. <https://doi.org/10.1007/s00011-005-1372-7>
- Wang, T.J., Pencina, M.J., Booth, S.L., Jacques, P.F., Ingelsson, E., Lanier, K., Benjamin, E.J., D'Agostino, R.B., Wolf, M., Vasan, R.S., 2008. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 117, 503–511. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>
- Wang, Y., Zhao, R., Russell, R.G., Goldman, I.D., 2001. Localization of the murine reduced folate carrier as assessed by immunohistochemical analysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 1513, 49–54. [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(01\)00340-6](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(01)00340-6)
- Waqas Khan, H.M., Parikh, N., Megala, S.M., Predeteanu, G.S., 2020. Unusual Early Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C. *Am J Case Rep* 21. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925521>
- Weissleder, R., Lee, H., Ko, J., Pittet, M.J., 2020. COVID-19 diagnostics in context. *Sci. Transl. Med.* 12, eabc1931. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc1931>
- WHO, 2022. Advice for the public [WWW Document]. URL <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public> (accessed 6.10.22).
- Wintergerst, E.S., Maggini, S., Hornig, D.H., 2006. Immune-Enhancing Role of Vitamin C and Zinc and Effect on Clinical Conditions. *Ann Nutr Metab* 50, 85–94. <https://doi.org/10.1159/000090495>
- Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M.A., Niemeyer, D., Jones, T.C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., Wendtner, C., 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581, 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- worldometer, 2022. COVID Live - Coronavirus Statistics - Worldometer [WWW Document]. URL <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed 6.9.22).
- Xu, J., Li, Y., Gan, F., Du, Y., Yao, Y., 2020. Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. *J Dent Res* 99, 989–989. <https://doi.org/10.1177/0022034520918518>

- A. Alruwaili, M., Jarrar, Y., 2022. Effects of vitamin C and D on the mRNA expression of angiotensin converting enzyme 2 receptor, cathepsin L, and transmembrane serine protease in the mouse lungs. *Libyan Journal of Medicine* 17, 2054111. <https://doi.org/10.1080/19932820.2022.2054111>
- Abbaspour, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., 2014. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci* 19, 164–174.
- Adams, J.F., Johnstone, J.M., Hunter, R.D., 1960. VITAMIN-A DEFICIENCY FOLLOWING TOTAL GASTRECTOMY. *The Lancet* 275, 415–417. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(60\)90342-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(60)90342-1)
- Aghagoli, G., Gallo Marin, B., Soliman, L.B., Sellke, F.W., 2020. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg* 35, 1302–1305. <https://doi.org/10.1111/jocs.14538>
- Agrawal, S., Agrawal, A., Said, H.M., 2016. Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 311, C386–C391. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00141.2016>
- Aguirre, J.D., Culotta, V.C., 2012. Battles with Iron: Manganese in Oxidative Stress Protection. *Journal of Biological Chemistry* 287, 13541–13548. <https://doi.org/10.1074/jbc.R111.312181>
- Ahn, E., Kang, H., 2018. Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol* 71, 103–112. <https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.2.103>
- Amel Bouzabata, 2020. Médecine traditionnelle et COVID-19: croyances et réalités - Afrique Sub-Saharienne [WWW Document]. URL <https://www.scidev.net/afrique-sub-saharienne/opinions/medecine-traditionnelle-covid-19-croyances-realites/> (accessed 3.24.22).
- Anuk, A.T., Polat, N., Akdas, S., Erol, S.A., Tanacan, A., Biriken, D., Keskin, H.L., Moraloglu Tekin, O., Yazihan, N., Sahin, D., 2021. The Relation Between Trace Element Status (Zinc, Copper, Magnesium) and Clinical Outcomes in COVID-19 Infection During Pregnancy. *Biol Trace Elem Res* 199, 3608–3617. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02496-y>
- Araki, S., Suzuki, M., Fujimoto, M., Kimura, M., 1995. Enhancement of Resistance to Bacterial Infection in Mice by Vitamin B2. *J. Vet. Med. Sci.* 57, 599–602. <https://doi.org/10.1292/jvms.57.599>
- Argano, C., Mallaci Bocchio, R., Lo Monaco, M., Scibetta, S., Natoli, G., Cavezzi, A., Troiani, E., Corrao, S., 2022. An Overview of Systematic Reviews of the Role of

