

# Base scientifique des applications de micronutriments comme stratégie de santé publique mondiale efficace, sûre et abordable pour aider à contrôler la pandémie de coronavirus

Aleksandra Niedzwiecki, Ph.D. et Matthias Rath, M.D.  
Dr. Rath Research Institute, San Jose, CA

## Impact mondial de la pandémie de COVID-19

À la mi-décembre 2020, plus de 70 millions de cas de COVID-19 avaient été confirmés dans le monde, et la maladie avait fait plus de 1,6 million de victimes. Selon une déclaration conjointe publiée le 13 octobre 2020 par l'OMS, l'Organisation Mondiale de la Santé, la FAO, l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture et d'autres organisations du système des Nations unies, «la pandémie de COVID-19 a entraîné des pertes humaines considérables dans le monde entier et représente un défi sans précédent pour la santé publique, les systèmes alimentaires et le monde du travail. Les perturbations économiques et sociales causées par la pandémie sont dévastatrices : des dizaines de millions de personnes risquent de tomber dans l'extrême pauvreté, tandis que le nombre de personnes sous-alimentées, actuellement estimé à près de 690 millions, pourrait passer à plus de 800 millions d'ici la fin de l'année.<sup>1</sup> En outre, le vaste impact socio-économique de cette pandémie a menacé la viabilité de tous les secteurs de la société dans le monde entier, en affectant entre autres aspects la santé mentale, l'approvisionnement alimentaire, les services médicaux, l'éducation et l'énergie.<sup>2</sup>

Cette déclaration souligne le fait important, mais souvent négligé, qu'une nutrition saine, y compris un apport optimal d'un éventail complet de micronutriments, est le fondement d'un fonctionnement efficace de notre système immunitaire et assure une protection efficace contre les infections, y compris celle de la COVID-19.

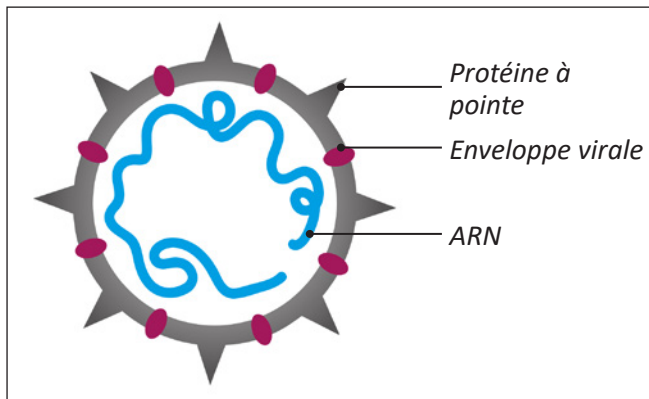
## Correspondance à

Dr. Aleksandra Niedzwiecki,  
Dr. Rath Research Institute,  
5941 Optical Court,  
San Jose, Ca 95138,  
USA.

Email: [author@jcmnh.org](mailto:author@jcmnh.org)

**Mécanismes cellulaires de l'infection par le SRAS-CoV-2**

Le virus identifié comme la cause de la pandémie de COVID-19 est un type de coronavirus désigné sous le nom de SARS-CoV-2 (voir figure 1). Chez les personnes infectées, il provoque une maladie respiratoire grave appelée syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) qui a des conséquences fatales.

