



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 143

# Les Manifestations digestives au cours de l'infection COVID-19

---

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/05/2022

PAR

Mlle. **Rania MOKFI**

Née le 25 Janvier 1996 à Agadir

**Médecin Interne au CHU d'Agadir**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

MOTS-CLES

Covid19 – SARS-CoV-2 – Digestives – Diagnostic – Traitement – Prévention

---

JURY

Mme.	<b>K. KRATI</b> Professeur de Gastro-entérologie	PRESIDENTE
Mme.	<b>S. OUBAHA</b> Professeur de Physiologie	RAPPORTEUR
Mme.	<b>N. TASSI</b> Professeur des maladies infectieuses	} JUGES
Mr.	<b>T. ABOU EL HASSAN</b> Professeur d'Anesthésie et de Réanimation	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي  
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل  
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني  
تبت إليك وإني من المسلمين"

صدق الله العظيم

سورة النمل

الآية 19

# Serment d'Hippocrate



*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.*

*La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*





**LISTE DES PROFESSEURS**



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE	Chirurgie	GHOUNDALE	Urologie

El Mouhtadi	pédiatrique	Omar	
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie

BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-reanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aïcha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie-reanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-reanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed	Neuro	RADA Noureddine	Pédiatrie

Khaled	pharmacologie		
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumatologie-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies		

	métaboliques		
--	--------------	--	--

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI MahmoudAmine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physiqueet réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation

EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie Clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie

BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie Clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique

EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio- organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

LISTE ARRETEE LE 03/03/2022



# **DÉDICACES**



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,  
L'amour, le respect, et la reconnaissance...  
Aussi, c'est tout simplement que...*



*🌸 Je dédie cette thèse ... ✍️*

الله

*Tout puissant qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon chemin.  
Je vous dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements  
pour votre clémence et miséricorde.*

*A Ma très chère mère Mme. EL ISSAMI Souad*

*La plus douce et la plus merveilleuse de toutes. Tu as toujours été pour moi un symbole de bonté, générosité et de tendresse.*

*Merci d'avoir été ce puits inépuisable d'amour. Merci de m'avoir aidée à trouver mon chemin. Merci pour ton temps, tes conseils et pour tous tes sacrifices. Tu étais toujours là à mes côtés pour me reconforter, soulager mes peines et partager mes joies. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude et de toute mon affection. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*A mon très cher père Mr. MOKFI Abdelillah*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites. Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et mon bien être. Puisse Dieu être le témoin de ma profonde reconnaissance, te garder et te procurer santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

*A ma très aimable soeur MOKFI Wiam*

*Ma sœur et ma confidente. Autant de mots ne pourraient exprimer ma reconnaissance pour toutes les belles choses que nous avons vécues ensemble depuis notre enfance. Je te dédie ce travail et j'espère que tu y trouveras l'expression de tout l'amour que je porte pour toi. Restons Unis et Faisons la Fierté de nos Parents.*

*A ma très chère tante ELISSAMI Laïla*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour ton soutien, tes encouragements, ton aide. J'ai trouvé en toi le refuge de mes chagrins et mes secrets. Avec toute mon affection et estime, je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans ta vie professionnelle que privée.*

*A la mémoire de mes grands-parents*

*J'aurais tant aimé que vous soyez présents aujourd'hui  
Qu'Allah ait vos âmes et vous accueille dans son paradis en  
vous entourant de sa sainte miséricorde.*

*A tous les membres de la famille MOKFI et EL ISSAMI*

*Merci pour votre amour. Vos encouragements m'ont été d'un grand soutien. Que ce travail soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse Dieu vous procurer bonheur, prospérité et grand succès.*

*A mes chères amies : Siham, Imane, Nisrine, Ibtissam,  
Nidaa*

*Merci pour les agréables moments qu'on a passés ensemble.*

*Merci pour la sympathie et l'affection que vous m'avez toujours portées, qu'elles demeurent éternelles. Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé et réussite.*

*A tous mes collègues de l'association des médecins internes  
d'AGADIR (AMIAG)*

*J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille que j'aime et je respecte. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté. Avec tout mon respect. Amiagien un jour,  
Amiagien pour toujours.*

*A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la  
réalisation de ce travail*

*A tous mes enseignants tout au long de mes études.*

*A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.*



# **REMERCIEMENTS**





*A Mon Maître et Présidente de thèse :  
Professeur KRATI KHADIJA  
Professeur de l'Enseignement Supérieur et chef de service  
de Gastro-entérologie au CHU Mohammed VI de  
Marrakech*

*Pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de  
juger et de présider ce travail de thèse. Veuillez trouver ici  
l'expression de notre respectueuse considération et notre  
profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et  
humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous  
témoigner notre profonde gratitude.*



*A Mon Maître et Rapporteur de thèse :  
Professeur OUBAHA SOFIA  
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Physiologie  
Nous vous remercions pour la gentillesse et la responsabilité  
avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Votre  
compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités  
humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande  
admiration et un profond respect. Vous m'avez toujours  
réservée le meilleur accueil malgré vos obligations  
professionnelles. Vos précieuses directives et recommandations  
nous ont précieusement aidées. Nous voudrions être dignes de la  
confiance que vous nous avez accordée et vous prions, chère  
Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère  
reconnaissance et profonde gratitude*



*À Mon Maître et Juge de thèse :  
Professeur TASSI NOURA  
Professeur de l'Enseignement Supérieur et chef de service  
des maladies infectieuses au CHU Mohammed VI de  
Marrakech*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous avons eu la chance de bénéficier de votre expérience, votre sympathie et votre simplicité exemplaire, des qualités qui sont pour nous un objet de profonde estime. Veuillez accepter, professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.*



*A Mon Maître et Juge de thèse :  
Professeur ABOU EL HASSAN Taoufik  
Professeur de l'Enseignement Supérieur d'Anesthésie-  
réanimation*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire part de cet honorable jury et je vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu m'accorder. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité ma profonde admiration. Je vous prie d'accepter le témoignage de ma reconnaissance et l'assurance de mes sentiments respectueux.*



**FIGURES & TABLEAUX**



## Liste des tableaux :

<b>Tableau I</b>	:	Répartition selon les antécédents
<b>Tableau II</b>	:	Répartition selon les circonstances de découverte
<b>Tableau III</b>	:	Répartition selon les manifestations digestives
<b>Tableau IV</b>	:	Anomalies biologiques dans notre étude
<b>Tableau V</b>	:	Résultats de l'échographie abdominale dans notre série
<b>Tableau VI</b>	:	Résultats de la TDM abdominale dans notre étude
<b>Tableau VII</b>	:	Inhibiteurs des pompes à protons prescrits dans notre série
<b>Tableau VIII</b>	:	Traitements anti diarrhéiques reçus dans notre série
<b>Tableau IX</b>	:	les effets secondaires des traitements reçus
<b>Tableau X</b>	:	Prévalence des manifestations digestives par série
<b>Tableau XI</b>	:	Moyenne d'âge par série
<b>Tableau XII</b>	:	Répartition des patients selon le sexe dans la littérature
<b>Tableau XIII</b>	:	Comparaison des études selon les circonstances de découverte
<b>Tableau XIV</b>	:	Comparaison des prévalences des manifestations digestives selon les études
<b>Tableau XV</b>	:	Effets secondaires digestifs des traitements de la COVID-19
<b>Tableau XVI</b>	:	Prévalence des anomalies des transaminases

## Liste des Figures :

<b>Figure 1</b>	:	Prévalence des manifestations digestives
<b>Figure 2</b>	:	Répartition selon les tranches d'âge
<b>Figure 3</b>	:	Répartition selon le sexe
<b>Figure 4</b>	:	Répartition selon la sévérité
<b>Figure 5</b>	:	Délai de consultation
<b>Figure 6</b>	:	Circonstances de découverte
<b>Figure 7</b>	:	Mode d'installation des manifestations digestives
<b>Figure 8</b>	:	Délai entre les manifestations respiratoires et digestives
<b>Figure 9</b>	:	Durée des manifestations digestives
<b>Figure 10</b>	:	Signes abdominaux
<b>Figure 11</b>	:	Valeurs des transaminases
<b>Figure 12</b>	:	Valeurs des Gamma Glutamyl Transférase
<b>Figure 13</b>	:	Valeurs des bilirubines
<b>Figure 14</b>	:	Résultats de la PCR
<b>Figure 15</b>	:	Répartition selon l'évolution de la maladie
<b>Figure 16</b>	:	Complications évolutives de la maladie
<b>Figure 17</b>	:	Molécules administrées chez les patients de notre série
<b>Figure 18</b>	:	Aspect du Coronavirus au microscope électronique
<b>Figure 19</b>	:	Evolution de la pandémie de la COVID-19
<b>Figure 20</b>	:	Représentation schématique du Coronavirus
<b>Figure 21</b>	:	Organisation génomique du SARS-CoV-2
<b>Figure 22</b>	:	Structure de la protéine N
<b>Figure 23</b>	:	Structure de la protéine S
<b>Figure 24</b>	:	Structure de la protéine M
<b>Figure 25</b>	:	Domaines membranaires de la protéine M
<b>Figure 26</b>	:	Structure de la protéine E
<b>Figure 27</b>	:	Structure transmembranaire de la protéine E

<b>Figure 28</b>	:	Les domaines de la protéine E
<b>Figure 29</b>	:	Mécanismes d'action des protéines structurales
<b>Figure 30</b>	:	Protéines accessoires du SARS-CoV-2
<b>Figure 31</b>	:	Cas cumulés de la COVID-19 dans le monde
<b>Figure 32</b>	:	Répartition géographique des cas actifs de la COVID-19
<b>Figure 33-34</b>	:	Evolution des cas confirmés de la COVID-19 au Maroc
<b>Figure 35</b>	:	Etapas de cycle de réplication virale
<b>Figure 36</b>	:	Mécanismes immunitaires de l'infection par le SARS-CoV-2
<b>Figure 37</b>	:	Mécanismes d'infection des entérocytes
<b>Figure 38</b>	:	Les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte hépatique
<b>Figure 39</b>	:	Les mécanismes immunitaires de l'atteinte digestive dans la COVID-19
<b>Figure 40</b>	:	Physiopathologie des vomissements dans la COVID-19
<b>Figure 41</b>	:	TDM abdominale et laparotomie montrant des signes d'ischémie
<b>Figure 42-43</b>	:	Imagerie abdominale montrant des signes de cholécystite
<b>Figure 44-45</b>	:	Imageries du Syndrome d'Ogilvie
<b>Figure 46</b>	:	Principes de la RT-PCR
<b>Figure 47</b>	:	Evolution des immunoglobulines lors de l'infection par le SARS-CoV-2
<b>Figure 48-49-50</b>	:	Anomalies de la TDM abdominale chez les patients atteints de la COVID-19
<b>Figure 51-52-53</b>	:	Anomalies de l'échographie abdominale chez les patients atteints de la COVID-19
<b>Figure 54-55</b>	:	Equipement de protection de l'échographie
<b>Figure 56-57-58-59</b>	:	Anomalies de l'endoscopie digestive lors de la COVID-19
<b>Figure 60-61-62</b>	:	Anomalies histologiques lors de la COVID-19
<b>Figure 63</b>	:	Score de Glasgow-Blatchford
<b>Figure 64</b>	:	Score de Rockall



# **ABBREVIATIONS**



## Liste des abreviations

<b>COVID-1</b>	:	Coronavirus Disease 2019
<b>SARS-CoV-2</b>	:	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<b>OMS</b>	:	Organisation mondiale de la santé
<b>PCR</b>	:	Polymerase Chain Reaction
<b>CRP</b>	:	C-reactive protein
<b>VS</b>	:	Vitesse de sédimentation
<b>LDH</b>	:	Lactate déshydrogénase
<b>Ig</b>	:	Immunoglobulines
<b>ALAT</b>	:	Alanine aminotransférase
<b>ASAT</b>	:	Aspartate aminotransférase
<b>GGT</b>	:	Gamma Glutamyl Transférase
<b>PAL</b>	:	Phosphatases alcalines
<b>TP</b>	:	Taux de prothrombine
<b>NFS</b>	:	Numération formule sanguine
<b>ELISA</b>	:	Enzyme linked Immuno Sorbent Assay
<b>TDM</b>	:	Tomodensitométrie
<b>MERS-CoV</b>	:	Middle East respiratory syndrome
<b>IFN</b>	:	Interféron
<b>NF-κB</b>	:	Nuclear factor Kappa B
<b>ARN</b>	:	Acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	:	Acide ribonucléique messenger
<b>ADN</b>	:	Acide désoxyribonucléique
<b>NSP</b>	:	Non structural protein
<b>3 CL pro</b>	:	3-Chymotrypsine-like protease
<b>AA</b>	:	Acides aminés

<b>ACE2</b>	:	Angiotensin–Converting Enzyme 2
<b>RdRp</b>	:	RNA–dependent RNA polymerase
<b>TMPRSS2</b>	:	Transmenbrane Protease serine 2
<b>ORF</b>	:	Open reading Frame
<b>IL</b>	:	Interleukin
<b>GSCF</b>	:	Granulocyte–Colony Stimulating Factor
<b>IP</b>	:	Interferon Inducible protein
<b>MCP</b>	:	Monocyte chemoattractant Protein
<b>MIP</b>	:	Macrophage Inflammatory Protein
<b>CD</b>	:	Cluster of differentiation
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	:	Tumor necrosis Factor
<b>CXCL</b>	:	C–X–C motif chemokine ligand
<b>CCL</b>	:	C–C motif chemokine Ligand
<b>SDRA</b>	:	Syndrome de détresse respiratoire aigu
<b>OR</b>	:	Odds ratio
<b>IPP</b>	:	Inhibiteurs des pompes à protons
<b>LSN</b>	:	Limite supérieur de la normale
<b>VHC</b>	:	Virus de l’hépatite C
<b>VHB</b>	:	Virus de l’hépatite B
<b>FFP</b>	:	Filtering Facepiece Particle



# **PLAN**



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>3</b>
<b>I. Patients :</b>	<b>4</b>
1. Type de l'étude :	4
2. Population :	4
3. Critères d'inclusion :	4
4. Critères d'exclusion :	4
<b>II. Méthodes :</b>	<b>5</b>
1. Recueil des données :	5
2. Outils statistiques :	6
<b>III. Objectifs de l'étude :</b>	<b>6</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>7</b>
<b>I. Epidémiologie :</b>	<b>8</b>
1. Fréquence :	8
2. Age :	8
3. Sexe :	9
4. Répartition selon la sévérité :	10
5. Antécédents:	11
<b>II. Données cliniques :</b>	<b>12</b>
1. Délai de consultation :	12
2. Circonstances de découverte :	12
3. Mode d'installation des manifestations digestives :	14
4. Délai entre les symptômes respiratoires et digestifs :	14
5. Manifestations digestives :	15
6. Durée des manifestations digestives :	16
7. Examen clinique :	16
<b>III. Données paracliniques :</b>	<b>17</b>
1. Bilan biologique :	17
1.1 Tests hépatiques :	17
1.2 La lipasémie :	20
1.3 Bilan hématologique :	20
1.4 Bilan inflammatoire :	21
1.5 Marqueurs virologiques du SARS-CoV-2 :	22
2. Echographie abdominale :	23
3. TDM abdominale:	24
4. Fibroscopie digestive :	25
5. Biopsie digestive :	26