- Vitamin D on Inflammation in Patients with Diabetes and the Potentiality of Its Application on Diabetic Patients with COVID-19. *IJMS* 23, 2873. <https://doi.org/10.3390/ijms23052873>
- Armstrong, T., Strommer, L., Ruiz-Jasbon, F., Shek, F.W., Harris, S.F., Permert, J., Johnson, C.D., 2007. Pancreaticoduodenectomy for Peri-Ampullary Neoplasia Leads to Specific Micronutrient Deficiencies. *Pancreatology* 7, 37–44. <https://doi.org/10.1159/000101876>
- Audrey Cyr, Léa Zubiria, 2014. Cuivre - Les meilleures sources alimentaires [WWW Document]. URL <https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=cuivre> (accessed 6.7.22).
- Avila, D.S., Puntel, R.L., Aschner, M., 2013. Manganese in Health and Disease, in: Sigel, A., Sigel, H., Sigel, R.K.O. (Eds.), *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases, Metal Ions in Life Sciences*. Springer Netherlands, Dordrecht, pp. 199–227. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_7
- Azzi, A., Stocker, A., 2000. Vitamin E: non-antioxidant roles. *Progress in Lipid Research* 39, 231–255. [https://doi.org/10.1016/S0163-7827\(00\)00006-0](https://doi.org/10.1016/S0163-7827(00)00006-0)
- Barh, D., Chaitankar, V., Yiannakopoulou, E.C., Salawu, E.O., Chowbina, S., Ghosh, P., Azevedo, V., 2014. In Silico Models, in: *Animal Biotechnology*. Elsevier, pp. 385–404. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416002-6.00021-3>
- Basch, H., Newton, M.D., Moskowitz, J.W., 1980. The electronic structure of small nickel atom clusters. *The Journal of Chemical Physics* 73, 4492–4510. <https://doi.org/10.1063/1.440687>
- Beigmohammadi, M.T., Bitarafan, S., Hoseindokht, A., Abdollahi, A., Amoozadeh, L., Soltani, D., 2021. The effect of supplementation with vitamins A, B, C, D, and E on disease severity and inflammatory responses in patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Trials* 22, 802. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05795-4>
- (Benhaberou-Brun. D, 2014. Qu'est ce que l'iode → son rôle et les besoins quotidiens [WWW Document]. URL <https://alvityl.fr/oligo-elements/iode/> (accessed 6.5.22).
- Bensaad.S, n.d. Les oligoéléments 7.
- Beran, A., Mhanna, M., Srour, O., Ayesh, H., Stewart, J.M., Hjouj, M., Khokher, W., Mhanna, A.S., Ghazaleh, D., Khader, Y., Sayeh, W., Assaly, R., 2022. Clinical significance of micronutrient supplements in patients with coronavirus disease 2019:

- A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN* 48, 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.12.033>
- Bermond, A., Ghestem, J.-P., Yousfi, I., 1998. Kinetic approach to the chemical speciation of trace metals in soils†. *Analyst* 123, 785–789. <https://doi.org/10.1039/a707776i>
- Biaggio, V.S., Salvetti, N.R., Pérez Chaca, M.V., Valdez, S.R., Ortega, H.H., Gimenez, M.S., Gomez, N.N., 2012. Alterations of the extracellular matrix of lung during zinc deficiency. *Br J Nutr* 108, 62–70. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005290>
- Bizuti, M.R., Starck, É., da Silva Fagundes, K.K., Puhle, J.G., Lima, L.M., de Oliveira, N.R., de Sousa Silva, G.V., Silva, D.T.R. e, 2022. Influence of exercise and vitamin D on the immune system against Covid-19: an integrative review of current literature. *Mol Cell Biochem* 477, 1725–1737. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04402-7>
- Bonnefond-Ortega, M., Goudable, J., Chambrier, C., Bétry, C., 2018. L'absorption intestinale des vitamines hydrosolubles et liposolubles en pratique clinique. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 32, 57–66. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2017.09.004>
- Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., Richier, Q., 2020. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne* 41, 375–389. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
- Booth, S.L., 2009. Roles for Vitamin K Beyond Coagulation. *Annu. Rev. Nutr.* 29, 89–110. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-080508-141217>
- Bouaziz, J.D., Duong, T.A., Jachiet, M., Velter, C., Lestang, P., Cassius, C., Arsouze, A., Domergue Than Trong, E., Bagot, M., Begon, E., Sulimovic, L., Rybojad, M., 2020. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34. <https://doi.org/10.1111/jdv.16544>
- Briac Le Louis, 2019. Qu'est ce que le Fer ? Bienfaits et aliments riches en Fer [WWW Document]. URL <https://alvityl.fr/oligo-elements/fer/> (accessed 6.6.22).
- Brody, T., 1998. *Nutritional Biochemistry* - Tom Brody - Google Livres [WWW Document]. URL https://books.google.dz/books?id=n2fgyhDUaTEC&lr=&hl=fr&source=gbs_navlinks_s (accessed 6.9.22).
- Bussan, D.D., Snaychuk, L., Bartzas, G., Douvris, C., 2022. Quantification of trace elements in surgical and KN95 face masks widely used during the SARS-COVID-19 pandemic. *Science of The Total Environment* 814, 151924. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151924>