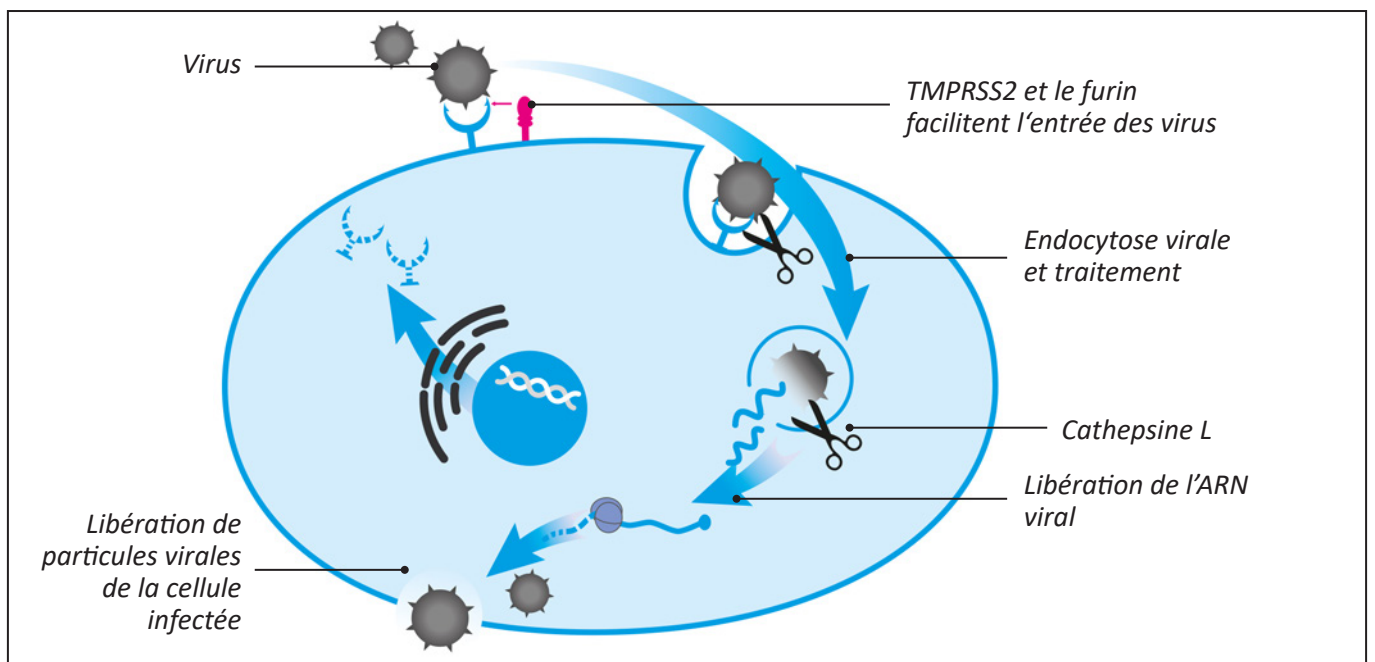


**Image 1 :** Structure du Coronavirus

L'entrée du virus du SRAS-CoV-2 dans la cellule implique la liaison d'une glycoprotéine virale à pointe à son récepteur cellulaire, l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) (voir figure 2).<sup>3</sup> L'ACE2 est présente sur de nombreux types de cellules dans tout le

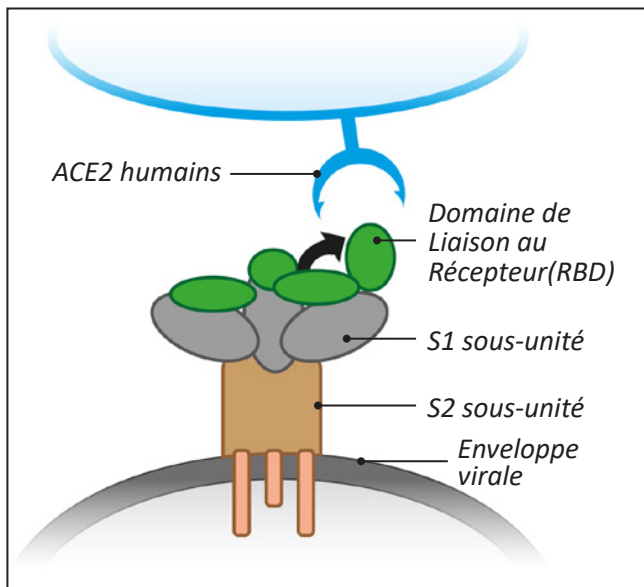
corps humain, avec une forte expression dans les cellules alvéolaires du poumon, les cellules épithéliales nasales, ainsi que les cellules du cœur, des vaisseaux sanguins et d'autres organes.<sup>4,5</sup> Récemment, un autre récepteur cellulaire du virus du SRAS-CoV-2, connu sous le nom de Neuropiline 1 (NRP-1), a été identifié.<sup>6</sup> Ce récepteur est abondamment exprimé dans les cellules endothéliales et épithéliales des voies respiratoires et est impliqué dans le processus d'infectiosité du SRAS-CoV-2.<sup>7</sup>

La liaison du virus aux récepteurs cellulaires se fait par une séquence spécifique sur la protéine de pointe du CoV-2 du SRAS, appelée domaine de liaison au récepteur (RBD), qui détermine l'infectivité virale et constitue la cible potentielle de l'intervention thérapeutique et de la vaccination (voir figure 3). Le RBD situé sur la sous-unité S1 de la pointe virale reconnaît le récepteur ACE2 sur la base d'une structure complémentaire spécifique (principe de verrouillage).<sup>8</sup> Le RBD se dresse et maintient le domaine de la protéine S1 dans un état "ouvert" pour permettre la fixation du virus au récepteur ACE2 humain à la surface de la cellule. Ce changement de conformation du RBD viral



**Image 2 :** Principales étapes de l'infection par le SRAS-CoV-2 des cellules humaines

entraîne une fusion avec la membrane de la cellule hôte par l'intermédiaire d'une autre sous-unité de la protéine à pointe appelée S2. La sous-unité S2 contribue également à maintenir le virus dans une certaine conformation qui est essentielle pour le processus de fusion du virus avec les structures à l'intérieur de la cellule, une condition préalable à sa réplication intracellulaire.<sup>9,10</sup>



**Image 3 :** Caractéristiques des liens SARS-CoV-2 aux Récepteurs cellulaires ACE2

Comme le montre la figure 2, la liaison et le traitement viral à l'intérieur des cellules font intervenir plusieurs enzymes de digestion des protéines (protéases), telles que la sérine-protéase transmembranaire de type II (TMPRSS2), la furine, la cathepsine L, et d'autres.<sup>11,12</sup>

Une fois à l'intérieur de la cellule, le CoV-2-SARS utilise sa polymérase ARN-dépendante (RdRp) pour "détourner" la machinerie cellulaire et traduire son matériel génétique (ARN), condition préalable à la multiplication (réplication) du matériel.<sup>13</sup>

### Approches actuelles de lutte contre la pandémie de Covid-19

Malgré les progrès de la médecine, de la science et de la technologie, nous nous appuyons toujours sur des méthodes fondamentales de distanciation et d'isolement social pour limiter la propagation des virus. Les interventions et les traitements médicaux ont donné des résultats mitigés, avec seulement quelques améliorations dans certains pays.