<b>IV. Prise en charge :</b>	<b>26</b>
1. Traitements des manifestations digestives :	26
1.1 Traitement des vomissements :	26
1.2 Traitement des manifestations gastriques :	26
1.3 Traitement de la diarrhée :	27
1.4 Traitement de la constipation :	27
2. Prise en charge des complications digestives :	27
2.1. Traitement de l'hémorragie digestive :	27
2.2. Traitement de l'ischémie mésentérique :	28
2.3. Traitement de la pancréatite :	28
2.4. Traitement du syndrome d'Ogilvie :	28
2.5. Traitement de la cholécystite :	28
<b>V. Evolution et complications :</b>	<b>29</b>
1. Evolution :	29
2. Effets secondaires :	30
<b>DISCUSSION</b>	<b>31</b>
<b>I. Historique :</b>	<b>32</b>
<b>II. Virologie :</b>	<b>34</b>
1. Classification :	35
2. Structure :	35
2.1. Génome :	35
2.2. Enveloppe :	35
2.3. Nucléocapside :	36
2.4. Les protéines virales :	37
3. Variabilité génétique SARS-CoV-2 :	44
<b>III. Epidémiologie :</b>	<b>46</b>
1. Répartition mondiale :	46
1.1 Prévalence de la maladie :	46
1.2 Prévalence des manifestations digestives :	49
2. Age :	51
3. Sexe :	52
4. Contagiosité :	53
5. Réservoir :	53
6. Modes de transmission :	54
7. Incubation :	56
8. Facteurs de risques :	57
<b>IV. Pathogénie :</b>	<b>57</b>
1. Pénétration du virus dans la cellule hôte :	57
2. Cycle de réplication :	58

3. Réponse immunitaire :	59
4. Réponse immunitaire amplifiée :	60
5. Atteintes d'organes :	62
<b>V. Etude clinique :</b>	<b>66</b>
1. Circonstances de découverte :	66
2. Délai entre le début des symptômes et la consultation :	67
3. Les manifestations digestives cliniques de la COVID-19 :	68
4. Durée des manifestations digestives :	85
<b>VI. Etude paraclinique :</b>	<b>86</b>
1. Les examens biologiques:	86
1.1 Examens diagnostiques :	86
1.2 Manifestations biologiques de la COVID-19 :	89
2. Bilan radiologique :	98
2.1.Examens diagnostiques :	98
2.2.Manifestations radiologiques de la COVID-19 :	98
3. Bilan endoscopique :	104
4. Bilan anatomopathologique :	106
<b>VII. Prise en charge des manifestations digestives de la COVID 19 :</b>	<b>108</b>
1. Traitement des manifestations digestives :	108
2. Prise en charge des situations pathologiques particulières :	115
3. Prise en charge des complications :	118
<b>VIII. Evolution :</b>	<b>123</b>
<b>IX. Prévention :</b>	<b>124</b>
<b>RECOMMANDATIONS</b>	<b>126</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>129</b>
<b>RESUMES</b>	<b>131</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>138</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>149</b>



**INTRODUCTION**



La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse causée par la souche de coronavirus SARS-CoV-2[1]. La maladie a été identifiée pour la première fois en décembre 2019 à Wuhan, la capitale de la province chinoise du Hubei, et elle s'est rapidement propagée, d'abord dans toute la Chine, puis dans tout le monde, provoquant une épidémie mondiale [2].

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré la maladie comme urgence de santé publique le 30/01/2020 [3]. En 2022, on dénombre 354 959 680 cas d'infection dans le monde et 5 604 957 décès [4]. Au Maroc, Le 1er cas de la COVID- 19 a été détecté le 02/03/2020 chez un marocain en provenance d'Italie, le premier cas de transmission locale a été enregistré le 13 mars 2020, chez la conjointe d'un cas importé. Le nombre de cas confirmés a augmenté et des mesures de distanciation sociale puis de confinement ont été mises en œuvre [3]. Actuellement, le nombre de cas déclaré est égal à 1 101 163 avec 15 167 décès [4].

Les manifestations cliniques de la COVID-19 sont variées, englobant un large éventail allant d'une maladie bénigne asymptomatique à une maladie respiratoire critique grave conduisant à une insuffisance respiratoire et au décès. Bien que les symptômes respiratoires sont les plus fréquents et conditionnent le pronostic de la maladie, les manifestations extra pulmonaires ont été fréquemment rapportées chez les patients infectés [5]. Les symptômes gastro-intestinaux et hépatiques sont divers et quelquefois intriqués. Ils sont parfois présents au premier plan, révélant la maladie ou mimant d'autres pathologies et responsables d'un retard de diagnostic, chez d'autres patients, ils peuvent apparaître au cours de l'évolution de la maladie [5]. Ces manifestations ont un impact aussi bien sur le pronostic que sur la chaîne de transmission du virus [3].

L'objectif de notre étude est de décrire le profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique, évolutif des cas diagnostiqués de la COVID-19 présentant des manifestations digestives.



**MATERIELS ET METHODES**



## **I. Patients :**

### **1. Type de l'étude :**

Notre travail est une étude prospective et rétrospective, descriptive.

### **2. Population :**

La population cible est constituée de tous les patients hospitalisés pour infection par le SARS-CoV-2, au niveau des services d'Hospitalisation COVID 19 et de réanimation COVID 19 au niveau du CHR HASSAN II d'Agadir et au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech du mois d'Avril 2020 au Mai 2021. Notre travail a recensé 400 patients hospitalisés au niveau du CHR Hassan II d'Agadir et 282 patients hospitalisés au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech pendant cette période.

### **3. Critères d'inclusion :**

Tous les patients ayant :

- Une preuve d'infection par le SARS-CoV-2 : test PCR positif et/ ou sérologie SARS-CoV-2 positive.
- Hospitalisés durant la période Avril 2020-Mai 2021.

### **4. Critères d'exclusion :**

Nous avons exclu de notre étude :

- Les patients sans preuve d'infection par le SARS-CoV-2.
- Les patients ayant été perdus de vue après la sortie de l'hôpital.
- Les patients n'ayant pas bénéficié de bilan biologique complet et d'examens radiologiques.

## **II. Méthodes :**

### **1. Recueil des données :**

Les informations sont recueillies à partir de l'étude de dossiers des patients, exploités selon une fiche préétablie (annexe 1).

Notre source des données était :

- Les dossiers médicaux des services d'hospitalisation COVID-19 et des services de réanimation COVID-19 au niveau du CHU Mohammed IV de Marrakech.
- Les dossiers médicaux des services d'hospitalisation COVID-19 et des services de réanimation COVID-19 au niveau du CHR Hassan II d'Agadir.

Nos patients ont bénéficié d'un bilan pour connaître les principales anomalies et le profil évolutif. Il a comporté systématiquement :

- Recherche de l'ARN viral par PCR.
- Sérologie du SARS Cov2 (Anticorps anti SARS-CoV-2 type IgM et Ig G)
- Un bilan hépatique comportant le dosage des enzymes hépatiques, un taux de prothrombine, une albuminémie.
- Un bilan pancréatique portant sur une lipasémie.
- Une numération formule sanguine.
- Un bilan inflammatoire comportant : CRP, VS, Procalcitonine, LDH et Ferritinémie.

Ainsi, en fonction du contexte, nous avons réalisé :

- Echographie abdominale
- TDM abdominale
- Fibroscopie digestive

- Biopsie digestive

## **2. Outils statistiques :**

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel Microsoft Excel. Les résultats ont été exprimés en pourcentage ou en moyenne en fonction des variables étudiés.

La saisie des textes et des données a été faite sur Microsoft Word et celle des graphiques sur Microsoft Excel.

Bibliographie a été réalisée à l'aide du logiciel Zotero.

## **III. Objectifs de l'étude :**

L'objectif principal : Décrire le profil épidémiologique, diagnostique, thérapeutique, évolutif des cas diagnostiqués de la COVID-19 présentant des manifestations digestives.

Les objectifs secondaires :

- Déterminer la fréquence des manifestations digestives chez les malades atteints de la COVID-19.
- Décrire leurs aspects cliniques, paracliniques et anatomo-pathologiques.
- Evaluer les moyens thérapeutiques de l'atteinte digestive.
- Evaluer les résultats du traitement.



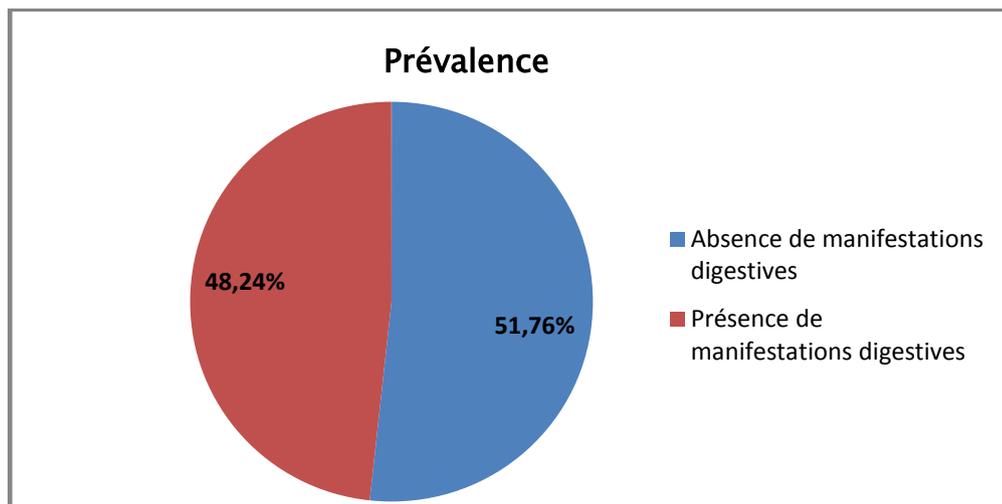
# **RESULTATS**



## **I. Epidémiologie :**

### **1. Fréquence :**

Durant la période de l'étude, 682 dossiers ont été colligés, parmi ces patients, 329 ont rapporté des manifestations digestives, soit 48,24% (Figure 1) :



**Figure 1 : Prévalence des manifestations digestives dans notre étude.**

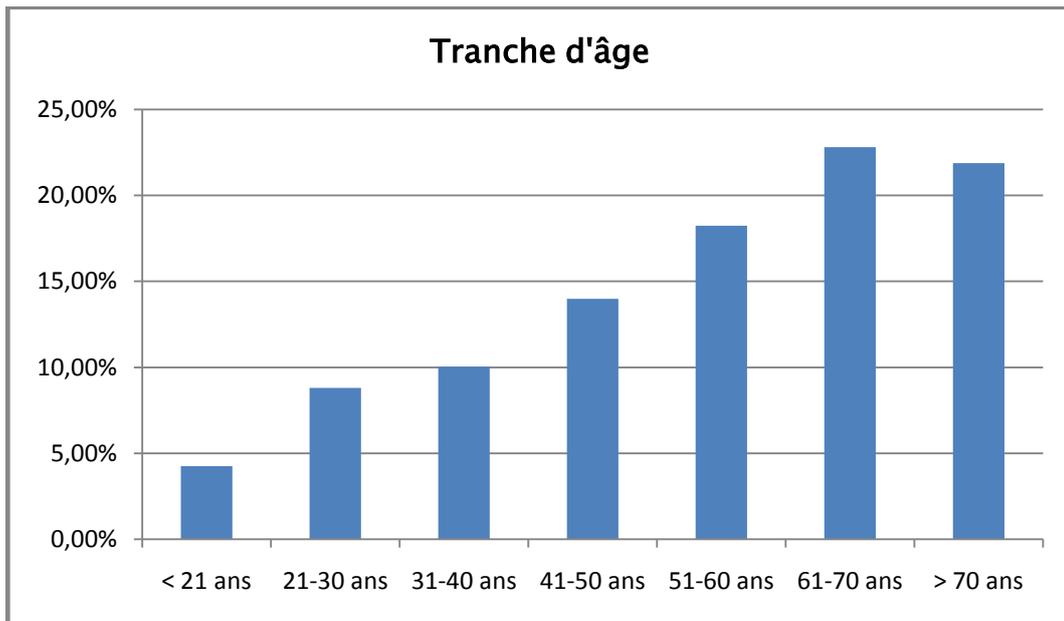
400 dossiers de patients hospitalisés au niveau du CHR Hassan II d'Agadir ont été inclus. Parmi ces patients, 169 ont présenté des manifestations digestives soit 42,24%.

Parmi 282 dossiers recensés au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech, 160 patients ont présenté des manifestations digestives, soit 56,74%.

### **2. Age :**

La médiane d'âge est égale à 60 ans avec des âges extrêmes variant entre 10 et 100 ans, la tranche d'âge la plus touchée était celle des sujets âgés entre 61 et 70 ans (22,80%) :

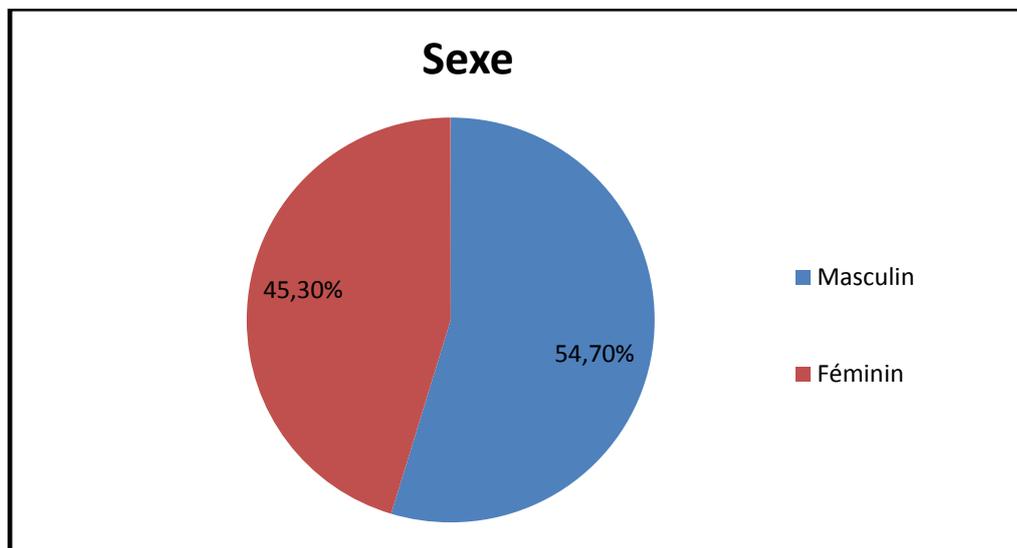
Dans la série de cas au niveau du CHR Hassan II, La médiane d'âge au moment du diagnostic était de 60,82 +/- 13,16 ans, avec des extrêmes de 17 et 98 ans. Au niveau de la série du CHU Mohammed VI de Marrakech, la médiane d'âge est de 50,72 +/- 18,40 avec des extrêmes d'âge de 10 ans et de 100 ans (Figure 2).