- Callaway, E., 2021. Omicron likely to weaken COVID vaccine protection. *Nature* 600, 367–368. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03672-3>
- Campi, I., Gennari, L., Merlotti, D., Mingiano, C., Frosali, A., Giovanelli, L., Torlasco, C., Pengo, M.F., Heilbron, F., Soranna, D., Zambon, A., Di Stefano, M., Aresta, C., Bonomi, M., Cangiano, B., Favero, V., Fatti, L., Perego, G.B., Chiodini, I., Parati, G., Persani, L., 2021. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC Infect Dis* 21, 566. <https://doi.org/gao>
- Campion, G., 2020. Le silicium - Le Monde au Naturel [WWW Document]. URL <https://mondenaturel.ca/le-silicium/> (accessed 6.7.22).
- Cardin Changizi, peggy, 2020. Zinc : rôle, bienfaits, dosage, aliments [WWW Document]. URL <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-nutrition/2615495-zinc-role-bienfaits-dosage-aliments/> (accessed 6.7.22).
- Caumes, E., 2020. L'infection à SARS-CoV-2. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique* 2020, 2–4. <https://doi.org/10.1016/j.amcp.2020.08.002>
- Chen, C., Hu, H., Li, X., Zheng, Z., Wang, Z., Wang, X., Zheng, P., Cui, F., Li, G., Wang, Y., Liu, Z., Ma, Y., 2022. Rapid Detection of Anti-SARS-CoV-2 Antibody Using a Selenium Nanoparticle-Based Lateral Flow Immunoassay. *IEEE Trans.on Nanobioscience* 21, 37–43. <https://doi.org/10.1109/TNB.2021.3105662>
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., Xu, G., 2020. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* 97, 829–838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
- Çimke, S., Yıldırım Gürkan, D., 2021. Determination of interest in vitamin use during COVID-19 pandemic using Google Trends data: Infodemiology study. *Nutrition* 85, 111138. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111138>
- COBALT.pdf, n.d.
- Cui, J., Li, F., Shi, Z.-L., 2019. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17, 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- de Almeida Brasiel, P.G., 2020. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clinical Nutrition ESPEN* 38, 65–66. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.06.003>
- de Wilde, A.H., Snijder, E.J., Kikkert, M., van Hemert, M.J., 2017. Host Factors in Coronavirus Replication, in: Tripp, R.A., Tompkins, S.M. (Eds.), *Roles of Host Gene and Non-Coding RNA Expression in Virus Infection*, *Current Topics in Microbiology*

- and Immunology. Springer International Publishing, Cham, pp. 1–42.
https://doi.org/10.1007/82_2017_25
- de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., Munster, V.J., 2016. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 14, 523–534.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Deeks, J.J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Spijker, R., Taylor-Phillips, S., Adriano, A., Beese, S., Dretzke, J., Ferrante di Ruffano, L., Harris, I.M., Price, M.J., Dittrich, S., Emperador, D., Hooft, L., Leeftang, M.M., Van den Bruel, A., Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group, 2020. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
- Derbyshire, E., Delange, J., 2020. COVID-19: is there a role for immunonutrition, particularly in the over 65s? *BMJNPH* 3, 100–105. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000071>
- Dharmalingam, K., Birdi, A., Tomo, S., Sreenivasulu, K., Charan, J., Yadav, D., Purohit, P., Sharma, P., 2021. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Ind J Clin Biochem* 36, 416–426. <https://doi.org/10.1007/s12291-021-00961-6>
- Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C., Yang, J., 2020. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- Dramé, M., Cofais, C., Hentzien, M., Proye, E., Coulibaly, P.S., Demoustier-Tampère, D., Destailleur, M.-H., Lotin, M., Cantagrit, E., Cebille, A., Desprez, A., Blondiau, F., Kanagaratnam, L., Godaert, L., 2021. Relation between Vitamin D and COVID-19 in Aged People: A Systematic Review. *Nutrients* 13, 1339. <https://doi.org/10.3390/nu13041339>
- Driggin, E., Madhavan, M.V., Gupta, A., 2022. The role of vitamin D in cardiovascular disease and COVID-19. *Rev Endocr Metab Disord* 23, 293–297. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09674-w>
- Ferrer-Sánchez, N., Díaz-Goicoechea, M., Mayoral-Cesar, V., García-Solbas, S., Nieves-Soriano, B.J., Parrón-Carreño, T., Fernández-Alonso, A.M., 2022. Serum 25(OH) Vitamin D Levels in Pregnant Women with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Case-Control Study. *IJERPH* 19, 3965. <https://doi.org/10.3390/ijerph19073965>
- Feyaerts, A.F., Luyten, W., 2020. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition* 79–80, 110948. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110948>

- Fox, S.E., Akmatbekov, A., Harbert, J.L., Li, G., Brown, J.Q., Heide, R.S.V., 2020. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans (preprint). *Pathology*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
- Froese, D.S., Fowler, B., Baumgartner, M.R., 2019. Vitamin B₁₂, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation. *Jrnl of Inher Metab Disea* 42, 673–685. <https://doi.org/10.1002/jimd.12009>
- Ganesh, B., Rajakumar, T., Malathi, M., Manikandan, N., Nagaraj, J., Santhakumar, A., Elangovan, A., Malik, Y.S., 2021. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clinical Epidemiology and Global Health* 10, 100694. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.100694>
- Gao, D., Xu, M., Wang, G., Lv, J., Ma, X., Guo, Y., Zhang, D., Yang, H., Jiang, W., Deng, F., Xia, G., Lu, Z., Lv, L., Gong, S., 2021. The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging* 13, 7020–7034. <https://doi.org/10.18632/aging.202557>
- Ghasemian, R., Shamshirian, A., Heydari, K., Malekan, M., Alizadeh-Navaei, R., Ebrahimzadeh, M.A., Ebrahimi Warkiani, M., Jafarpour, H., Razavi Bazaz, S., Rezaei Shahmirzadi, A., Khodabandeh, M., Seyfari, B., Motamedzadeh, A., Dadgostar, E., Aalinezhad, M., Sedaghat, M., Razzaghi, N., Zarandi, B., Asadi, A., Yaghoubi Naei, V., Beheshti, R., Hessami, A., Azizi, S., Mohseni, A.R., Shamshirian, D., 2021a. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 75. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14675>
- Ghasemian, R., Shamshirian, A., Heydari, K., Malekan, M., Alizadeh-Navaei, R., Ebrahimzadeh, M.A., Ebrahimi Warkiani, M., Jafarpour, H., Razavi Bazaz, S., Rezaei Shahmirzadi, A., Khodabandeh, M., Seyfari, B., Motamedzadeh, A., Dadgostar, E., Aalinezhad, M., Sedaghat, M., Razzaghi, N., Zarandi, B., Asadi, A., Yaghoubi Naei, V., Beheshti, R., Hessami, A., Azizi, S., Mohseni, A.R., Shamshirian, D., 2021b. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 75. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14675>
- Gombart, A.F., Pierre, A., Maggini, S., 2020. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 12, 236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
- Grant, W.B., 2021. Vitamin D’s Role in Reducing Risk of SARS-CoV-2 and COVID-19 Incidence, Severity, and Death. *Nutrients* 14, 183. <https://doi.org/10.3390/nu14010183>