La stratégie la plus récente pour mettre fin à la pandémie de COVID-19 repose sur des vaccins mis au point à l'aide de technologies expérimentales basées sur l'ARN et l'ADN. Ces vaccins sont différents des vaccins traditionnels, qui contiennent des virus affaiblis ou tués. Ils ne contiennent qu'un schéma génétique (ARN ou ADN) de la protéine à pointe de SARS-CoV-2. Les vaccins basés sur l'ADN utilisent l'ADN viral emballé dans un autre type de virus- généralement des adénovirus- dans le but d'introduire le fragment de gène viral dans le corps humain pour initier la production de la protéine virale et déclencher une réponse immunitaire. Dans les vaccins à base d'ARN, l'ARNm codant pour la protéine virale à pointe est conditionné dans des nanoparticules de lipides afin de pénétrer dans la cellule, où il est traduit par les ribosomes de l'hôte en protéine virale. Cette protéine est ensuite transformée à l'intérieur de la cellule pour déclencher finalement l'immunité des lymphocytes T et la production d'anticorps dirigés contre le virus.

Depuis l'introduction des vaccins à ARNm, on a signalé des effets secondaires transitoires, pour la plupart légers, notamment de la fièvre, des maux de tête, etc. Cependant, certains patients ont eu une réaction allergique grave immédiatement après l'injection. Une paralysie du nerf facial et une inflammation de la colonne vertébrale ont également été signalées<sup>14</sup>. Dans le même temps, l'efficacité immunitaire à long terme et les effets secondaires de cette vaccination ne sont pas connus. Tous ces faits ajoutent au scepticisme du public et à sa résistance à l'acceptation de la vaccination.

### La nécessité de stratégies sûres et efficaces pour contrôler et prévenir la pandémie de coronavirus

L'affaiblissement de l'immunité est un facteur de risque majeur d'infection et de décès par le coronavirus. D'après de multiples rapports, les personnes âgées et les personnes présentant des problèmes de santé pré-existants tels que l'hypertension, le diabète, le cancer et l'obésité sont plus gravement affectées par la COVID-19 et souffrent davantage de complications.<sup>15-17</sup> Tous ces facteurs de risque sont associés à des carences en micronutriments dues à une alimentation inadéquate, au diabète et à d'autres prédispositions génétiques, à la prise de divers médicaments pharmaceutiques, au tabagisme, à la pollution de l'environnement et à d'autres facteurs externes. Ensemble, ils conduisent à des troubles métaboliques et à une altération de l'état de santé des personnes concernées, notamment à un affaiblissement du système immunitaire.

Dès le début de la pandémie COVID-19, la corrélation entre de faibles niveaux de vitamine D, une carence en zinc et un risque d'infections a été établie.<sup>18</sup> Il a été démontré que la sous-alimentation ou la carence en zinc altérait d'importantes fonctions immunitaires telles que l'élimination (phagocytose) des agents pathogènes, l'activité des cellules dites "tueuses naturelles" et autres.<sup>19</sup> En outre, sa combinaison avec la vitamine C a montré des effets de renforcement du système immunitaire.<sup>20</sup>

La vitamine D affecte également le système immunitaire cellulaire en contrôlant la surproduction de cytokines déclenchée par des infections virales, dont la COVID-19. Elle peut également réduire les dommages tissulaires induits par une explosion de molécules de signalisation biologique (cytokines) dans le contexte d'une inflammation et d'une infection, un processus également connu sous le nom de "tempête de cytokines".<sup>21</sup>

Il est significatif qu'une combinaison de vitamine C avec des acides aminés, de l'extrait de thé vert et d'autres

micronutriments ait montré des avantages en diminuant l'expression des récepteurs cellulaires ACE2 - les points d'entrée du coronavirus - dans les cellules pulmonaires et les cellules endothéliales vasculaires, deux des systèmes cellulaires les plus touchés par les infections à coronavirus. Cet effet a été particulièrement renforcé dans le contexte des processus inflammatoires.<sup>22,23</sup>

Il est bien établi que la vitamine C a de puissants effets antiviraux et qu'elle soulage un processus d'inflammation connu pour être aggravé dans les infections à coronavirus, ce qui a donné lieu à la "tempête de cytokines" susmentionnée, qui met en danger la vie des personnes.<sup>24,25</sup> Avec la vitamine D et le zinc, la vitamine C interagit en synergie pour protéger l'intégrité des systèmes cellulaires barrières, notamment ceux de la peau, des parois vasculaires, des poumons, des intestins et d'autres éléments qui constituent la première ligne de défense du corps humain contre l'entrée d'agents pathogènes. Cette combinaison de micronutriments a également un effet positif sur les cellules du système immunitaire.<sup>26</sup>