**Figure 2 : Répartition des cas selon la tranche d'âge**

### 3. Sexe :

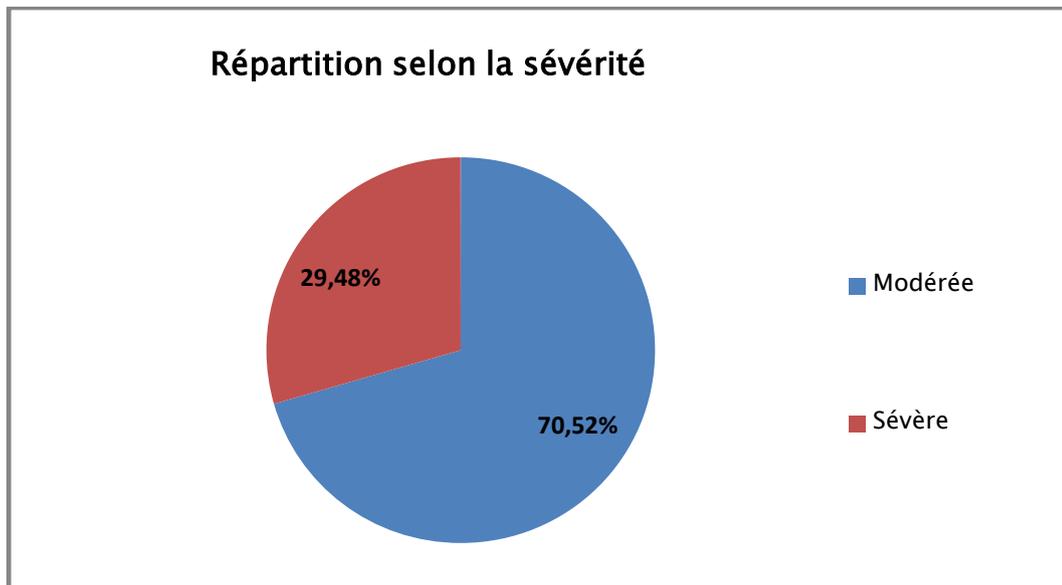
Au niveau de notre étude, Parmi 329 patients présentant des manifestations digestives, on compte 180 de sexe masculin (54,70%) et 149 de sexe féminin (45,30%) avec un sexe Ratio de 1,21 (Figure 3).



**Figure 3 : Répartition selon le sexe au niveau de notre étude**

#### 4. Répartition selon la sévérité :

Au niveau de notre étude, parmi les patients présentant des manifestations digestives, la prévalence des formes modérées est 70,52% (232) et des formes sévères est 29,48% soit 97 (Figure 4).



**Figure 4 : Répartition selon la sévérité au niveau de notre étude**

Au niveau de la série du CHR Hassan II, Parmi 169 patients, 98 patients soit 58% ont présenté des formes modérées, 71 patients soit 42% ont présenté des formes sévères nécessitant une hospitalisation en réanimation. Au niveau de la série du CHU Mohammed VI de Marrakech, 134 patients soit 83,75% ont présenté des formes modérées, 26 patients soit 16,25% ont présenté des formes sévères.

## **5. Antécédents :**

Au niveau de notre série, 226 patients (68,70%) ont rapporté un ou plusieurs antécédents. L'ensemble des données sont représentées dans le tableau I.

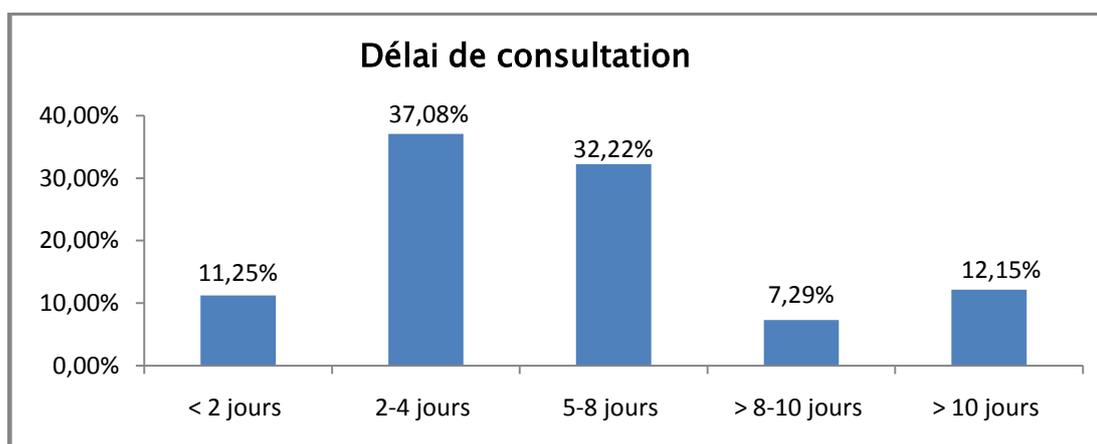
**Tableau I : Antécédents chez les patients de notre série**

<b>Antécédents</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Diabète	93	28,27%
Hypertension artérielle	51	15,50%
Insuffisance rénale	20	6,08%
Cardiopathie	17	5,17%
Pneumopathie	15	4,60%
Tabagisme	11	3,34%
pathologie rhumatologique	9	2,73%
Néoplasie	8	2,43%
Dysthyroïdie	6	1,82%
Pathologie vasculaire	5	1,52%
Chirurgicaux	3	0,91%
Psychose	3	0,91%
Infection rétrovirale	3	0,91%
Hépatite B	2	0,61%
Neuropathie	2	0,61%
Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	1	0,30%
Maladie de système	1	0,30%
Gastrite à <i>Helicobacter Pylori</i>	1	0,30%
Trouble fonctionnel de l'intestin	1	0,30%

## II. Données cliniques :

### 1. Délai de consultation :

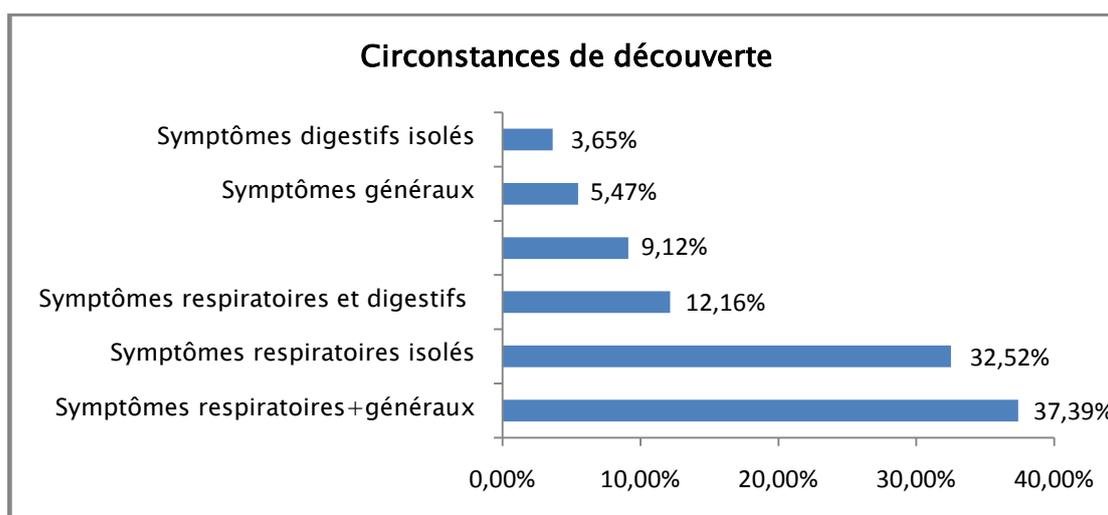
Au niveau de notre série, le délai médian de consultation était de consultation était égal à 5 jours (1 et 15 jours) (Figure 5).



**Figure 5 : Délai de consultation au niveau de notre étude**

### 2. Circonstances de découverte :

Au niveau de notre étude, la maladie s'est révélée par des manifestations respiratoires, isolées ou associées à d'autres symptômes chez 91% des patients. Chez 25% des cas, la maladie s'est présentée par des symptômes digestifs isolés ou associés à d'autres symptômes (Figure 6).



**Figure 6 : circonstances de découverte au niveau de notre étude**

## **Les manifestations digestives au cours de l'infection COVID-19**

Au niveau étude, les signes cliniques révélateurs sont : la dyspnée chez 173 patients (52,58%), suivie de la fièvre chez 135 patients (41,03%) et la toux sèche chez 127 patients (38,60%).

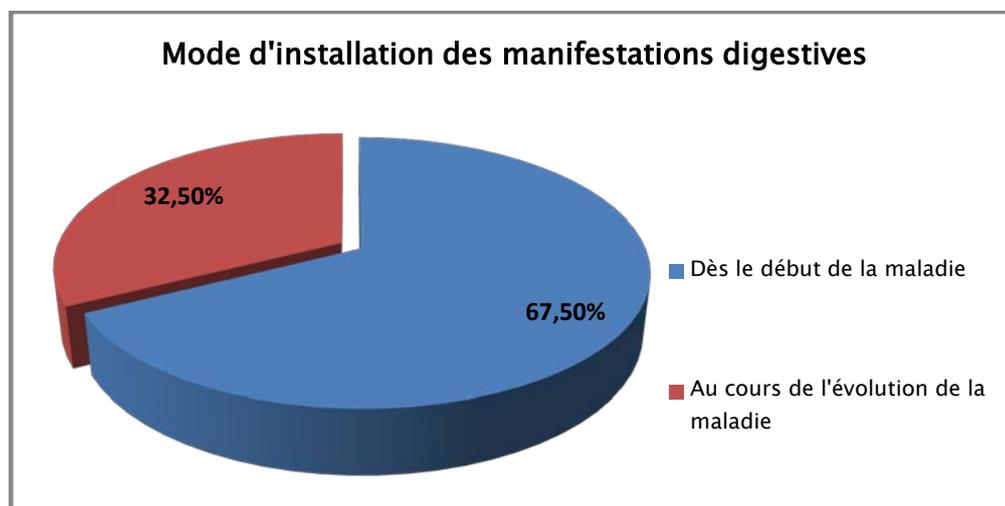
Les manifestations digestives révélatrices de la maladie sont : la diarrhée chez 32 patients (9,73%), l'anorexie chez (4,25%), les vomissements chez 12 patients (3,65%), la dysgueusie chez 10 patients (3,04%), les épigastalgies chez 6 patients (1,82%), puis les céphalées chez 2 patients (1,18%), la constipation chez 1 patient (0,30%), Méléna chez 1 patient (0,30%) (Tableau II).

**Tableau II : Répartition selon les circonstances de découverte au niveau de notre série**

<b>Circonstances de découverte</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Dyspnée	173	52,58%
Fièvre	135	41,03%
Toux sèche	127	38,60%
Syndrome grippal	60	18,24%
Asthénie	43	13,02%
Anosmie	35	13,07%
Diarrhée	32	9,73%
Cas contact	16	4,86%
Anorexie	14	4,25%
vomissements	12	3,65%
Dysgueusie	10	3,04%
Céphalées	9	2,73%
Douleur abdominale	8	2,43%
Epigastalgies	6	1,82%
Douleur thoracique	3	0,91%
Constipation	1	0,30%
Hémoptysie	1	0,30%
Méléna	1	0,30%

### 3. Mode d'installation des manifestations digestives :

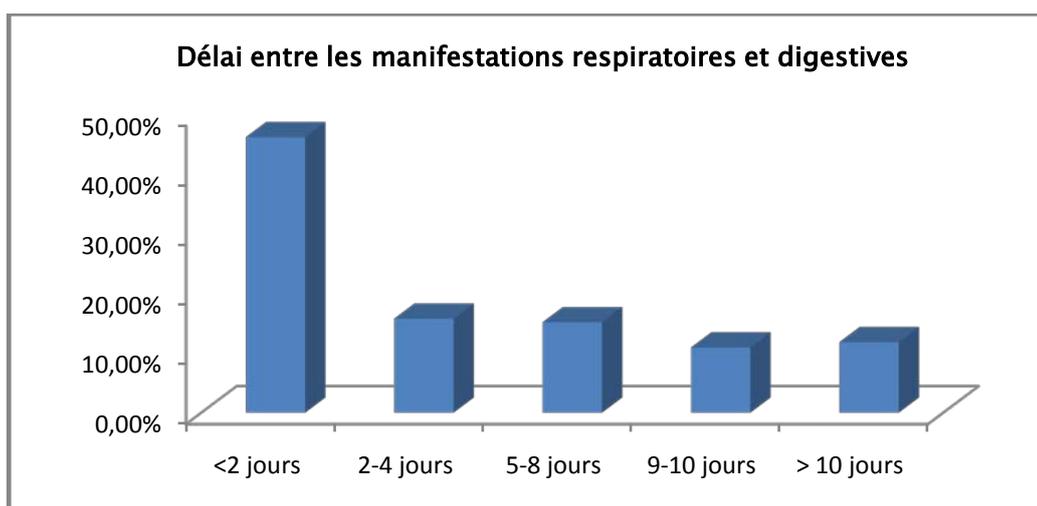
Au niveau de notre série, 222 patients soit 67,50% ont rapporté des manifestations digestives dès le début de la maladie, 107 patients soit 32,50% ont présenté des symptômes digestifs au cours de l'hospitalisation (Figure 7).



**Figure 7 : Mode d'installation de manifestations digestives au niveau de notre étude**

### 4. Délai entre les symptômes respiratoires et digestifs :

Au niveau de notre série, le délai entre les symptômes digestifs et respiratoires varie entre 1 jour et 15 jours avec un délai médian de 2 jours (Figure 8).



**Figure 8 : Délai entre les manifestations respiratoires et digestives dans notre série**

## 5. Manifestations digestives :

Les signes cliniques étaient souvent intriqués avec association chez le même malade de plusieurs signes d'appel :

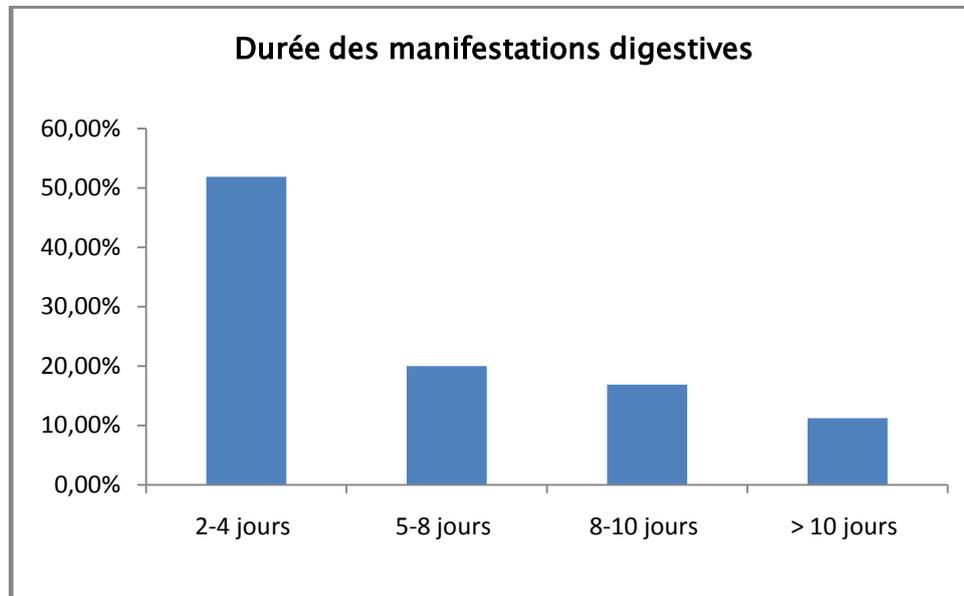
- Au niveau étude, la diarrhée est le signe d'appel le plus fréquent chez 114 cas soit 34,65%, suivie de l'anorexie chez 85 patients soit 25,83% et les vomissements chez 68 patients (20,67%). D'autres symptômes rapportés sont représentés au niveau du Tableau III.