- Grillat, J., Pire, B., Rabinovitch, B., Salbaing, J., 2020. NICKEL, Propriétés - Encyclopædia Universalis [WWW Document]. URL <https://www.universalis.fr/encyclopedie/nickel/2-proprietes/> (accessed 6.7.22).
- Guilland, J.-C., Lequeu, B., 2009. L'encyclopédie des vitamines - Du nutriment au médicament - 3 volumes [WWW Document]. Unithèque. URL <https://www.unitheque.com/encyclopedie-des-vitamines-nutriment-medicament-volumes/tec-et-doc-em-inter-lavoisier/Livre/32019> (accessed 6.8.22).
- Günalan, E., Cebiöglu, İ.K., Çonak, Ö., 2021. The Popularity of the Biologically-Based Therapies During Coronavirus Pandemic Among the Google Users in the USA, UK, Germany, Italy and France. *Complementary Therapies in Medicine* 58, 102682. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102682>
- Guo, Y., Korteweg, C., McNutt, M.A., Gu, J., 2008. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Research* 133, 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.01.022>
- Ha, H.Y., Alfulaij, N., Berry, M.J., Seale, L.A., 2019. From Selenium Absorption to Selenoprotein Degradation. *Biol Trace Elem Res* 192, 26–37. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01771-x>
- Hantz, S., 2020. Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. *Revue Francophone des Laboratoires* 2020, 48–56. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30313-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30313-0)
- He, X., Lau, E.H.Y., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y.C., Wong, J.Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., Zhang, F., Cowling, B.J., Li, F., Leung, G.M., 2020. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 26, 672–675. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hemilä, H., Chalker, E., 2021. Vitamin C and zinc lozenges for COVID-19? *Journal of the American Pharmacists Association* 61, e39. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2021.05.018>
- Hirotsu, Y., Omata, M., 2021. SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage rapidly spreads and replaces R.1 lineage in Japan: Serial and stationary observation in a community. *Infection, Genetics and Evolution* 95, 105088. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105088>
- Hodges, S.J., Pitsillides, A.A., Ytrebø, L.M., Soper, R., 2017. Anti-Inflammatory Actions of Vitamin K, in: Gordeladze, J.O. (Ed.), *Vitamin K2 - Vital for Health and Wellbeing*. InTech. <https://doi.org/10.5772/63891>

- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C., Pöhlmann, S., 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hojyo, S., Fukada, T., 2016. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *Journal of Immunology Research* 2016, 1–21. <https://doi.org/10.1155/2016/6762343>
- Hopefl, R., Ben-Eltriki, M., Deb, S., 2022. Association Between Vitamin D Levels and Inflammatory Markers in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Pharm Pharm Sci* 25, 124–136. <https://doi.org/10.18433/jpps32518>
- Huang, Z., Rose, A.H., Hoffmann, P.R., 2012. The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling* 16, 705–743. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4145>
- Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., Järvelin, M.-R., Virtanen, S.M., 2001. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet* 358, 1500–1503. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1)
- Ilbäck, N.-G., Frisk, P., Tallkvist, J., Gadhasson, I.-L., Blomberg, J., Friman, G., 2008. Gastrointestinal uptake of trace elements are changed during the course of a common human viral (Coxsackievirus B3) infection in mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 22, 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.12.001>
- Jalandra, R., Yadav, A.K., Verma, D., Dalal, N., Sharma, M., Singh, R., Kumar, A., Solanki, P.R., 2020. Strategies and perspectives to develop SARS-CoV-2 detection methods and diagnostics. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 129, 110446. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110446>
- Jeremy, M., Gurusubramanian, G., Roy, V.K., 2019. Vitamin D3 regulates apoptosis and proliferation in the testis of D-galactose-induced aged rat model. *Sci Rep* 9, 14103. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50679-y>
- Jill Seladi-Schulman, 2019. In Vivo vs. In Vitro: Definition, Examples, and More [WWW Document]. URL https://www.healthline.com/health/in-vivo-vs-in-vitro?fbclid=IwAR1SBfjjWMWCsDkRkj7w52SoIPOHFXyle49W9ggQPgpbYGM098-Fw_7II0 (accessed 7.1.22).
- Jovic, T.H., Ali, S.R., Ibrahim, N., Jessop, Z.M., Tarassoli, S.P., Dobbs, T.D., Holford, P., Thornton, C.A., Whitaker, I.S., 2020. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients* 12, 2550. <https://doi.org/10.3390/nu12092550>