Entre autres nutriments, les vitamines B sont nécessaires au fonctionnement optimal du système immunitaire pour combattre les infections virales et soutenir la production d'anticorps.<sup>27</sup> Il a donc été démontré qu'une carence en vitamine B6 compromet l'immunité à la fois humorale et à médiation cellulaire. La formation de nouveaux lymphocytes, leur maturation (différenciation) et la production d'anticorps sont toutes deux entravées par une carence en cette vitamine.<sup>28,29</sup> Les personnes âgées, en particulier, sont sujettes à une carence en vitamine B12 et en folate, ce qui affecte négativement leur immunité.<sup>30,31</sup>

Divers extraits et composants actifs extraits de plantes ont également montré des effets bénéfiques sur le fonctionnement du système immunitaire.<sup>32</sup> Parmi ces substances, le fucoidan, par exemple, une molécule de

sucres complexes riches en soufre provenant d'une algue brune, a une influence positive sur le système immunitaire, notamment dans la défense contre les infections virales. Il optimise la fonction de divers systèmes cellulaires impliqués dans la défense immunitaire, notamment les "cellules police" (macrophages) de l'organisme et les "cellules NK" (cellules tueuses naturelles). Ce composé végétal a également une influence positive sur les substances de signalisation mentionnées ci-dessus, les cytokines.<sup>33,34</sup>

En plus de ce composé végétal spécifique, les fruits et légumes riches en polyphénols et en vitamine C en général - cerises acidulées, fruits du litchi, racine de gingembre et autres - ont également montré de forts effets anti-inflammatoires et antioxydants dans de nombreuses études.<sup>35</sup>

#### Avantages des micronutriments contre les coronavirus

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, il y a eu un intérêt croissant pour l'application d'approches naturelles sûres et efficaces qui soutiendraient le fonctionnement du système immunitaire et auraient des effets antiviraux directs sur le coronavirus.

Les micronutriments, en particulier lorsqu'ils sont appliqués dans des combinaisons spécifiques, peuvent à la fois protéger directement contre les agents pathogènes infectieux et améliorer les fonctions du système immunitaire, augmentant ainsi l'efficacité de l'élimination des virus et autres agents pathogènes. Comme leur objectif principal est de renforcer les cellules de l'organisme dans leur défense contre les attaques virales en général, les micronutriments sont également efficaces contre les variants du coronavirus. En outre, les micronutriments ont une grande marge de sécurité et soutiennent de multiples fonctions cellulaires dans l'organisme.

Depuis le début de COVID-19, diverses études ont cherché des composés individuels qui pourraient empêcher la première étape de l'infection cellulaire - la liaison de la protéine à pointe sur le virus à son récepteur cellulaire naturel à la surface de la cellule. Bon nombre de ces études ont appliqué des méthodes de modélisation moléculaire en essayant de faire correspondre la structure de la protéine à pointe virale ("clé") à la structure du récepteur cellulaire ACE2 ("verrou").<sup>17</sup> En outre, des évaluations théoriques ont été réalisées sur la base de l'efficacité connue de composés individuels dans d'autres types d'infections.<sup>36</sup> Un nombre limité d'entre elles ont comporté des tests expérimentaux évaluant quels micronutriments interfèrent avec la liaison de la protéine à pointe de COVID à son récepteur spécifique à la surface cellulaire.<sup>37,38</sup>

#### Applications cliniques des micronutriments contre les coronavirus

De nombreuses études recommandent la consommation de vitamine C pour lutter contre les infections des voies respiratoires inférieures. La supplémentation en vitamine C représente l'une des interventions thérapeutiques les plus convaincantes contre les coronavirus.<sup>39-42</sup>

Un essai clinique réalisé aux États-Unis a montré que des doses intraveineuses (IV) de vitamine C diminuaient le taux de mortalité dû au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) provoqué par la septicémie. Le SDRA est une lésion pulmonaire potentiellement mortelle qui permet au liquide de s'écouler dans les poumons, entravant la respiration et diminuant l'apport d'oxygène à l'organisme. Le développement du SDRA chez les patients atteints de COVID-19 est une complication critique qui a souvent une issue fatale.<sup>43</sup>

Une étude d'intervention clinique randomisée et contrôlée par placebo, publiée récemment, a montré qu'une dose élevée de vitamine C peut réduire de près

de moitié le taux de mortalité chez les patients atteints de COVID-19 à un stade avancé.<sup>44</sup>

Cette étude clinique multicentrique coordonnée par l'hôpital universitaire de Wuhan, le site du déclenchement de la pandémie actuelle, a inclus des patients atteints de COVID-19 confinés dans des unités de soins intensifs en raison de la gravité de la phase mortelle de leur infection. Chez ces patients gravement malades, des doses quotidiennes de 24 grammes de vitamine C, administrées par voie intraveineuse, ont permis de réduire le taux de mortalité de moitié environ, par rapport aux patients ne recevant qu'un placebo.

Les patients recevant ce traitement à forte dose de vitamine C ont également bénéficié d'une bien meilleure oxygénation de leur sang, ce qui indique que l'oxygène peut mieux se déplacer vers les globules rouges à travers le tissu pulmonaire. Cela signifie que le tissu pulmonaire est moins enflammé, un fait qui a été confirmé dans cette étude par des niveaux beaucoup plus faibles de marqueurs inflammatoires (interleukine-6) chez les patients recevant de la vitamine C.