**Tableau III : Répartition de la population étudiée selon les manifestations digestives**

Symptômes digestifs	Nombre de cas	Pourcentage
Diarrhée	114	34,65%
Anorexie	85	25,83%
Vomissements	68	20,67%
Douleur abdominale	54	16,41%
Epigastralgies	48	14,60%
Constipation	26	7,90%
Dysgueusie	19	5,77%
Mélena	6	1,82%
Rectorragies	6	1,82%
Hématémèses	2	0,60%
Dysphagie	1	0,30%
Ictère	1	0,30%
Pyrosis	1	0,30%

## 6. Durée des manifestations digestives :

Au niveau de notre étude, la durée des manifestations digestives variait entre 2 jours et 21 jours avec une durée médiane de 2 jours (Figure 9).



**Figure 9 : Durée des manifestations digestives au niveau de notre série**

## 7. Examen clinique :

### 7.1. Examen général :

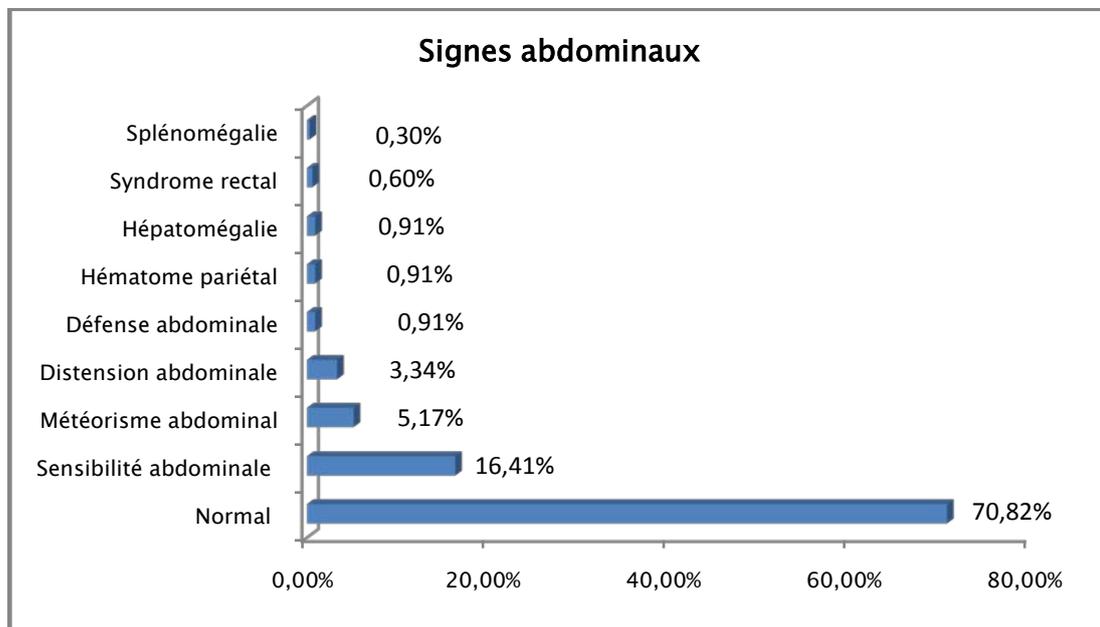
L'examen clinique était normal chez 273 patients soit 83%. Des signes de dénutrition étaient retrouvés chez 22 patients (6,7%). La pâleur cutanéomuqueuse était rapportée chez 3 patients soit 0,91%. Un ictère était présent chez 2 patients soit 0,60%.

### 7.2. Examen abdominal :

Au niveau de notre étude :

- L'examen abdominal était normal chez 233 patients (70,82%).
- Les anomalies retrouvées chez les patients sont : La sensibilité abdominale était retrouvée chez 54 patients (16,41%). Suivi du météorisme abdominal chez 17 patients

(5,17%). La distension abdominale était retrouvée chez 11 patients (3,34%). Les autres anomalies retrouvées sont représentées au niveau de la Figure 10.



**Figure 10 : Signes abdominaux au niveau de notre étude**

### **III. Données paracliniques :**

#### **1. Bilan biologique :**

##### **1.1 Tests hépatiques :**

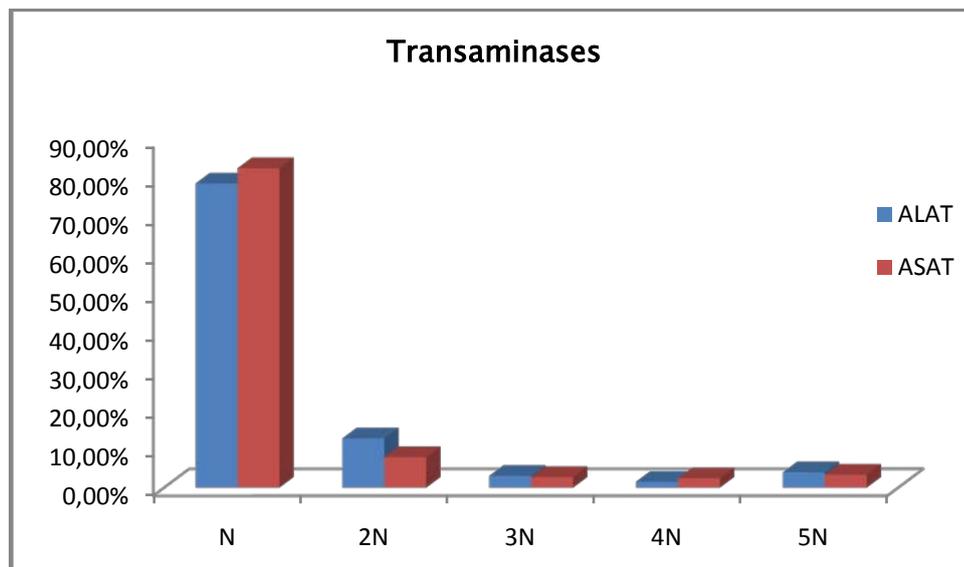
###### **a. Enzymes hépatiques :**

###### **a.1. Transaminases :**

Le dosage des transaminases a été réalisé chez tous les patients :

- Les alanines aminotransférases (ALAT) étaient normales chez 259 patients soit 78,72%.
- Elles étaient élevées à 2N chez 42 patients soit 12,76%.
- 3N chez 10 patients soit 3,04%.
- 4N chez 5 patients soit 1,52% et 5N chez 13 patients soit 3,95%.

- Les aspartates aminotransférases (ASAT) étaient normales chez 272 patients soit 82,67%.
- Elles étaient élevées à 2N chez 26 patients soit 7,90%.
- 3N chez 9 patients soit 2,73%.
- 4N chez 8 patients soit 2,43% et 5N chez 11 patients soit 3,34% (Figure 11).

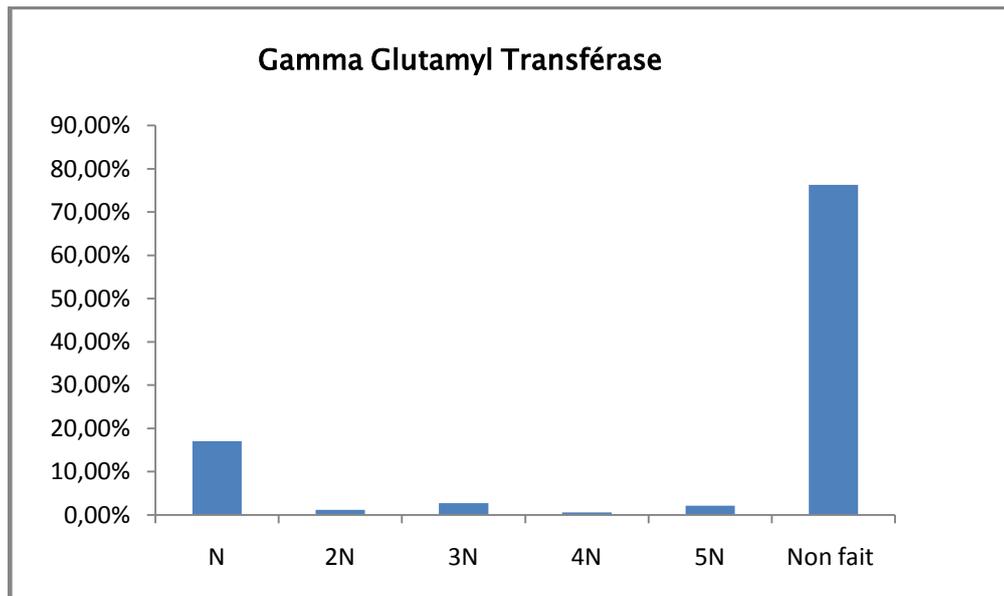


**Figure 11 : Valeurs des transaminases chez les patients de notre étude**

**a.2. Gamma glutamyl transférase :**

Au niveau de notre série, le dosage des Gamma Glutamyl transférase était réalisé chez 78 patients (23,70%) parmi les patients présentant des manifestations digestives :

- Ils étaient normaux chez 56 patients soit 17,02%.
- Ils étaient élevés à 2N chez 4 patients soit 1,21%.
- Ils étaient élevés à 3N chez 9 patients soit 2,73%.
- Chez 2 patients (0,60%) ils étaient élevés à 4N.
- Chez 7 patients soit 2,12% ils étaient élevés à 5N (Figure 12).



**Figure 12 : Valeurs des Gamma Glutamyl Transférase au niveau de notre étude**

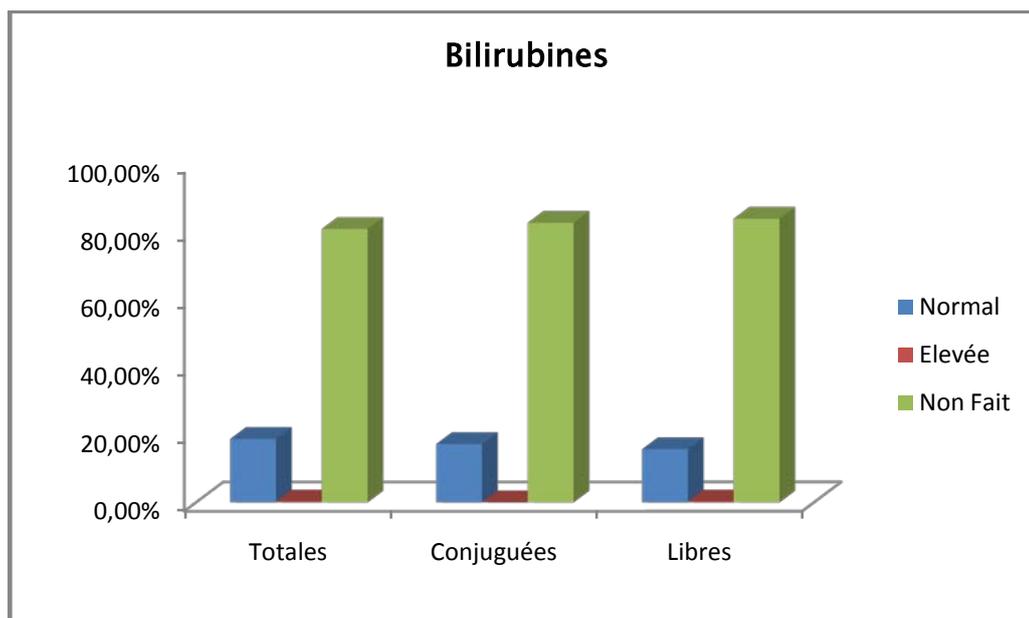
***a.3. Phosphatase alcaline :***

Le dosage des phosphatases alcalines (PAL) était réalisé chez 61 patients soit 18,54% :

- Chez 44 patients soit 13,37%, les PAL étaient normales.
- Chez 12 patients soit 3,65%, les PAL étaient élevées à 2N.
- Chez 4 patients soit 1,21%, les PAL étaient élevées à 3N.
- Elles étaient élevées à 4N chez 1 patient soit 0,30%.

***b. Bilirubinémie :***

Le dosage des bilirubines était réalisé chez 63 patients soit 19,15% pour les bilirubines totales, 57 patients soit 17,32% pour les bilirubines conjuguées et 53 patients soit 16,10% pour les bilirubines libres.



**Figure 13 : Valeurs des bilirubines au niveau de notre étude**

**c. Bilan d'hémostase :**

Au niveau de notre étude, le dosage du taux de prothrombine (TP) était réalisé chez 123 patients soit 37,39% : Le TP était normal chez 112 patients soit 34,04% et bas chez 9 patients soit 2,73%.

**d. Albuminémie :**

Le dosage de l'albuminémie était effectué chez 120 patients soit 36,47% : Elle était normale chez 48 patients soit 14,60% et basse chez 72 patients soit 21,87%.

**1.2 La lipasémie :**

Au niveau de notre série, le dosage de la lipasémie était réalisé chez 6 patients soit 1,82% : Chez 5 patients soit 1,52%, elle était normale, chez 1 patient soit 0,30% elle était élevée à 10N.

**1.3 Bilan hématologique :**

La numération formule sanguine (NFS) était réalisée chez tous les patients.

**Tableau IV : Les anomalies biologiques dans notre série**

Anomalies du bilan biologique	Nombre de cas	Pourcentage
<b>Hémoglobine :</b>		
Normal	209	63,52%
Anémie normochrome normocytaire	72	21,89%
Anémie hypochrome microcytaire	48	14,60%
<b>Leucocytes :</b>		
Normal	174	52,89%
Hyperleucocytose	154	46,80%
<b>Lymphocytes :</b>		
Normal	186	56,53%
Lymphopénie	141	42,86%
Lymphocytose	2	0,61%
<b>Plaquettes :</b>		
Normal	290	88,14%
Thrombopénie	39	11,85%

**1.4 Bilan inflammatoire :**

**a. La protéine C-réactive (CRP) :**

Le dosage de la CRP était réalisé chez 302 patients soit 91,79% : Chez 217 patients (65,96%) la CRP était élevée, chez 85 patients (25,83%) était normale.

**b. La Procalcitonine :**

Au niveau de notre série, le dosage de la procalcitonine était réalisé chez 105 patients soit 31,91% : Chez 53 patients (16,11%), la procalcitonine était normale et chez 52 patients (15,80%) elle était élevée.

**c. La ferritinémie :**

Au niveau de notre série, le dosage de la ferritinémie était réalisé chez 302 patients soit 91,79% : Chez 155 patients (47,11%) la ferritinémie était élevée, chez 37 patients (27,35%) elle était normale et chez 4 patients (1,21%) la ferritinémie était basse.

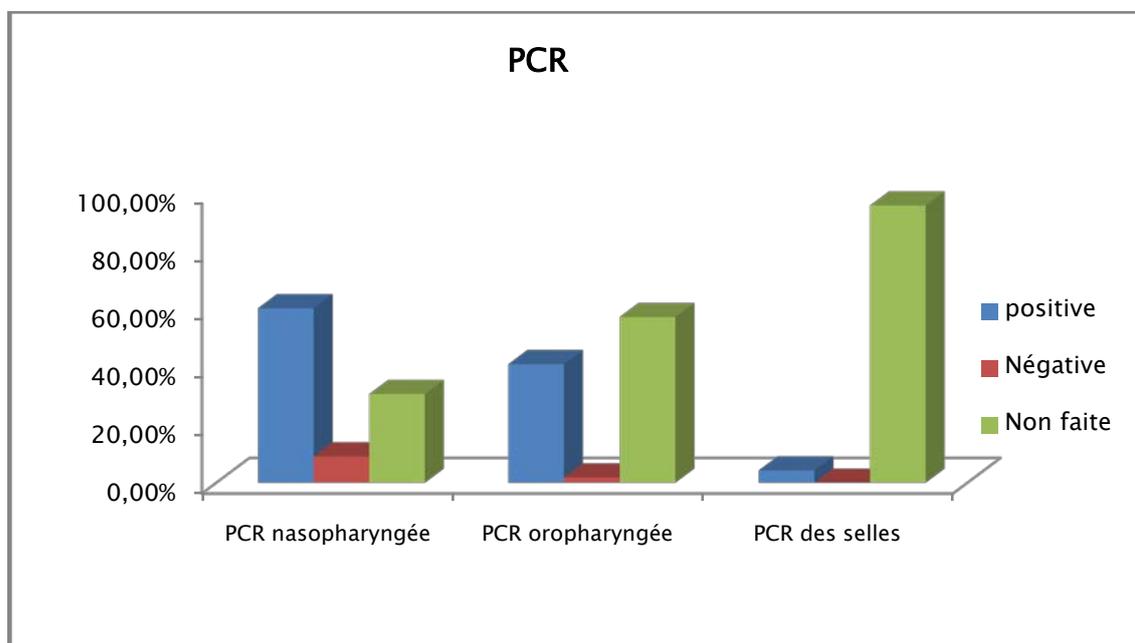
**1.5 Marqueurs virologiques du SARS-CoV-2 :**

**a. Tests directs :**

La recherche qualitative de l'ARN viral du SARS-CoV-2 était réalisée par des tests moléculaires de détection génomiques (PCR) :

Au niveau de notre série, la PCR était réalisée sur des prélèvements oropharyngés chez 141 patients (42,86%), elle était positive chez 135 patients soit 41,03%.