- Jugdaohsingh, R., 2007. SILICON AND BONE HEALTH. *J Nutr Health Aging* 11, 99–110.
- Kahmann, L., Uciechowski, P., Warmuth, S., Plümäkers, B., Gressner, A.M., Malavolta, M., Mocchegiani, E., Rink, L., 2008. Zinc Supplementation in the Elderly Reduces Spontaneous Inflammatory Cytokine Release and Restores T Cell Functions. *Rejuvenation Research* 11, 227–237. <https://doi.org/10.1089/rej.2007.0613>
- Kardos, J., Héja, L., Simon, Á., Jablonkai, I., Kovács, R., Jemnitz, K., 2018. Copper signalling: causes and consequences. *Cell Commun Signal* 16, 71. <https://doi.org/10.1186/s12964-018-0277-3>
- Khan, M., Khan, H., Khan, S., Nawaz, M., 2020. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study. *Journal of Medical Microbiology* 69, 1114–1123. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001231>
- Kiela, P.R., Ghishan, F.K., 2016. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 30, 145–159. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.007>
- Kohlmeier, M., 2013. How Nutrients are Affected by Genetics, in: *Nutrigenetics*. Elsevier, pp. 103–221. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385900-6.00004-6>
- Koratala, A., Gallan, A.J., 2021. Acute kidney injury in a man taking vitamin supplements for COVID-19 prophylaxis. *CN* 96, 251–252. <https://doi.org/10.5414/CN110632>
- Krouf, P.D., 2020. Anomalies du métabolisme des oligoéléments 17.
- Kumar, A., Arora, A., Sharma, P., Anikhindi, S.A., Bansal, N., Singla, V., Khare, S., Srivastava, A., 2020. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3566166>
- Kumar, P., Kumar, M., Bedi, O., Gupta, M., Kumar, S., Jaiswal, G., Rahi, V., Yedke, N.G., Bijalwan, A., Sharma, S., Jamwal, S., 2021. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacol* 29, 1001–1016. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00826-7>
- Kwak, S.G., Choo, Y.J., Chang, M.C., 2022. The effectiveness of high-dose intravenous vitamin C for patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine* 64, 102797. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102797>
- Lamers, M.M., Beumer, J., van der Vaart, J., Knoops, K., Puschhof, J., Breugem, T.I., Ravelli, R.B.G., Paul van Schayck, J., Mykytyn, A.Z., Duimel, H.Q., van Donselaar,

- E., Riesebosch, S., Kuijpers, H.J.H., Schipper, D., van de Wetering, W.J., de Graaf, M., Koopmans, M., Cuppen, E., Peters, P.J., Haagmans, B.L., Clevers, H., 2020. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 369, 50–54. <https://doi.org/10.1126/science.abc1669>
- Lanenga, M., Terry, M., McNaughton, J.L., Stark, L.E., 1999. Safety of 25-hydroxyvitamin D3 as a source of vitamin D3 in turkey rations. *Vet Hum Toxicol* 41, 75–78.
- Larbier, M., 1992. Nutrition et alimentation des volailles. *Nutrition et alimentation des volailles* 1–358.
- Lauer, S.A., Grantz, K.H., Bi, Q., Jones, F.K., Zheng, Q., Meredith, H.R., Azman, A.S., Reich, N.G., Lessler, J., 2020. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine* 172, 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R., Horoi, M., Le Bon, S.D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I.L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M.R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., Souchay, C., Rossi, C., Journe, F., Hsieh, J., Edjlali, M., Carlier, R., Ris, L., Lovato, A., De Filippis, C., Coppee, F., Fakhry, N., Ayad, T., Saussez, S., 2020. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 277, 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Lefebvre, C., Zubiria, Léa, 2017. Le nickel : bienfait et danger de cet allergène très répandu [WWW Document]. URL https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=nickel_nu (accessed 6.7.22).
- Lenntech, 2022. Cobalt (Co) - Chemical properties, Health and Environmental effects [WWW Document]. [Lenntech.fr](https://www.lenntech.pl/cobalt.htm). URL <https://www.lenntech.pl/cobalt.htm> (accessed 6.7.22).
- Levy, Benhamou, 2010. Cours [WWW Document]. URL http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_11/site/html/1.html (accessed 4.4.22).
- Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., Su, X., Cao, B., 2020. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet* 395, 1517–1520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)