Cependant, les chances de survie de ces patients gravement malades étaient beaucoup plus élevées avec COVID-19 lorsqu'ils recevaient de fortes doses de vitamine C. Par rapport aux patients du groupe d'étude qui ne recevaient qu'un placebo, les patients recevant de la vitamine C avaient un taux de survie deux fois plus élevé. En d'autres termes, une vie sur deux- même à ce stade avancé de l'infection par le coronavirus- pouvait être sauvée. Ces données contrastent fortement avec les résultats des études sur les médicaments pharmaceutiques classiques utilisés chez les patients atteints de COVID-19 à un stade avancé. Le remdesivir, par exemple, a été officiellement approuvé pour le traitement des patients atteints de COVID-19, mais n'a pas tenu cette promesse. Une déclaration de l'OMS de novembre 2020 a conclu qu'il n'y a aucune preuve que le

Remdesivir améliore la survie et d'autres résultats chez les patients COVID-19.<sup>45</sup>

Depuis l'émergence de la pandémie de COVID-19, plusieurs essais cliniques avec les vitamines C, D, A, B3 et le zinc ont également été lancés dans différents pays, comme l'indiquent les rapports de l'OMS.<sup>46</sup>

La publication scientifique faisant état de l'efficacité clinique de la vitamine C chez les patients atteints de COVID-19 n'a toutefois pas abordé spécifiquement les mécanismes cellulaires sous-jacents de cet effet thérapeutique. En général, la vitamine C est connue pour ses grands bienfaits pour le système immunitaire ainsi que pour ses fortes propriétés antioxydantes. C'est un cofacteur pour divers biocatalyseurs (enzymes) impliqués dans les processus de régulation du métabolisme cellulaire ainsi que pour des molécules génétiques (ADN, ARN). La vitamine C est également un facteur essentiel dans la synthèse et l'intégrité du collagène, optimisant ainsi les barrières biologiques naturelles contre les agents infectieux.

Nos études montrent que la vitamine C inhibe spécifiquement plusieurs mécanismes clés des infections à coronavirus. Elle est efficace pour inhiber la production (expression) des récepteurs ACE2 à la surface des cellules du corps humain.<sup>22</sup> De plus, nous avons montré qu'en combinant la vitamine C avec certains autres micronutriments, ces effets peuvent être considérablement renforcés.<sup>23</sup>

### **Elaboration des combinaisons de micronutriments contre le SRAS-CoV-2 en vue d'un contrôle naturel de la pandémie de coronavirus**

En combinant des micronutriments spécifiques qui ont des fonctions cellulaires différentes, nous pouvons obtenir une efficacité antivirale accrue. Ces combinaisons de micronutriments peuvent contrôler simultanément divers processus cellulaires associés à l'infection et sont



efficaces à des doses plus faibles que lorsqu'elles sont utilisées individuellement. Ce principe de «synergie des micronutriments»- les effets mutuellement bénéfiques des différents composants des micronutriments les uns sur les autres - constitue l'épine dorsale de notre recherche scientifique depuis plus de deux décennies, avec des preuves cliniques de son efficacité dans d'autres infections virales et bactériennes.<sup>47-49</sup>

Dans une étude récente, nous avons évalué les effets d'une composition d'extraits de plantes et de composants végétaux actifs qui comprennent la curcumine, le resvératrol, l'extrait de thé vert, les extraits de plantes crucifères et la quercétine, sur les principaux mécanismes cellulaires impliqués dans l'inféctiosité du SRAS-CoV-2 (figure 4).

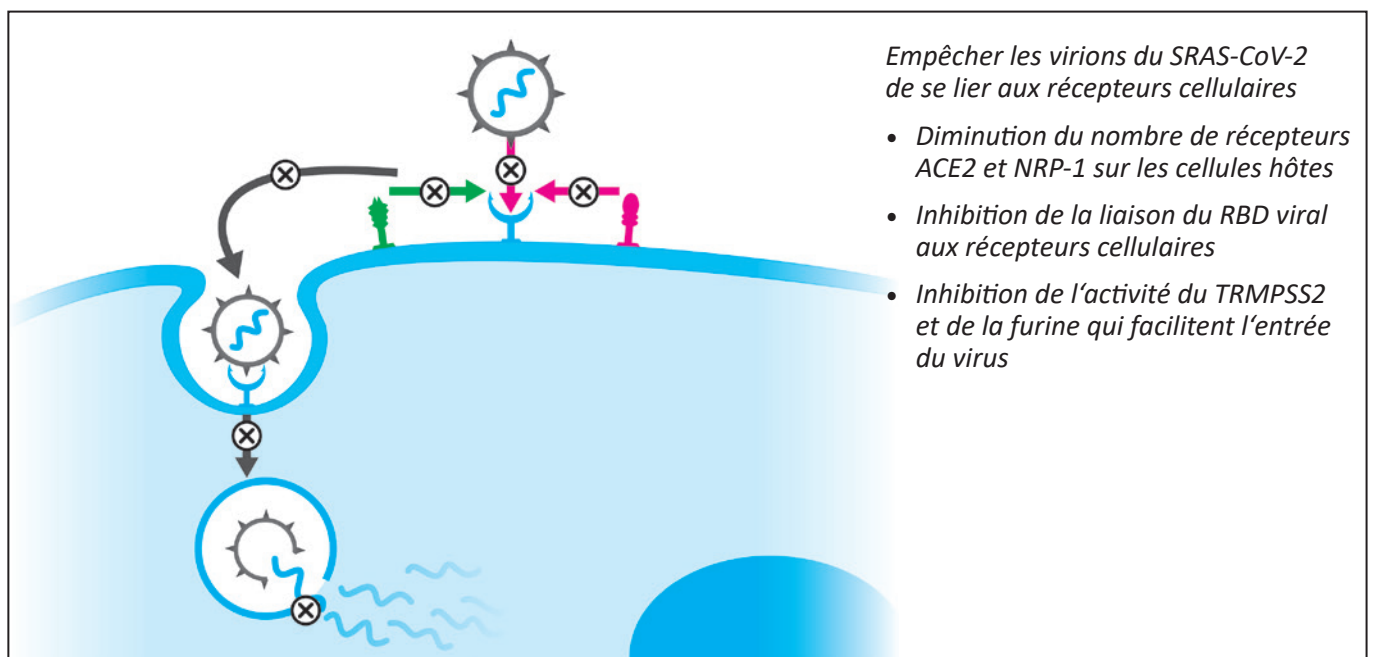
En outre, nous avons observé que la vitamine C (acide ascorbique) utilisée à des concentrations élevées (jusqu'à 10 mM) peut réduire de manière significative la production d'ACE2 au niveau des protéines et de l'ARN. En outre, la vitamine C peut renforcer l'efficacité d'autres composés naturels (c'est-à-dire les extraits