Elle était réalisée sur des prélèvements nasopharyngés chez 228 patients soit 69,30%, elle était positive chez 198 patients soit 60,18%. Et elle était réalisée sur des prélèvements des selles chez 14 patients soit 4,25%, tous les prélèvements étaient positifs (Figure 14).



**Figure 14 : Les résultats des PCR au niveau de notre série.**

*b. Tests indirects :*

Les tests sérologiques étaient réalisés sur des échantillons sanguins et basés sur les techniques automatisés d'ELISA (Enzyme-Linkedimmunosorbentassay).

La sérologie était réalisée chez 71 patients soit 21,58%. Elle était positive chez 47 patients (14,28%) et négative chez 24 patients (7,29%).

**2. Echographie abdominale :**

Au niveau notre série, l'échographie abdominale était réalisée chez 22 patients soit 6,69%. Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau VIII :

**Tableau V : Les résultats de l'échographie abdominale au niveau de notre étude**

<b>Anomalies échographiques</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Aérocolie	3	0,91%
Hématome pariétal	3	0,91%
Lithiase vésiculaire	4	1,21%
Normale	12	3,65%
Non faite	307	93,31%

Les principales indications de réalisation de l'échographie abdominale :

- La douleur abdominale chez 10 patients (3,04%)
- La cytolyse hépatique chez 5 patients (1,52%)
- La distension abdominale chez 2 patients (0,61%)
- La défense abdominale chez 1 patient (0,30%)
- L'hémorragie digestive haute chez 1 patient (0,30%)
- La diarrhée liquidienne chez 1 patient (0,30%)

### **3. TDM abdominale :**

Au niveau de notre étude, La TDM abdominale était effectuée dans 29 cas (8,81%), les résultats sont représentés au niveau du tableau IX :

**Tableau VI : Résultats de la TDM abdominale au niveau de notre série**

<b>Aspect sur la TDM</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Normal	9	2,73%
Distension colique sans obstacle	6	1,82%
Hématome pariétal	3	0,91%
Péritonite avec infarctus mésentérique	1	0,30%
Pancréatite stade B	1	0,30%
Lithiase vésiculaire	1	0,30%
Hernie Hiatale par roulement	1	0,30%
Epaississement circonférentiel du 1/3 proximal de l'œsophage	1	0,30%
Epaississement étendu de la paroi rectale par un processus tumoral	1	0,30%
Infiltration tumorale du foie avec carcinose péritonéale	1	0,30%
Cirrhose hépatique	1	0,30%
Hépatomégalie	1	0,30%
Hypertension portale	1	0,30%
Splénomégalie	1	0,30%

Les principales indications de la réalisation de la TDM abdominale sont :

- La douleur abdominale chez 9 patients (2,73%)
- La cytolyse hépatique chez 7 patients (2,13%)
- La distension abdominale chez 4 patients (1,21%)
- La constipation chez 3 patients (0,91%)

- Les vomissements chez 3 patients (0,91%)
- La diarrhée chez 2 patients (0,60%)
- Une défense abdominale chez 1 patient soit 0,30%
- L'ictère chez 1 patient (0,30%)
- Une hémorragie digestive basse chez 1 patient (0,30%)
- La diarrhée chez 1 patient (0,30%)
- L'élévation de la lipasémie chez 1 patient (0,30%)

#### **4. Fibroscope digestive :**

Au niveau de la série du CHR Hassan II d'Agadir, l'exploration endoscopique était indiquée chez 14 patients (4,25%), les principales indications :

- Une hémorragie digestive basse chez 8 patients (2,43%)
- Une hémorragie digestive haute chez 2 patients (0,61%)
- Une dysphagie aux solides chez 1 patient (0,30%)
- Une suspicion de néoplasie digestive chez 1 patient (0,30%)
- Un geste d'hémostase chez 1 patient (0,30%)
- Réalisation de biopsie digestive chez 1 patient (0,30%).

La fibroscopie digestive était réalisée chez 2 patients (0,61%), pour les autres patients, elle n'a pas été réalisée en raison de l'instabilité hémodynamique ou respiratoire chez ces patients. Chez les 2 patients, elle a objectivé :

- Chez un patient avec hémorragie digestive basse de moyenne abondance, elle a révélé la présence de saignement actif avec une muqueuse normale
- Chez un patient avec dysphagie aux solides, elle a objectivé un obstacle infranchissable par le fibroscope.

## 5. Biopsie digestive :

La biopsie digestive n'a pas été réalisée au niveau des 2 séries.

## IV. Prise en charge :

### 1. Traitements des manifestations digestives :

#### 1.1 Traitement des vomissements :

Au niveau de notre étude, 35 patients (10,64%) ont reçu un traitement antiémétique :

Parmi ces patients, 24 cas (7,29%) ont reçu la Métoclopramide injectable à la dose de 30 mg/jour, 11 patients (3,34%) ont reçu la Métopimazine injectable à la dose de 9mg/jour.

#### 1.2 Traitement des manifestations gastriques :

##### a. Inhibiteurs de la pompe à protons :

Au niveau de notre série, 103 patients (54,71%) ont reçu un traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons pour une durée moyenne de 7 jours

**Tableau VII : Les inhibiteurs de la pompe à protons utilisés chez les patients de notre série**

Inhibiteurs de la pompe à protons	Effectif	Pourcentage
Oméprazole 20 mg/jour per os	102	31,00%
Oméprazole 40 mg/jour per os	57	17,32%
Oméprazole 40 mg/jour en IV	13	3,95%
Oméprazole 80 mg/jour per os	4	1,21%
Oméprazole 80 mg/jour en IV	3	0,91%
Pantaprazole 40 mg/jour per os	1	0,30%

##### b. Les antihistaminiques H2 :

Au niveau notre série, 13 patients (3,95%) ont reçu des antihistaminiques H2 :

- 10 patients (3,03%) ont reçu la Famotidine par voie orale à la dose de 40 mg/jour

- 3 patients (0,92%) ont reçu la cimétidine par voie orale à la dose de 200 mg/ jour

### **1.3 Traitement de la diarrhée :**

61 patients (18,54%) ont reçu un traitement pour la diarrhée :

**Tableau VIII : les traitements anti diarrhéiques utilisés dans notre série**

Traitements anti diarrhéiques	Effectif	Pourcentage
Diosmectite 9 g/jour per os	36	10,94%
Métronidazole 1500 mg/jour per os	16	4,86%
Probiotiques : Saccharomyces boulardii 200 mg/jour	13	3,95%
Lopéramide 6 mg/jour per os	6	1,82%

### **1.4 Traitement de la constipation :**

Des Laxatifs étaient administrés chez 24 patients (7,29%) dans notre série :

- 16 patients (4,86%) étaient traités par des laxatifs oraux à une dose de 12g/ jour.
- 4 patients (1,21%) étaient traités par des laxatifs oraux à une dose de 2g/jour
- 4 patients (1,21%) ont reçu des laxatifs administrés par voie rectale.

## **2. Prise en charge des complications digestives :**

### **2.1. Traitement de l'hémorragie digestive :**

Au niveau de notre étude, 13 patients (3,95%) ont bénéficié d'un traitement médical pour hémorragie digestive :

- 6 (1,82%) patients ont reçu un traitement par Oméprazole par voie orale à une dose de 20 mg/jour.
- 2 patients (0,60%) ont reçu un traitement par l'octréotide injectable à une dose de 300 microgrammes/jour.
- 2 patients (0,60%) étaient traités par l'Oméprazole par voie orale à une dose de 40 mg/jour.

- 1 patient (0,30%) était traité par l'Oméprazole injectable à une dose de 40 mg/jour.
- 1 patient (0,30%) était traité par l'Oméprazole injectable à une dose de 80 mg/jour.
- 1 patient (0,30%) était traité par l'Oméprazole par voie orale à une dose de 80 mg/jour.

Le traitement endoscopique était indiqué chez 4 patients (1,21%) en raison de de l'importance de l'hémorragie mais elle n'a pas été réalisée en raison de l'instabilité hémodynamique et respiratoire chez ces patients.

#### **2.2. Traitement de l'ischémie mésentérique :**

Au niveau de notre série, un patient a présenté un infarctus mésentérique compliqué d'une péritonite, le patient était hospitalisé en réanimation, il était traité par une triple antibiothérapie : Ceftriaxone associée aux quinolones et aux aminosides. Il a reçu des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants à dose curative.

Le patient a bénéficié d'une laparotomie exploratrice avec résection de l'anse nécrosée.

#### **2.3. Traitement de la pancréatite :**

Un cas de pancréatite stade B était rapporté au niveau du CHR Hassan II d'Agadir, le patient était traité par une alimentation parentérale, des Inhibiteurs de la pompe à protons par voie orale à une dose de 40 mg/jour et des antalgiques.

#### **2.4. Traitement du syndrome d'Ogilvie :**

Un cas de syndrome d'Ogilvie était rapporté au niveau de la série du CHR Hassan II, le patient a reçu une alimentation parentérale avec des inhibiteurs de la pompe à protons et des antispasmodiques.

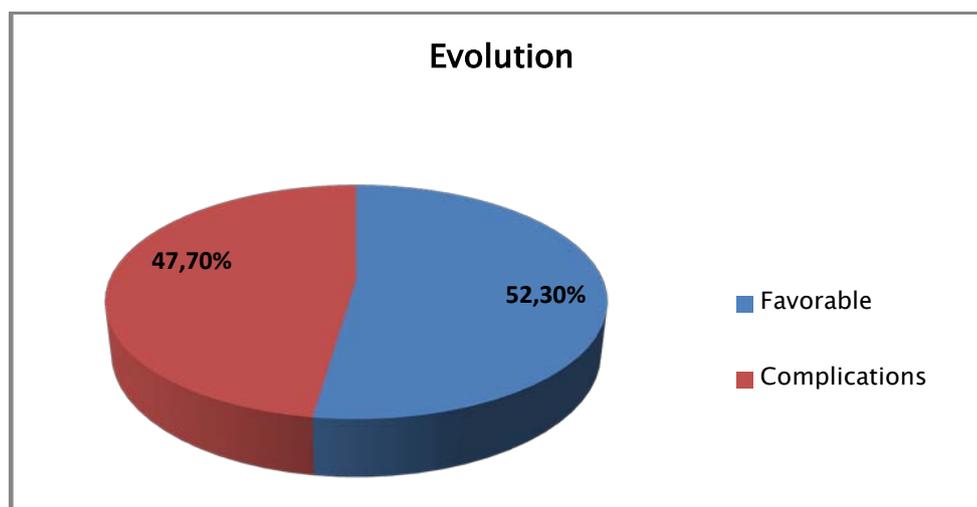
#### **2.5. Traitement de la cholécystite :**

2 cas de cholécystite étaient rapportés au niveau du CHU Mohamed VI, le traitement était basé sur des mesures conservatrices associant une bi antibiothérapie comportant des céphalosporines et quinolones, avec des antispasmodiques.

## V. Evolution et complications :

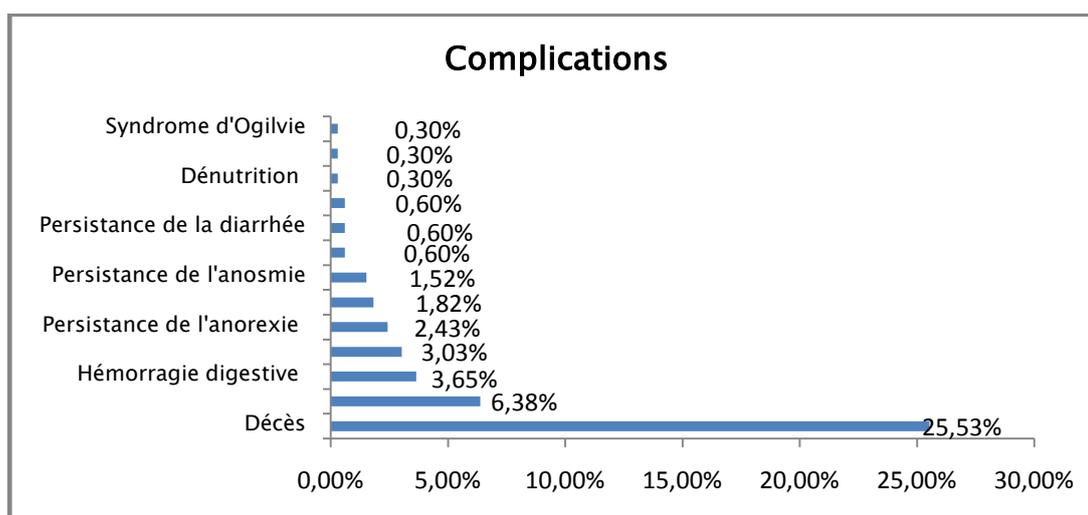
### 1. Evolution :

L'évolution était favorable chez 172 patients (52,30%) au niveau de notre étude. 157 patients (47,70%) ont présenté une ou plusieurs complications (Figure 15).