- Li, Ruiyun, Pei, S., Chen, B., Song, Y., Zhang, T., Yang, W., Shaman, J., 2020. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science* 368, 489–493. <https://doi.org/10.1126/science.abb3221>
- Li, Rong, Wu, K., Li, Y., Liang, X., Tse, W.K.F., Yang, L., Lai, K.P., 2020. Revealing the targets and mechanisms of vitamin A in the treatment of COVID-19. *Aging* 12, 15784–15796. <https://doi.org/10.18632/aging.103888>
- Li, Y., Bai, W., Hashikawa, T., 2020. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 92, 552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Lisa Maragakis, Gabor David Kelen, 2022. COVID-19 Vaccine: What You Need to Know | Johns Hopkins Medicine [WWW Document]. URL <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/covid-19-vaccine-what-you-need-to-know> (accessed 3.24.22).
- Loïc, A., 2016. Spiruline : un superaliment riche en fer [WWW Document]. URL <https://www.spirulinedeshautsdefrance.com/riche-en-fer> (accessed 6.7.22).
- Maggini, S., Wintergerst, E.S., Beveridge, S., Hornig, D., 2008. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Proc. Nutr. Soc.* 67, E84. <https://doi.org/10.1017/S0029665108006939>
- Majidi, N., Rabbani, F., Gholami, S., Gholamalizadeh, M., BourBour, F., Rastgoo, S., Hajipour, A., Shadnoosh, M., Akbari, M.E., Bahar, B., Ashoori, N., Alizadeh, A., Samipoor, F., Moslem, A., Doaei, S., Suzuki, K., 2021. The Effect of Vitamin C on Pathological Parameters and Survival Duration of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Randomized Clinical Trial. *Front. Immunol.* 12, 717816. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717816>
- Malabadi, R.B., Meti, N.T., Chalannavar, R.K., 2021. Role of herbal medicine for controlling coronavirus (SARS-CoV-2) disease (COVID-19) 32.
- Mansur, J.L., Tajer, C., Mariani, J., Inserra, F., Ferder, L., Manucha, W., 2020. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis (English Edition)* 32, 267–277. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2020.11.003>
- Marc Feuillée, Alexis Brézet, 2020. Iode - Qu'est-ce que c'est ? - Fiches santé et conseils médicaux [WWW Document]. URL <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/nutrition-nutriments/iode/quest-ce-que-cest> (accessed 4.13.22).

- Maurice Donat, 2004. Manque d'iode : Comment éviter la carence ? [WWW Document]. URL <https://www.oligotherapiepourlavie.com/comment-eviter-la-carence-en-iodo/> (accessed 6.5.22).
- Médart, J., 2005. Manuel pratique de nutrition.
- Mikkelsen, K., Apostolopoulos, V., 2019. Vitamin B1, B2, B3, B5, and B6 and the Immune System, in: Mahmoudi, M., Rezaei, N. (Eds.), Nutrition and Immunity. Springer International Publishing, Cham, pp. 115–125. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16073-9_7
- Mikkelsen, K., Stojanovska, L., Prakash, M., Apostolopoulos, V., 2017. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas* 96, 58–71. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.012>
- Milani, G.P., Macchi, M., Guz-Mark, A., 2021. Vitamin C in the Treatment of COVID-19. *Nutrients* 13, 1172. <https://doi.org/10.3390/nu13041172>
- Mizuri, S., 2015. ACE and ACE2 in kidney disease. *WJN* 4, 74. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.74>
- Moona, A.A., Daria, S., Asaduzzaman, Md., Islam, Md.R., 2021. Bangladesh reported delta variant of coronavirus among its citizen: Actionable items to tackle the potential massive third wave. *Infection Prevention in Practice* 3, 100159. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2021.100159>
- Nair-Collins, M., Joffe, A.R., 2021. Hypothalamic function in patients diagnosed as brain dead and its practical consequences, in: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, pp. 433–446. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00029-0>
- Nall, R., 2018. Copper Deficiency: Symptoms, Treatment, and More [WWW Document]. URL <https://www.healthline.com/health/copper-deficiency#causes> (accessed 6.7.22).
- Ng, J.H., Bijol, V., Sparks, M.A., Sise, M.E., Izzedine, H., Jhaveri, K.D., 2020. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Advances in Chronic Kidney Disease* 27, 365–376. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.09.003>
- NIH, 2020. What Are Clinical Trials and Studies? | National Institute on Aging [WWW Document]. URL <https://www.nia.nih.gov/health/what-are-clinical-trials-and-studies?fbclid=IwAR1HAcM5EYRaruAgUBGYL5MEsC19A1SPcpLeJVzkiRoWhFXGN61Eah1IzGY> (accessed 7.1.22).

- Palace, V.P., Khaper, N., Qin, Q., Singal, P.K., 1999. Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology and Medicine* 26, 746–761. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00266-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00266-4)
- Parant, F., Bouloy, J., Haesebaert, J., Bendim'ned, L., Goldet, K., Vanhems, P., Henaff, L., Gilbert, T., Cuerq, C., Blond, E., Bost, M., Bonnefoy, M., 2022. Vitamin D and COVID-19 Severity in Hospitalized Older Patients: Potential Benefit of Prehospital Vitamin D Supplementation. *Nutrients* 14, 1641. <https://doi.org/10.3390/nu14081641>
- Paul Gisbert Auwaerter, Arturo Casadevall, 2022. Coronavirus Treatment: Is COVID-19 Treatable? | Johns Hopkins Medicine [WWW Document]. URL <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/coronavirus-treatment-whats-in-development> (accessed 3.23.22).
- Pecoraro, L., Martini, L., Salvottini, C., Dalle Carbonare, L., Piacentini, G., Pietrobelli, A., 2021. The potential role of zinc, magnesium and selenium against COVID-19: a pragmatic review. *Child and Adolescent Obesity* 4, 127–130. <https://doi.org/10.1080/2574254X.2021.1941706>
- Pedrosa, L.F.C., Barros, A.N.A.B., Leite-Lais, L., 2022. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review. *Clinical Nutrition ESPEN* 47, 9–27. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.11.003>
- Peterson, C.T., Rodionov, D.A., Osterman, A.L., Peterson, S.N., 2020. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. *Nutrients* 12, 3380. <https://doi.org/10.3390/nu12113380>
- Pisoschi, A.M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Geicu, O.I., Bilteanu, L., Serban, A.I., 2022. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry* 232, 114175. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114175>
- Rabon, H.W., Roland, D.A., Bryant, M.M., Smith, R.C., Barnes, D.G., Laurent, S.M., 1995. Absorption of Silicon and Aluminum by Hens Fed Sodium Zeolite A with Various Levels of Dietary Cholecalciferol. *Poultry Science* 74, 352–359. <https://doi.org/10.3382/ps.0740352>
- Raciti, L., Calabrò, R.S., 2020. Can volcanic trace elements facilitate Covid-19 diffusion? A hypothesis stemming from the Mount Etna area, Sicily. *Medical Hypotheses* 144, 110058. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110058>