de thé vert/EGCG, la baicaline, la curcumine et autres) pour diminuer la production (expression) des récepteurs cellulaires de l'ACE2 (Ivanov et al., soumis pour publication).

#### A. Rôle des micronutriments dans la diminution des récepteurs ACE2 et NRP-1

La diminution des récepteurs ACE2 et NRP-1 («SARS-CoV-2 stations d'amarrage») présente un objectif thérapeutique important pour diminuer l'inféctiosité virale. Nos études précédentes ont démontré qu'une combinaison spécifique de micronutriments peut inhiber de 90 % l'expression des récepteurs ACE2 sur les cellules épithéliales alvéolaires humaines.<sup>22,23</sup> Dans une étude plus récente, nous avons démontré que ces micronutriments peuvent également diminuer l'expression d'un second type de récepteurs de surface des cellules virales, le PNR-1.<sup>38</sup>

Quant à l'effet inhibiteur du zinc- un oligo-élément- sur l'interaction SRAS-CoV-2/ACE2<sup>50</sup>, nos études ont montré que l'efficacité du zinc dans la diminution de l'expression de l'ACE2 peut être considérablement améliorée



**Image 4 :** Les micronutriments affectent les principaux mécanismes impliqués dans l'inféctiosité des cellules humaines par le SRAS-CoV-2

par sa combinaison avec la vitamine C. Par exemple, l'aspartate de zinc appliqué à une concentration de 33 µM entraîne une inhibition de l'ACE2 de 22 %. Combiné à l'ascorbate, cet effet inhibiteur a plus que doublé et entraîne une inhibition de l'ACE2 de 62 %.<sup>23</sup>

En septembre 2020, une étude clinique randomisée avec 4 500 participants a été lancée dans les cliniques Mayo pour tester le rôle du zinc par rapport à une supplémentation en multivitamines dans le soutien de la santé immunitaire dans le contexte de la pandémie COVID-19. Les résultats sont attendus en septembre 2021.<sup>51</sup>

### **B. Les micronutriments inhibent la liaison du RBD aux récepteurs cellulaires ACE2**

Comme indiqué ci-dessus, l'interaction du site de liaison du récepteur (RBD), un composant de la protéine de surface du virus (protéine à pointe), avec son site de liaison à la surface des cellules somatiques (récepteurs ACE2) fournit le cadre pour le développement de « bloqueurs » (inhibiteurs) qui peuvent potentiellement empêcher l'entrée du virus, prévenant ainsi potentiellement l'infection.

Nos études montrent également que divers composants naturels, tels que les vitamines et les acides gras, peuvent directement interférer avec la liaison du RBD viral aux récepteurs ACE2 sur les cellules humaines.<sup>38</sup> Ces données confirment la grande efficacité des composés naturels dans la prévention de cette étape clé de l'infectivité virale des nouvelles cellules, ainsi que leur efficacité dans les cellules déjà infectées.