**Figure 15 : Répartition des patients selon l'évolution de la maladie**

Les complications retrouvées chez ces patients sont représentées au niveau de la figure 16 :



**Figure 16 : Les complications retrouvées au niveau de notre série.**

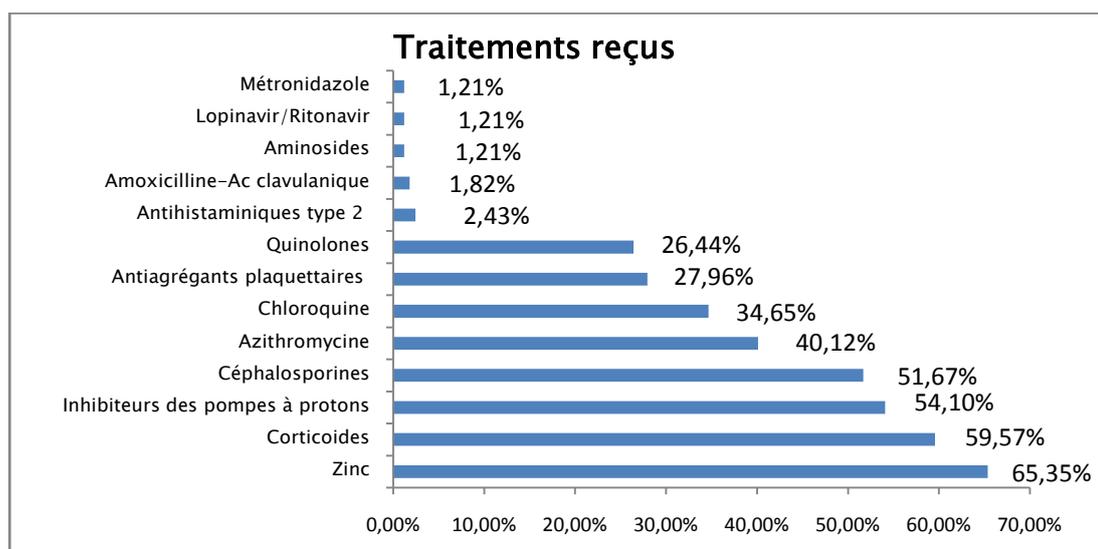
## 2. Effets secondaires :

Au niveau de notre étude, 147 patients (44,68%) ont présenté des effets secondaires sous traitement, les résultats sont représentés au niveau du tableau IX :

**Tableau IX : Effets secondaires rapportés chez les patients de notre série**

Effets secondaires	Nombre de cas	Pourcentage
Hyperglycémie	77	23,40%
Cytolyse hépatique	20	6,08%
Thrombopénie	12	3,65%
Vomissements	10	3,04%
Diarrhée	10	3,04%
Hypotension	9	2,73%
Epigastralgies	7	2,13%
Allongement de l'intervalle QT	5	1,52%
Céphalées	1	0,30%
Vertiges	1	0,30%

Les molécules administrées chez ces patients sont représentées dans la figure 17 :



**Figure 17 : Molécules administrées chez les patients des complications**



# **DISCUSSION**



## **I. Historique :**

En 1930, la 1<sup>ère</sup> maladie due à un coronavirus est observée chez les volailles dans le Dakota du Nord (Etat Unis). En 1931, Arthur Frederick Schalk et MC Hawn ont décrit la maladie chez les poussins.

En 1937, 2 chercheurs américains : Fred Robert Beaudette et Charles Bannus Hudson ont pu identifier le 1<sup>er</sup> agent responsable de la maladie et ils l'ont nommé virus de la bronchite infectieuse.

En 1946, un 2<sup>ème</sup> coronavirus est isolé et défini par le virus de la gastroentérite transmissible porcine (TGEV).

Ensuite, entre 1949 et 1951, 2 équipes à New York et Londres ont pu isoler un nouveau virus : Virus de l'hépatite murine chez une souris.

En 1965, 2 chercheurs britanniques : David Tyrrell et Malcolm Bynoe, ont décrit le 1<sup>er</sup> coronavirus humain à partir d'une culture de cellules embryonnaires ciliées du système respiratoire humain. Par la suite, d'autres virus ont été identifiés : 229E en 1966 et OC43 en 1967.

En 1967, David Tyrrell et June Almeida ont décrit la structure en couronne de ces virus par étude en microscopie électronique (figure 18). En 1968, ces virus étaient nommés les coronavirus [6].

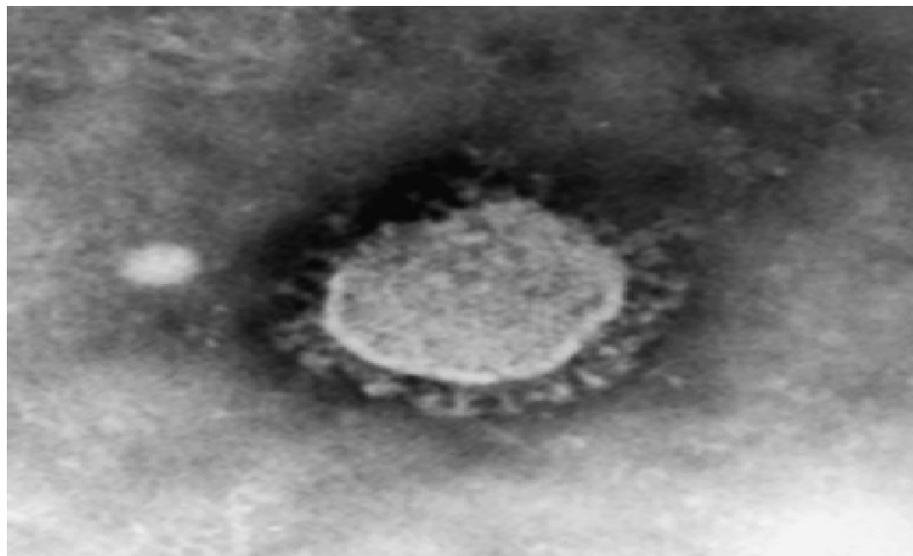
La taxinomie virale a ensuite été régulièrement revue : l'ordre des Nidovirales, créé en 1996, regroupe actuellement trois familles, les Coronaviridae, les Arteriviridae, et les Roniviridae. Tous ces virus ont en commun l'organisation du génome ARN et la stratégie de réplication, mais ils diffèrent dans leur morphologie, la structure de leur capsid, et la taille de leur génome.

La famille des Coronaviridae est constituée de deux genres, les Coronavirus et les Torovirus. Parmi les Nidovirales, seul le genre coronavirus comprend des virus identifiés chez l'homme [7].

Le monde a connu 2 épidémies de pneumopathies graves causées par 2 espèces de coronavirus : Le SRAS-CoV et le MERS-CoV provenaient respectivement du Guangdong, Chine (2002) et Arabie saoudite (2012). Ces 2 épidémies ont touché une vaste population et ils ont été responsables d'infections respiratoires de sévérité variable (8273 cas, 775 décès pour le SARS-CoV) et (1139 cas, 431 décès pour le MERS-CoV) [8].

En décembre 2019, une nouvelle épidémie a été remarquée après une admission de patients présentant des symptômes cliniques courants de pneumonie aux hôpitaux locaux

de la ville de Wuhan, en Chine. En janvier 2020, un nouveau Coronavirus été identifié comme agent causal de cette épidémie. En février 2020, le comité international de Taxonomie virale (ICTV) a nommé le virus SARS-CoV2 et l'organisation mondiale de la santé a identifié la maladie par la COVID-19.



**Figure 18 : Aspect du coronavirus au microscope électronique [6].**

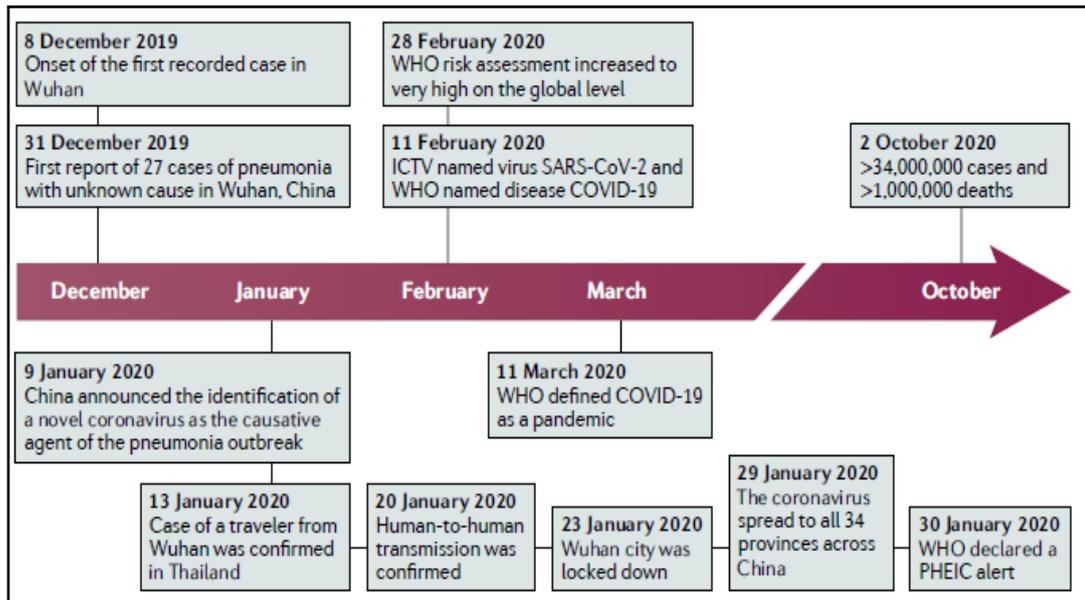


Figure 19 : Evolution de la pandémie de la COVID-19 [9].

## II. Virologie :

Les coronavirus sont des particules virales enveloppées pléomorphes de 60 à 200 nm de diamètre. L'aspect en couronne visible en microscopie électronique est dû à la présence sur l'enveloppe virale de spicules en forme de massue de 20 nm de hauteur et constitués de la protéine de surface S [11]

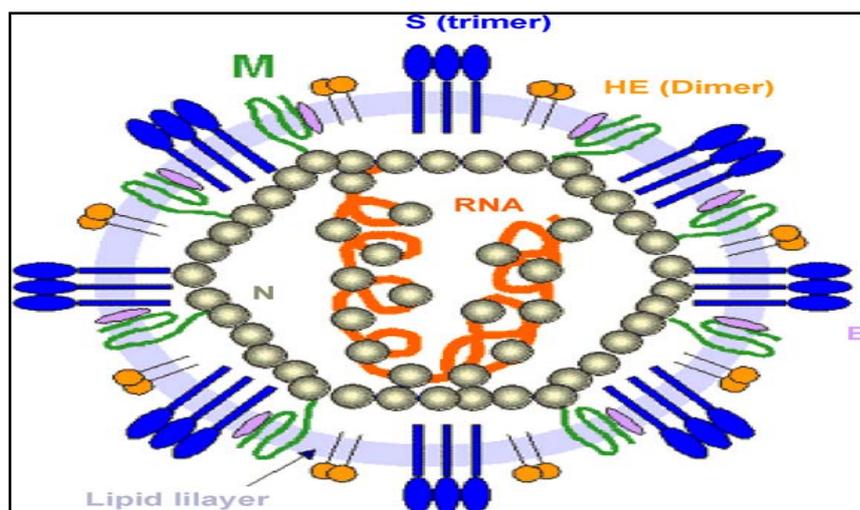


Figure 20 : Représentation schématique d'un coronavirus [6].

## 1. Classification :

Le SARS CoV2, est un virus enveloppé dont le génome est un ARN de polarité positive, appartenant à la famille des Coronaviridae, genre Betacoronavirus et sous genre Sarbecovirus [11].

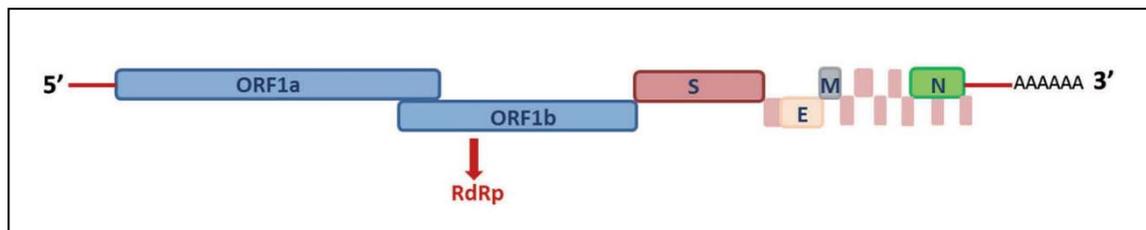
## 2. Structure :

### 2.1. Génome :

Le génome est de grande taille, environ 30 kb. Il s'agit d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, de polarité positive [11].

Les deux premiers tiers du génome, à la partie 5' du génome, soit environ 20 000 nucléotides, sont constitués de deux cadres de lecture ORF1a et 1b chevauchant codant deux précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés en 15 à 16 fragments protéiques non structuraux qui forment le complexe de réplication [12].

Le dernier tiers du génome, au niveau de la partie 3', code les protéines de structure S (spike), E (enveloppe), M (membrane) et N (nucléocapside) et des protéines non structurales variables selon les espèces de coronavirus (Figure 21) [12].



**Figure 21 : Organisation génomique du SARS-CoV-2 [12].**

### 2.2. Enveloppe :

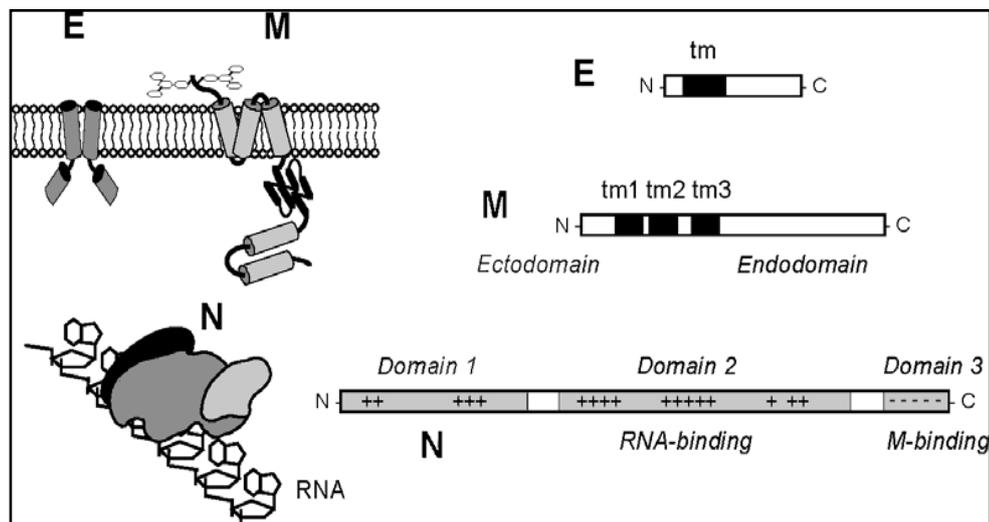
L'enveloppe est constituée par un double feuillet lipidique au sein duquel sont insérées les trois protéines d'enveloppe E, M et S. Le caractère enveloppé des coronavirus leur confère une certaine fragilité dans le milieu extérieur, l'enveloppe virale indispensable au pouvoir infectieux étant dégradée par la chaleur, la dessiccation, les détergents et les solvants [11].

**2.3. Nucléocapside :**

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à capsidе hélicoïdale. L'interaction entre l'ARN génomique et la protéine de capsidе aboutit à la formation de la nucléocapsidе.

La protéine N varie de 43 à 50 kDa. Elle est divisée en trois domaines : domaine 1 (N terminal), domaine 2 (linker central) et domaine 3 (C terminal) [13]. Les domaines 1 et 2 sont les domaines les plus importants. Le domaine 1 est occupé par des amino chargés positivement acides, il joue un rôle crucial dans la liaison à l'ARN. Le domaine 3 intervient dans la dimérisation de protéine N. le domaine 2 interagit spécifiquement avec la protéine M (Figure 22) [14].

Les fonctions de la protéine N incluent la réplication et la transcription de l'ARN viral. De plus, il est également rapporté que les protéines N sont impliquées dans l'interaction hôte-virus. Elles régulent le cycle cellulaire de l'hôte, y compris l'apoptose pour faciliter multiplication et propagation du virus. Elle représente également un antagoniste de l'interféron (IFN) qui semble être bénéfique pour la réplication virale [13].



**Figure 22 : Structure de la protéine N [14].**

2.4. Les protéines virales :

a. Les protéines structurales :

a.1. Protéine S :

Le SARS CoV2 entre dans la cellule hôte en engageant sa protéine S avec les récepteurs de l'hôte. Il s'agit du principal antigène contre lequel les anticorps neutralisants se développent. Elle constitue également une cible thérapeutique de plusieurs antiviraux.