- Rai, P., Kumar, B.K., Deekshit, V.K., Karunasagar, Indrani, Karunasagar, Iddya, 2021. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Applied Microbiology and Biotechnology* 105, 441–455. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5>
- Rani, I., Goyal, A., Bhatnagar, M., Manhas, S., Goel, P., Pal, A., Prasad, R., 2021. Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19. *Nutrition Research* 92, 109–128. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.05.008>
- Ravani, P., Malberti, F., Tripepi, G., Pecchini, P., Cutrupi, S., Pizzini, P., Mallamaci, F., Zoccali, C., 2009. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney International* 75, 88–95. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.501>
- Rehman, M.F. ur, Fariha, C., Anwar, A., Shahzad, N., Ahmad, M., Mukhtar, S., Farhan Ul Haque, M., 2021. Novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A recent mini review. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 19, 612–623. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.12.033>
- Ross, A.C., Stephensen, C.B., 1996. Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *FASEB j.* 10, 979–985. <https://doi.org/10.1096/fasebj.10.9.8801180>
- Rouabah Wiam, Tahri Amira, Hazourli Abdelkrim, 2018. Université d’Oum-El-Bouaghi: Analyse de la teneur en iode dans le sel de table consommé dans quelques villes de l’Est Algérien [WWW Document]. URL <http://bib.univ-oeb.dz:8080/jspui/handle/123456789/6213> (accessed 6.6.22).
- Sabico, S., Enani, M.A., Sheshah, E., Aljohani, N.J., Aldisi, D.A., Alotaibi, N.H., Alshingetti, N., Alomar, S.Y., Alnaami, A.M., Amer, O.E., Hussain, S.D., Al-Daghri, N.M., 2021. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 13, 2170. <https://doi.org/10.3390/nu13072170>
- Sardar, S., Chakraborty, A., Chatterjee, M., 1996. Comparative effectiveness of vitamin D3 and dietary vitamin E on peroxidation of lipids and enzymes of the hepatic antioxidant system in Sprague--Dawley rats. *Int J Vitam Nutr Res* 66, 39–45.
- Shakoor, H., Feehan, J., Al Dhaheri, A.S., Ali, H.I., Platat, C., Ismail, L.C., Apostolopoulos, V., Stojanovska, L., 2021. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas* 143, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>

- Sheikh, A., McMenamin, J., Taylor, B., Robertson, C., 2021. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet* 397, 2461–2462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1)
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., Huang, C., 2020. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 5, 802. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Shoemark, D.K., Colenso, C.K., Toelzer, C., Gupta, K., Sessions, R.B., Davidson, A.D., Berger, I., Schaffitzel, C., Spencer, J., Mulholland, A.J., 2021. Molecular Simulations suggest Vitamins, Retinoids and Steroids as Ligands of the Free Fatty Acid Pocket of the SARS-CoV-2 Spike Protein**. *Angew. Chem. Int. Ed.* 60, 7098–7110. <https://doi.org/10.1002/anie.202015639>
- Smith, L.L., 1991. Another cholesterol hypothesis: Cholesterol as antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine* 11, 47–61. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(91\)90187-8](https://doi.org/10.1016/0891-5849(91)90187-8)
- Souza, P.F.N., Mesquita, F.P., Amaral, J.L., Landim, P.G.C., Lima, K.R.P., Costa, M.B., Farias, I.R., Belém, M.O., Pinto, Y.O., Moreira, H.H.T., Magalhaes, I.C.L., Castelo-Branco, D.S.C.M., Montenegro, R.C., de Andrade, C.R., 2022. The spike glycoprotein of SARS-CoV-2: A review of how mutations of spike glycoproteins have driven the emergence of variants with high transmissibility and immune escape. *International Journal of Biological Macromolecules* 208, 105–125. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.058>
- Speeckaert, M.M., Delanghe, J.R., 2022. Commentary: Is There a Crucial Link Between Vitamin D Status and Inflammatory Response in Patients With COVID-19? *Front. Immunol.* 13, 875973. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.875973>
- Sun, J., He, W.-T., Wang, L., Lai, A., Ji, X., Zhai, X., Li, G., Suchard, M.A., Tian, J., Zhou, J., Veit, M., Su, S., 2020. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends in Molecular Medicine* 26, 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>
- Tan, C.W., Ho, L.P., Kalimuddin, S., Cherng, B.P.Z., Teh, Y.E., Thien, S.Y., Wong, H.M., Tern, P.J.W., Chandran, M., Chay, J.W.M., Nagarajan, C., Sultana, R., Low, J.G.H., Ng, H.J., 2020. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 79–80, 111017. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>