### **C. Les micronutriments dans l'inhibition des activités du TMPRSS2, de la furine et de la cathepsine L**

Divers biocatalyseurs (enzymes) sont nécessaires à la fois pour l'entrée du virus dans les cellules et pour sa réplication. La cathepsine L, une enzyme de division des protéines (protéase endosomale), la serinpro-

téase TMPRSS2 associée à la membrane et l'enzyme furine permettent au coronavirus (SARS-CoV-2) d'entrer dans les cellules et de se répliquer.<sup>52</sup>

Par conséquent, l'inhibition de l'activité de ces enzymes est essentielle pour réduire efficacement le risque d'infection. Outre le rôle dans l'infection par le CoV-2-SARS (COVID-19), la liaison entre la protéine à pointe, la furine et le récepteur de l'ACE2 est également importante dans le contexte de la survenue d'événements cardiovasculaires indésirables.<sup>53</sup>

Nos études ont montré que les composés naturels peuvent inhiber l'activité de ces enzymes lorsqu'ils sont testés directement et dans les cellules.<sup>38</sup>

### **D. Les micronutriments dans l'inhibition de la polymérase RdRp**

Des expériences in vitro démontrent que le zinc possède une activité antivirale par l'inhibition de l'ARN polymérase du CoV du SRAS. Plus précisément, il a été démontré que les cations de zinc ( $Zn^{2+}$ ) - en particulier en combinaison avec l'ionophore de zinc pyrithione - inhibent l'activité de l'ARN polymérase du coronavirus du SRAS (ARN polymérase ARN-dépendante, RdRp) en diminuant sa réplication.<sup>54</sup>

Nos études ont montré que la combinaison de micronutriments spécifiques était capable d'inhiber l'activité de la RdRp à 100 %. En d'autres termes, elle a permis d'obtenir un blocage complet de cette enzyme cruciale pour la réplication du virus.<sup>38</sup>

## **CONCLUSIONS**

En résumé, ces résultats confirment le potentiel significatif des micronutriments, en particulier lorsqu'ils sont appliqués dans une combinaison spécifique, en tant que nouvelle stratégie thérapeutique pour contrôler la pandémie de COVID-19. Cette orientation confirme



la supériorité des micronutriments par rapport aux autres mesures actuellement appliquées en affectant simultanément les principaux mécanismes d'infection utilisés par le CoV-2 du SRAS et d'autres coronavirus : l'expression des récepteurs cellulaires ACE2, la liaison et l'entrée du virus ainsi que son potentiel de réplication à l'intérieur des cellules. En outre, la sécurité générale des composés naturels fait de cette approche une alternative sûre et efficace qui peut être utilisée par le grand public.

Les praticiens de la santé, en particulier, devraient considérer les carences en micronutriments comme un facteur clé lors de l'évaluation des patients atteints de COVID-19. Une supplémentation ciblée en micronutriments devrait être mise en œuvre dans les stratégies de contrôle de la pandémie de COVID-19.

## RÉFÉRENCES

1. Impact of COVID-19 on people's livelihoods, their health and our food systems. World Health Organization website. <https://www.who.int/news/item/13-10-2020-impact-of-covid-19-on-people's-livelihoods-their-health-and-our-food-systems> Published October 13, 2020. Accessed January 13, 2021.
2. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020;78:185-193. doi:10.1016/j.ijvsu.2020.04.018
3. Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(6):613-620. doi:10.1038/s41423-020-0400-4
4. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-687. doi:10.1038/s41591-020-0868-6
5. Mahmoud IS, Jarrar Y, Alshaer W, Ismail S. SARS-CoV-2 entry in host cells-multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie.* 2020;175:93-98. doi:10.1016/j.biochi.2020.05.012
6. Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861-865. doi:10.1126/science.abd3072
7. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020;370(6518):856-860. doi:10.1126/science.abd2985
8. Lin L, Ting S, Yufei H, Wendong L, Yubo F, Jing Z. Epitope-based peptide vaccines predicted against novel coronavirus disease caused by SARS-CoV-2. *Virus Res.* 2020;288:198082. doi:10.1016/j.virusres.2020.198082
9. Laha S, Chakraborty J, Das S, Manna SK, Biswas S, Chatterjee R. Characterizations of SARS-CoV-2 mutational profile, spike protein stability and viral transmission. *Infect Genet Evol.* 2020;85:104445. doi:10.1016/j.meegid.2020.104445
10. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(21):11727-11734. doi:10.1073/pnas.2003138117
11. Simmons G, Zmora P, Gierer S, Heurich A, Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.* 2013;100(3):605-614. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.028
12. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003;77(16):8801-8811. doi:10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003
13. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7\_1