Les protéines S sont des protéines transmembranaires composées de 1273 résidus d'acides aminés. Il y a 15 à 30 S protéines rapportées sur l'enveloppe du virus.

Ces protéines trimériques sont composées de trois régions, à savoir, région extracellulaire, région transmembranaire, et région intracellulaire. La région extracellulaire est constituée de deux sous unités S1 et S2.

La sous unité S1 agit comme un antigène de surface majeur. Il contient deux domaines, le domaine N-terminal (NTD) et Domaine C-terminal (CTD). Le domaine CTD agit comme un domaine de liaison au récepteur (RBD). Le RBD interagit avec les 18 résidus d'ACE-2 [13]. La sous unité S2 est une sous-unité de fusion membranaire. Elle contient: *Fusion peptide (FP)*, *Heptad repeat 1 (HR1)*, *central helix (CH)*, *connector domain (CD)*, *Heptad repeat 2 (HR2)*, *Transmembrane domain (TM)*, and *Cytoplasmic tail (CT)* (Figure 23)[13].

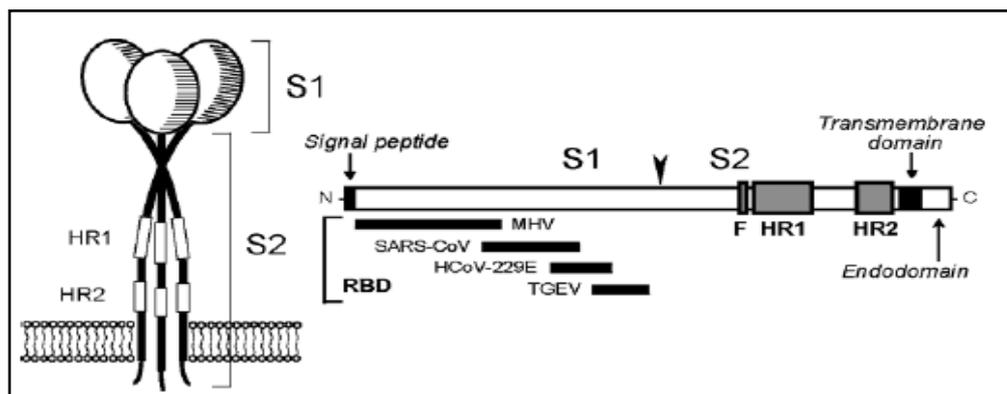


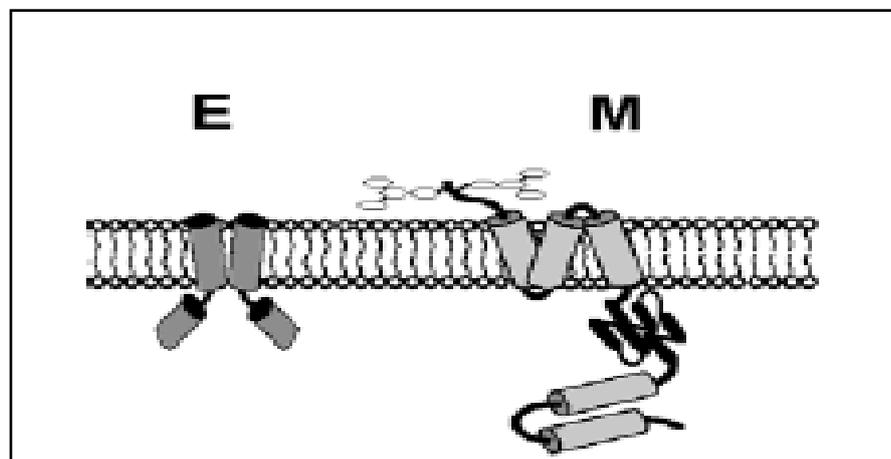
Figure 23 : Structure de la protéine S [13]

Entre les sous unités S1 et S2 existe 2 sites de clivages qui distinguent le SARS-CoV-2 du SARS-CoV et d'autres Coronavirus. Cette étape de clivage est nécessaire pour la fusion membranaire entre le SARS CoV2 et la cellule hôte.

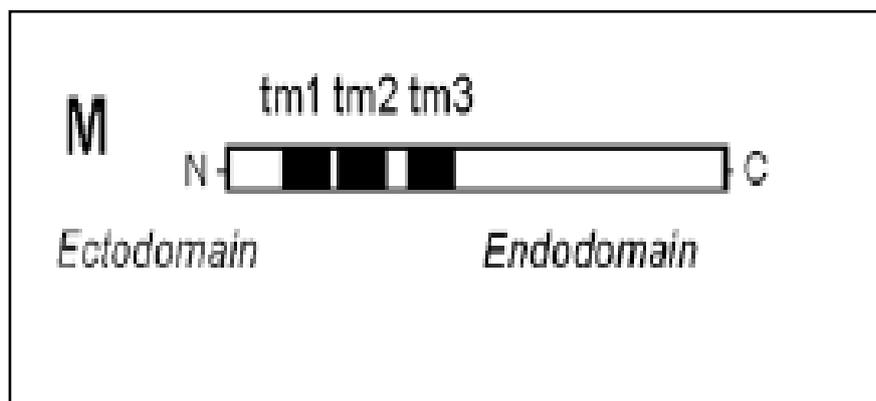
*a.2. Protéine M :*

La protéine M est la plus abondante des protéines de structure. Elle s'agit d'une protéine membranaire dont la taille varie entre 25 et 30 kDa (221 à 262 acides aminés) [14].

Elle est constituée d'un domaine N terminal en extracellulaire. Cette région est suivie par trois domaines transmembranaires avec une extrémité C terminal à l'intérieur de la cellule (Figure **24** **25**).



**Figure 24 : Structure de la protéine M [14].**



**Figure 25 : Les domaines membranaires de la protéine M [14].**

Elle joue un rôle essentiel dans l'assemblage des particules virales et dans la structure de l'enveloppe. Elle interagit avec toutes les autres protéines structurales et sa liaison avec la protéine N stabilise la nucléocapside.

Il a été démontré que la protéine M du SRAS-CoV peut interagir avec un facteur de transcription NF- $\kappa$ B (*nuclear factor-kappa B*) de la cellule hôte, entraînant ainsi la diminution de l'expression génique de la cyclo oxygénase 2 (Cox 2) ce qui maintient la réponse inflammatoire de l'hôte [11].

***a.3. Protéine E :***

La protéine E est la plus petite des protéines de structure. IL s'agit d'un petit polypeptide, allant de 8,4 à 12 kDa [14].

Elle comprend trois domaines distincts : un domaine transmembranaire hydrophobe formé de 8 à 12 résidus, suivi d'une région hydrophobe de 21 à 29 résidus et un domaine cytoplasmique hydrophile contenant 39-76 résidus, avec 2 extrémités : une extrémité N terminale transmembranaire et une extrémité C-terminale cytoplasmique [14].

Elle possède une fonction de viroporine capable de s'assembler en canaux ioniques ou pores oligomériques dans la membrane plasmique de la cellule hôte, ce qui rend cette membrane plus perméable et participe à l'assemblage et à la libération de particules virales provenant de cellules hôtes [16].

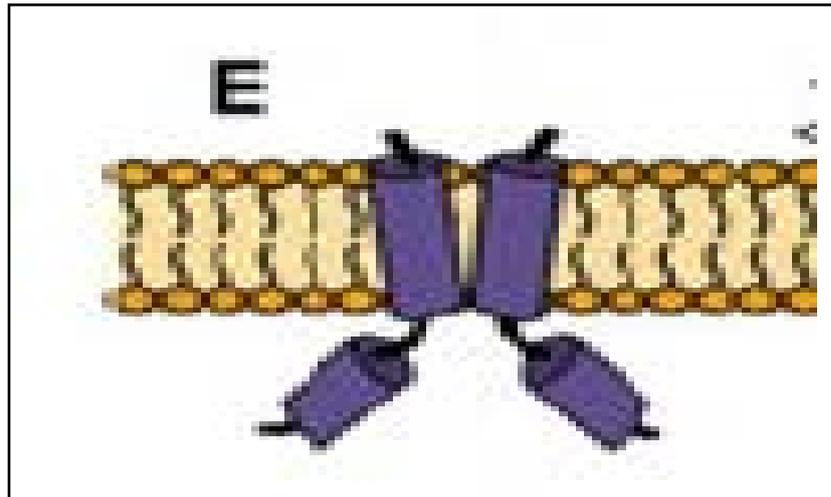


Figure 26 : Structure de la protéine E [17].

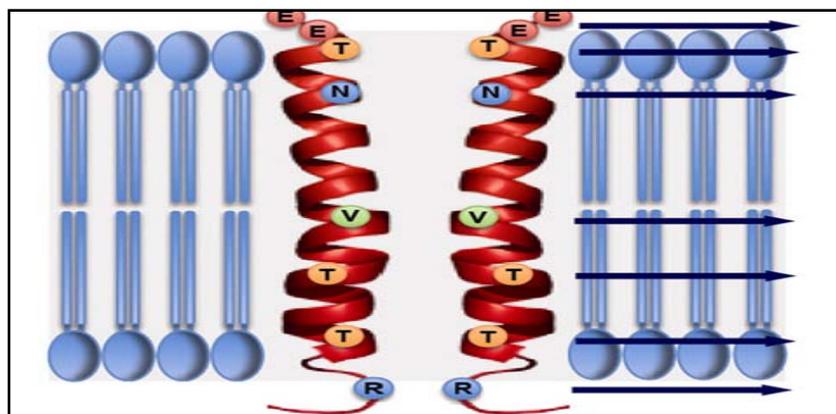


Figure 27 : Structure transmembranaire de la protéine E [18].

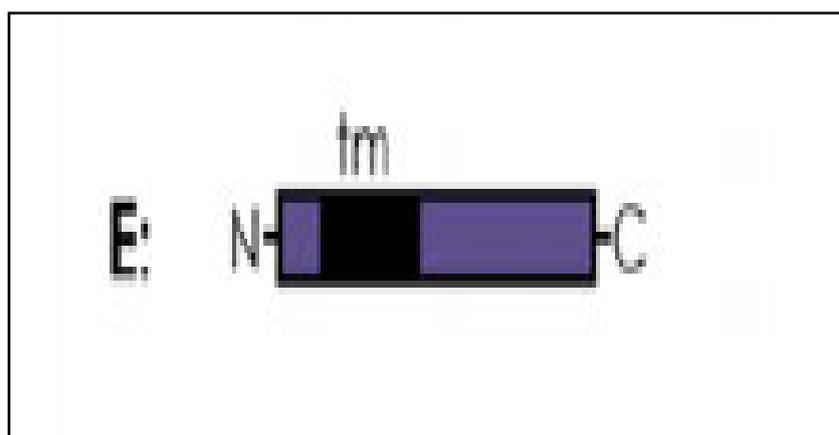


Figure 28 : Les domaines de la protéine E [17].

***b. Les protéines non structurales :***

Une protéine non structurale codée par un virus est une protéine exprimée dans les cellules infectées, mais n'est pas incorporée dans la structure virale. Ces protéines comprennent les divers enzymes et facteurs de transcription que le virus utilise pour se répliquer[19]. Parmi les fonctions de ces protéines :

***b.1. NSP 1 :***

Joue un rôle dans la protection contre le système immunitaire de l'hôte en neutralisant la réponse immunitaire dépendante à l'interféron [19].

***b.2. NSP 2 :***

Elle perturbe les signaux impliqués dans cycle de la cellule hôte. Elle interagit avec des protéines humaines prohibitin 1 et prohibitin 2 qui sont impliqués dans la fonction et la morphologie mitochondriales, et prolifération cellulaire (Figure 29) [13].

***b.3. NSP 3 :***

La protéine nsp3 contient des domaines protéases homologues à la papaïne (papaïne-like protease PLpro). Cette protéase permet la libération des nsp1, nsp2 et nsp3 par clivage de la polyprotéine. Elle aurait également un rôle majeur lors de la synthèse de l'ARN des coronavirus et elle est importante lors de l'ancrage dans le réseau membranaire [16].

***b.4. NSP 4 :***

Joue un rôle essentiel dans la réplication virale et l'assemblage des structures répliquatives [13].

***b.5. NSP 5 :***

C'est une protéase de type sérine qui appartient à la famille des chymotrypsines (*3C-like proteinase 3CLpro ou Main protease Mpro*). Elle permet la libération des nsps 4 à 16 [13].

***b.6. NSP 6 :***

Induit la formation d'autophagosomes à partir du reticulum endoplasmique, elle participe également à l'assemblage des structures virales [19].

***b.7. NSP 7,8 :***

Elles s'associent et constituent des cofacteurs de la NSP 12 pour former le complexe de réplication et transcription permettant la réplication de l'ARN viral [16].

***b.8. NSP 9 :***

La nsp9 est l'une des protéines essentielles pour l'amplification virale. Elle est impliquée dans la réplication de l'ARN comme protéine de liaison à l'ARN simple brin qui le protège durant la synthèse des particules virales [13].

***b.9. NSP 10 :***

La protéine nsp10 fait partie du complexe de méthylation des ARNm, ce complexe joue un rôle essentiel dans la stabilisation et la protection de l'ARNm contre la dégradation par les nucléases de l'hôte [16].

***b.10. NSP 11, 15 :***

Jouent un rôle dans la réplication par leur activité endoribonucléase [19].

***b.11. NSP 12 :***

L'enzyme-clé lors de la réplication est la protéine nsp12 qui est l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) [19].

***b.12. NSP 13 :***

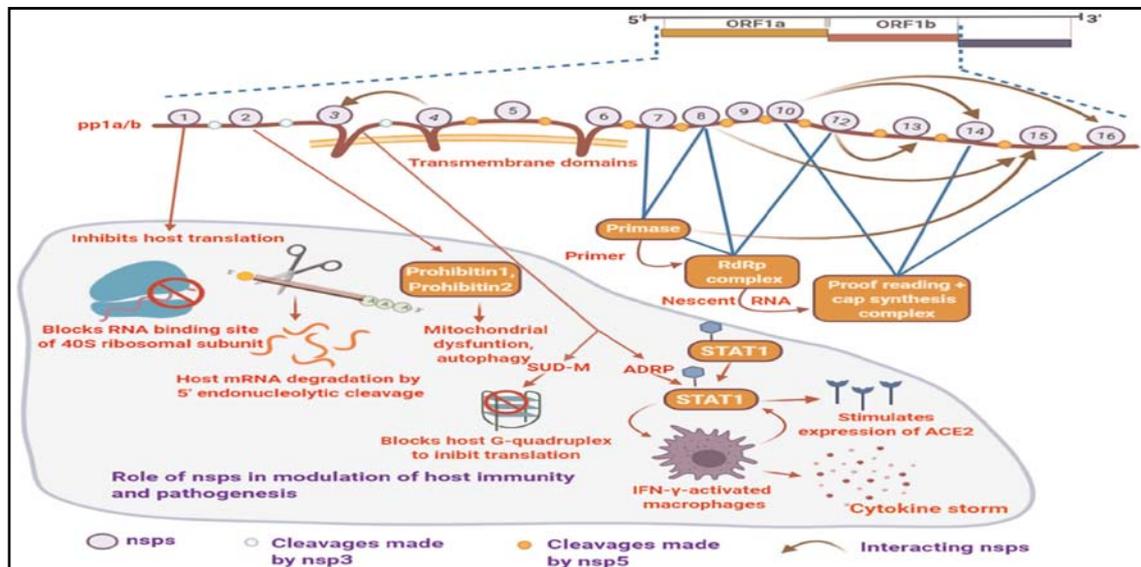
La protéine nsp13, qui a une activité ARN hélicase, est nécessaire pour le déroulement de substrats d'ARN à partir de leur extrémité 5'. Elle possède une activité ARN 5'-triphosphatase qui joue également un rôle de protection contre la dégradation [13], [19].