- Tentolouris, N., Samakidou, G., Eleftheriadou, I., Tentolouris, A., Jude, E.B., 2022. The effect of vitamin D supplementation on mortality and intensive care unit admission of COVID-19 patients. A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Metabolism Res* 38. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3517>
- Thomas, S., Patel, D., Bittel, B., Wolski, K., Wang, Q., Kumar, A., Il'Giovine, Z.J., Mehra, R., McWilliams, C., Nissen, S.E., Desai, M.Y., 2021. 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* 4, e210369. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
- Tizaoui, K., Zidi, I., Lee, K.H., Ghayda, R.A., Hong, S.H., Li, H., Smith, L., Koyanagi, A., Jacob, L., Kronbichler, A., Shin, J.I., 2020. Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Int. J. Biol. Sci.* 16, 2906–2923. <https://doi.org/10.7150/ijbs.48812>
- Tuerk, M.J., Fazel, N., 2009. Zinc deficiency: Current Opinion in Gastroenterology 25, 136–143. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328321b395>
- Ueland, P.M., McCann, A., Midttun, Ø., Ulvik, A., 2017. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Molecular Aspects of Medicine* 53, 10–27. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.08.001>
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D.H., Holbrook, M.G., Gamble, A., Williamson, B.N., Tamin, A., Harcourt, J.L., Thornburg, N.J., Gerber, S.I., Lloyd-Smith, J.O., de Wit, E., Munster, V.J., 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 382, 1564–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A.S., Mehra, M.R., Schuepbach, R.A., Ruschitzka, F., Moch, H., 2020. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 395, 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Vavougiou, G.D., 2020. Host – virus – drug interactions as determinants of COVID-19's phenotypes: A data-driven hypothesis. *Medical Hypotheses* 144, 110275. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110275>
- Verdrengh, M., Tarkowski, A., 2005. Riboflavin in innate and acquired immune responses. *Inflamm. res.* 54, 390–393. <https://doi.org/10.1007/s00011-005-1372-7>

- Wang, T.J., Pencina, M.J., Booth, S.L., Jacques, P.F., Ingelsson, E., Lanier, K., Benjamin, E.J., D'Agostino, R.B., Wolf, M., Vasan, R.S., 2008. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation* 117, 503–511. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>
- Wang, Y., Zhao, R., Russell, R.G., Goldman, I.D., 2001. Localization of the murine reduced folate carrier as assessed by immunohistochemical analysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 1513, 49–54. [https://doi.org/10.1016/S0005-2736\(01\)00340-6](https://doi.org/10.1016/S0005-2736(01)00340-6)
- Waqas Khan, H.M., Parikh, N., Megala, S.M., Predeteanu, G.S., 2020. Unusual Early Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C. *Am J Case Rep* 21. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925521>
- Weissleder, R., Lee, H., Ko, J., Pittet, M.J., 2020. COVID-19 diagnostics in context. *Sci. Transl. Med.* 12, eabc1931. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc1931>
- WHO, 2022. Advice for the public [WWW Document]. URL <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public> (accessed 6.10.22).
- Wintergerst, E.S., Maggini, S., Hornig, D.H., 2006. Immune-Enhancing Role of Vitamin C and Zinc and Effect on Clinical Conditions. *Ann Nutr Metab* 50, 85–94. <https://doi.org/10.1159/000090495>
- Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M.A., Niemeyer, D., Jones, T.C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., Wendtner, C., 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581, 465–469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- worldometer, 2022. COVID Live - Coronavirus Statistics - Worldometer [WWW Document]. URL <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed 6.9.22).
- Xu, J., Li, Y., Gan, F., Du, Y., Yao, Y., 2020. Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. *J Dent Res* 99, 989–989. <https://doi.org/10.1177/0022034520918518>
- Yadav, U.C.S., Kalariya, N.M., Srivastava, S.K., Ramana, K.V., 2010. Protective role of benfotiamine, a fat-soluble vitamin B1 analogue, in lipopolysaccharide-induced cytotoxic signals in murine macrophages. *Free Radical Biology and Medicine* 48, 1423–1434. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.031>

- Yang, J.-K., Lin, S.-S., Ji, X.-J., Guo, L.-M., 2010. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 47, 193–199. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>
- Ye, K., Tang, F., Liao, X., Shaw, B.A., Deng, M., Huang, G., Qin, Z., Peng, X., Xiao, H., Chen, C., Liu, X., Ning, L., Wang, B., Tang, N., Li, M., Xu, F., Lin, S., Yang, J., 2021. Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity?-A Case-Control Study. *Journal of the American College of Nutrition* 40, 724–731. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1826005>
- Yılmaz, K., Şen, V., 2020. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol* 55, 3595–3601. <https://doi.org/10.1002/ppul.25106>
- Yuki, K., Fujiogi, M., Koutsogiannaki, S., 2020. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology* 215, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Zhao, R., Russell, R.G., Wang, Y., Liu, L., Gao, F., Kneitz, B., Edelmann, W., Goldman, I.D., 2001. Rescue of Embryonic Lethality in Reduced Folate Carrier-deficient Mice by Maternal Folic Acid Supplementation Reveals Early Neonatal Failure of Hematopoietic Organs. *Journal of Biological Chemistry* 276, 10224–10228. <https://doi.org/10.1074/jbc.C000905200>