14. Allen A, Kaiser LS. NIH 'Very concerned' about serious side effect in Coronavirus vaccine trial. *Scientific American*. September 15, 2020. <https://www.scientificamerican.com/article/nih-very-concerned-about-serious-side-effect-in-coronavirus-vaccine-trial/> Accessed January 13, 2021.
15. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020;127:104371. doi:10.1016/j.jcv.2020.104371
16. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-1839. doi:10.1016/j.jiph.2020.07.014
17. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(5):766-788. doi:10.1016/j.apsb.2020.02.008
18. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722. Published 2020 Sep 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722
19. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:1712. Published 2020 Jul 10. doi:10.3389/fimmu.2020.01712
20. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(2):85-94. doi:10.1159/000090495
21. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
22. Ivanov V, Ivanova S, Niedzwiecki A, Rath M. Effective and safe global public health strategy to fight the COVID19 pandemic: Specific micronutrient composition inhibits Coronavirus cell-entry receptor (ACE2) expression, *J Cellular Medicine and Natural Health*. 2020.
23. Ivanov V, Goc A, Ivanova S, Niedzwiecki A, Rath M. Inhibition of coronavirus receptor ACE2 expression by ascorbic acid alone and in combinations with other natural compounds. 2020. Submitted.
24. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition*. 2020;12:100190. doi:10.1016/j.phanu.2020.100190
25. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans*. 2018;46(5):1147-1159. doi:10.1042/BST20180169
26. Name JJ, Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. *Front Nutr*. 2020;7:606398. Published 2020 Dec 7. doi:10.3389/fnut.2020.606398
27. Shane B. Folic acid, vitamin B-12, and vitamin B-6. In: Stipanuk M, ed. *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:693-732.
28. Chandra RK, Sudhakaran L. Regulation of immune responses by vitamin B6. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;585:404-423. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb28073.x
29. Rall LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev*. 1993;51(8):217-225. doi:10.1111/j.1753-4887.1993.tb03109.x
30. Gross RL, Reid JV, Newberne PM, Burgess B, Marston R, Hift W. Depressed cell-mediated immunity in megaloblastic anemia due to folic acid deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1975;28(3):225-232. doi:10.1093/ajcn/28.3.225
31. Erkurt MA, Aydogdu I, Dikilitaş M, et al. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Med Princ Pract*. 2008;17(2):131-135. doi:10.1159/000112967
32. Sumera W, Goc A, Niedzwiecki A, Rath M. The micronutrient combination with immune-enhancing effects. *J Cellular Medicine and Natural Health*. 2020.
33. Maruyama H, Tamauchi H, Iizuka M, Nakano T. The role of NK cells in antitumor activity of dietary fucoidan from *Undaria pinnatifida* sporophylls (Mekabu). *Planta Med*. 2006;72(15):1415-1417. doi:10.1055/s-2006-951703
34. Li B, Lu F, Wei X, Zhao R. Fucoidan: structure and bioactivity. *Molecules*. 2008;13(8):1671-1695. Published 2008 Aug 12. doi:10.3390/molecules13081671
35. Kelley DS, Adkins Y, Laugero KD. A Review of the Health Benefits of Cherries. *Nutrients*. 2018;10(3):368. Published 2018 Mar 17. doi:10.3390/nu10030368
36. Quiles JL, Rivas-García L, Varela-López A, Llopis J, Battino M, Sánchez-González C. Do nutrients and other bioactive molecules from foods have anything to say in the treatment against COVID-19?. *Environ Res*. 2020;191:110053. doi:10.1016/j.envres.2020.110053

37. Goc A, Sumera W, Ivanov V, Niedzwiecki A, Rath M. Micronutrient combination inhibits two keys steps of coronavirus (SARS\_CoV-2) infection: vital binding to ACE2 receptor and its cellular receptor, *J Cellular Medicine and Natural Health*. 2020.
38. Goc A, Ivanov V, Ivanova S, Chatterjee M, Rath M, Niedzwiecki A. Simultaneous inhibition of key mechanisms of SARS- CoV-2 infection by a specific combination of plant-derived compounds. 2020 (submitted).
39. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):433-434. doi:10.1016/S2213-2600(20)30127-2
40. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020;87:59-73. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.046
41. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:1451. Published 2020 Jun 19. doi:10.3389/fimmu.2020.01451
42. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(7):e039519. Published 2020 Jul 8. doi:10.1136/bmjopen-2020-039519
43. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2020 Jan 28;323(4):379]. *JAMA*. 2019;322(13):1261-1270. doi:10.1001/jama.2019.11825
44. Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):5. Published 2021 Jan 9. doi:10.1186/s13613-020-00792-3
45. Who recommends against the use of remdesivir in covid-19 patients. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>. Published January, 2021.
46. Covid-19 studies from the world health organization database. [https://clinicaltrials.gov/ct2/who\\_table](https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table)
47. Goc A, Gehring G, Baltin H, Niedzwiecki A, Rath M. Specific composition of polyphenolic compounds with fatty acids as an approach in helping to reduce spirochete burden in Lyme disease: in vivo and human observational study. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320922005. Published 2020 May 24. doi:10.1177/2040622320922005
48. Jariwalla RJ, Niedzwiecki A, Rath M. The essentiality of nutritional supplementation in HIV infection and AIDS: Review of clinical studies and results from a community health micronutrient program. *Bioactive Foods in Promoting Health*. 323-342. 10.1016/B978-0-12-374628-3.00022-0.
49. Turchenko LV, Voloshchuk EO, Ivanov V, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M. Clinical improvement of active tuberculosis patients with complex treatment and nutritional supplementation. *The Open Natural Products Journal*. 2008;1: 20-26.
50. Speth R, Carrera E, Jean-Baptiste M, Joachim A, Linares A. Concentration-dependent effects of zinc on angiotensin-converting enzyme-2 activity (1067.4). *FASEB J*. 2014; 28(Suppl 1): 1067.42014.
51. Zinc versus multivitamin micronutrient supplementation in the setting of COVID-19 (ZnCOVID-19). *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04551339> Published September 16, 2020. Updated January 5, 2021. Accessed January 13, 2021.
52. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
53. Ming Y, Qiang L. Involvement of Spike Protein, Furin, and ACE2 in SARS-CoV-2-Related Cardiovascular Complications [published online ahead of print, 2020 Jul 11]. *SN Compr Clin Med*. 2020;1-6. doi:10.1007/s42399-020-00400-2
54. te Velhuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176. Published 2010 Nov 4. doi:10.1371/journal.ppat.1001176