***b.13. NSP 14 :***

La protéine nsp14 possède une activité d'exoribonuclease (ExoN) en plus de son activité N7-méthyltransférase. Ces deux propriétés assurent la stabilité génétique du génome viral, au cours de la réplication du génome [13].

**b.14. NSP 16 :**

Possède une activité 2'O-méthyltransférase permettant aussi de protéger le génome viral contre la dégradation [19].



**Figure 29 : Mécanismes d'action des protéines structurales [13].**

**c. Protéines accessoires :**

Elles jouent un rôle essentiel dans le cycle de vie, dans la régulation de la réponse immunitaire de l'hôte et dans l'induction de l'apoptose des cellules hôtes.

Il existe moins six ORF codant pour les protéines accessoires du SARS-CoV-2, y compris 3a, 6, 7a, 7b, 8 (8b) et 9b [13].

**c.1. Protéine 3a :**

Constituée de 274 acides aminés, participe à la formation de canaux ioniques transmembranaires permettant la libération des particules virales, elle intervient aussi dans la régulation des signaux de contrôle de l'apoptose [13].

**c.2. Protéine 6 :**

C'est un polypeptide formé de 63 AA, agit comme cofacteur de la PNS 8 permettant ainsi de favoriser la réplication virale [13].

**c.3. Protéine 7a :**

C'est une protéine transmembranaire constituée de 122 AA, impliquée dans l'interaction virus-hôte, elle interagit également avec la protéine M et E, permettant ainsi l'assemblage des particules virales durant la réplication virale.

**c.4. Protéine 7b :**

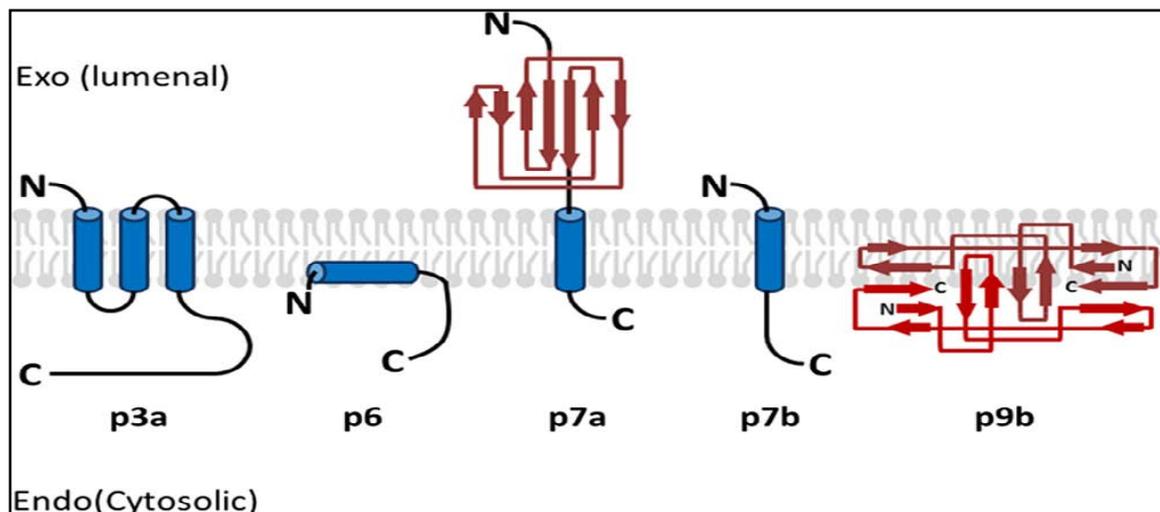
Il s'agit de polypeptide constitué de 44 AA, joue un rôle dans la réplication virale [13].

**c.5. Protéine 8b :**

C'est une protéine formée de 84 AA, stimule la synthèse de l'ADN [20].

**c.6. Protéine 9b :**

Formée de 98 AA, interagit avec la protéine E et participe à l'assemblage des particules virales. Elle agit aussi comme cofacteur de PNS 5 et PNS 14 [20].



**Figure 30 : Les protéines accessoires du SARS-CoV-2 [20].**

**3. Variabilité génétique du SARS-CoV-2 :**

L'importante plasticité du génome des coronavirus fait de ces virus des agents à fort potentiel évolutif. Les deux modes d'évolution majeurs des coronavirus sont les mutations et les recombinaisons [21].

Ces mécanismes représentent une stratégie d'optimisation, permettant de disposer d'un réservoir de variants possédant les capacités de faire face aux changements environnementaux [22].

La recombinaison correspond à l'échange de matériel génétique, elle peut être homologue si elle a lieu entre deux génomes de coronavirus, ou hétérologue si elle intéresse d'autres gènes viraux ou cellulaires [22].

Les mutations représentent l'ensemble des modifications du génome qui surviennent au cours de la réplication [22].

L'étude de ces variations est utile pour la compréhension des mécanismes de pathogénécité du SARS CoV2 et le développement des traitements antiviraux et des vaccins.

Les principaux variants qui ont été déclarés au cours de la pandémie du COVID-19 sont :

- **B.1.1.7 :**

Le variant Alpha, est apparu pour la première fois au Royaume-Uni. Il est caractérisé par une mutation dans le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine spike en position 501, où l'acide aminé asparagine (N) a été remplacée par la tyrosine (Y) [23].

- **B.1.351 :**

Appelé le variant Beta, il est apparu au début en Afrique du Sud. Il est caractérisé par 23 mutations au niveau des domaines différents, avec un pouvoir de transmission plus important que le variant Alpha [23].

- **P.1 :**

Appelé le variant Gamma. Il a été identifié pour la première au Japon chez des voyageurs provenant du Brésil. Il présente 17 mutations uniques, au niveau des domaines de liaison au récepteur de la protéine spike : K417T, E484K, et N501Y [23].

- **B.1.617 :**

Appelé également le variant Delta. Il a été détecté pour la première fois près en Inde en octobre 2020. Le variant indien B.1.617 est différent des autres variants. En fait, Il présente 13 mutations sur différents acides aminés, 2 mutations situées dans le RBD de la protéine Spike et d'autres mutations dans des protéines structurelles ou des protéines auxiliaires [23].

- **B.1.1.529 :**

Ou le variant Omicron, Il a été détecté le 8 novembre 2021, en Afrique du Sud présente plus de 50 mutations, dont 32 à la protéine de spicule. Ces mutations provoquent un pouvoir de transmission plus important que les autres variants.

### **III. Epidémiologie :**

#### **1. Répartition mondiale :**

##### **1.1. Prévalence de la maladie :**

La première phase de la maladie a commencé en décembre 2019, à la ville de Wuhan, capitale de la province du Hubei en Chine, et qui est devenue le centre d'une épidémie de pneumonie de cause inconnue. L'émergence de nouveaux cas en dehors de Wuhan a été signalée le 13 janvier 2020, un total de 41 cas a été confirmé [24].

La deuxième phase a débuté le 13 janvier 2020, marquée par une expansion et une propagation rapide du virus dans les hôpitaux et par une transmission familiale. Dans cette phase, l'épidémie s'est propagée de Wuhan à d'autres régions [24].

Cette pandémie a affecté 252 970 612 cas dans le monde dès le début de la maladie jusqu'au mois de Novembre 2021, le maximum des cas était enregistré aux États-Unis avec 47 050 502 cas suivi par 42 284 948 au niveau de l'union européenne et 34 437 307 en Inde, 9 572 351 en Royaume Uni, 8 881 306 en Russie, 8 388 512 en Turquie, 7 377 483.

En France, 5 047 156 en Espagne, 5 037 039 en Allemagne, 4 852 496 en Italie, 3 841 661 en Mexique, 1 484 712 en Belgique, 715 637 en Tunisie, 343 026 en Egypte, 207 873

en Algérie, 98 392 en Chine [25]. C'est une crise sanitaire mondiale sans précédent avec 5 095 849 décès depuis que le virus a été signalé pour la première fois. L'Etat Unis a été durement touchée avec 762 972 décès signalés. Le nombre de décès enregistré au niveau de l'union européenne était 816 905 décès, 611 222 en Brésil et 463 530 décès en Inde, 290 872 en Mexique, 249 415 en Russie, 143 274 en Royaume uni, 132 739 en Italie, 119 085 en France, 97 677 en Allemagne, 87 673 en Espagne, 73 342 en Turquie, 26 321 en Belgique, 25 308 en Tunisie, 5977 en Algérie et 4636 en Chine [25].

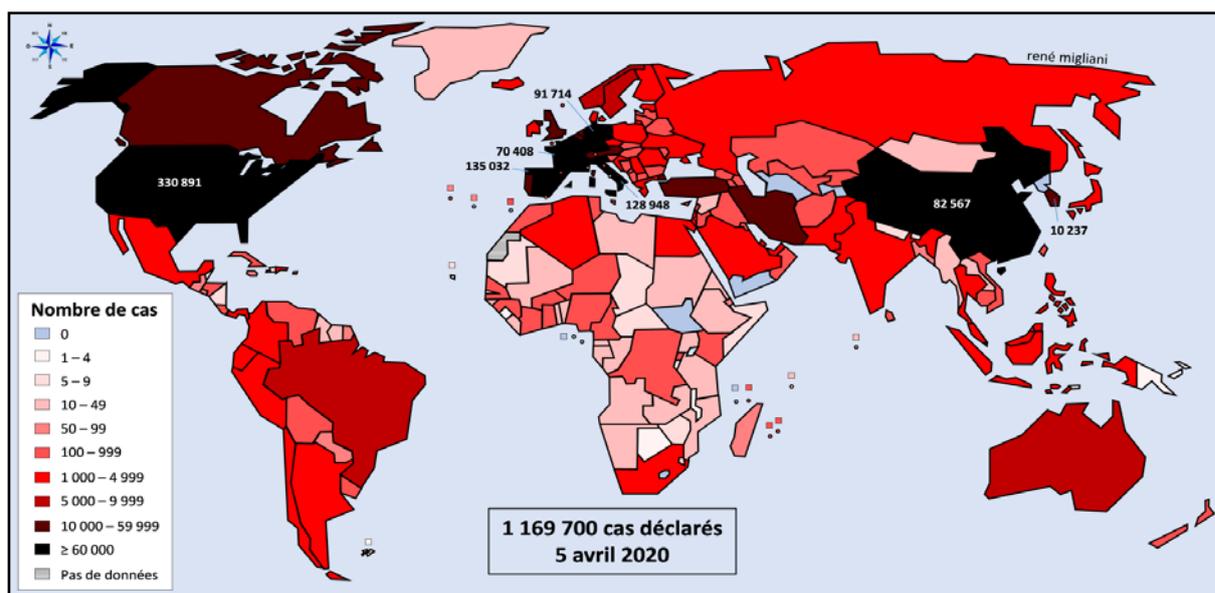


Figure 31 : Cas cumulés de la Covid-19 déclarés dans le monde [26].

Au Maroc, le premier cas de la COVID-19 était enregistré le 02 mars 2020 à Casablanca. Il s'agissait d'un Marocain arrivant de l'Italie, le deuxième cas a également été confirmé le même jour, impliquant une Marocaine de 89 ans résidente également en Italie [2]. Au cours de la semaine du 9 au 15 mars 2020, le Maroc a mis en œuvre des mesures pour contenir la propagation de l'épidémie [2].

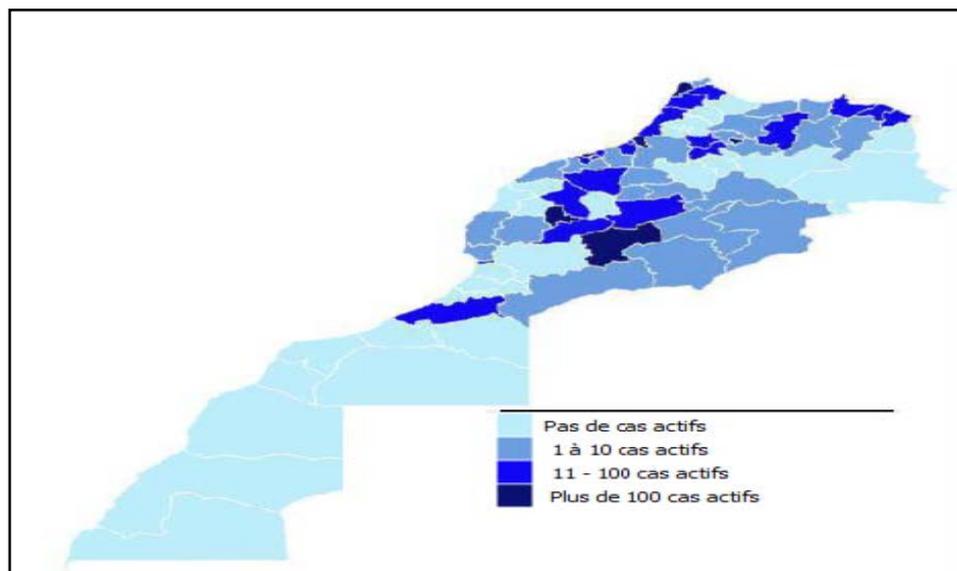
Le 19 mars, le Ministère de l'intérieur a déclaré l'état d'urgence sanitaire et restreint la circulation au Maroc. L'obligation de porter un masque à l'extérieur a été décidée depuis le mardi 7 avril. À Casablanca, Benslimane et Nouaceur, des milliers de lits d'hôpitaux ont été installés pour recevoir les patients dans le Royaume [2].

Depuis le 02 mars 2020 au 02/08/2020, le nombre de cas actifs était de 6720 cas, soit une prévalence de 18,7 cas p. 100.000.

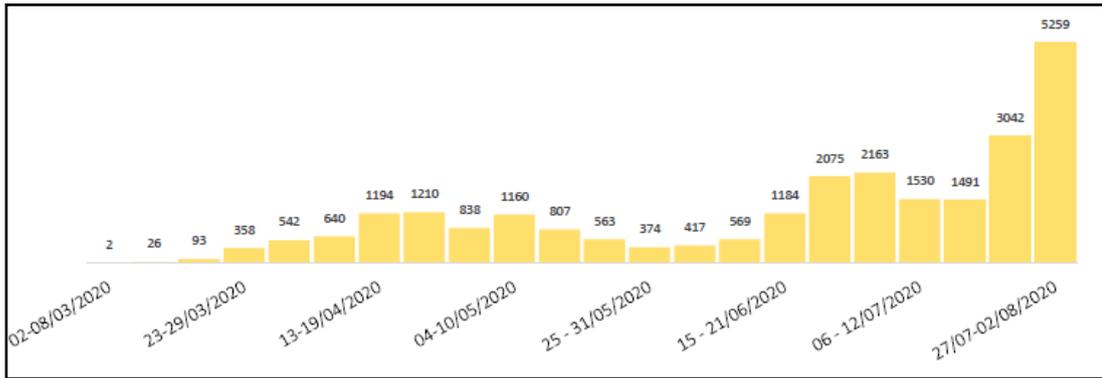
Après 2 semaines (Semaines 28 et 29), la tendance haussière a repris de manière intense au cours des semaines suivantes (30 et 31).

L'évolution du nombre de cas a suivi une progression géométrique entre la semaine 29 et la semaine 31, au cours de laquelle a été enregistré un record de 5.259 cas, soit une moyenne quotidienne de 750 cas [2].

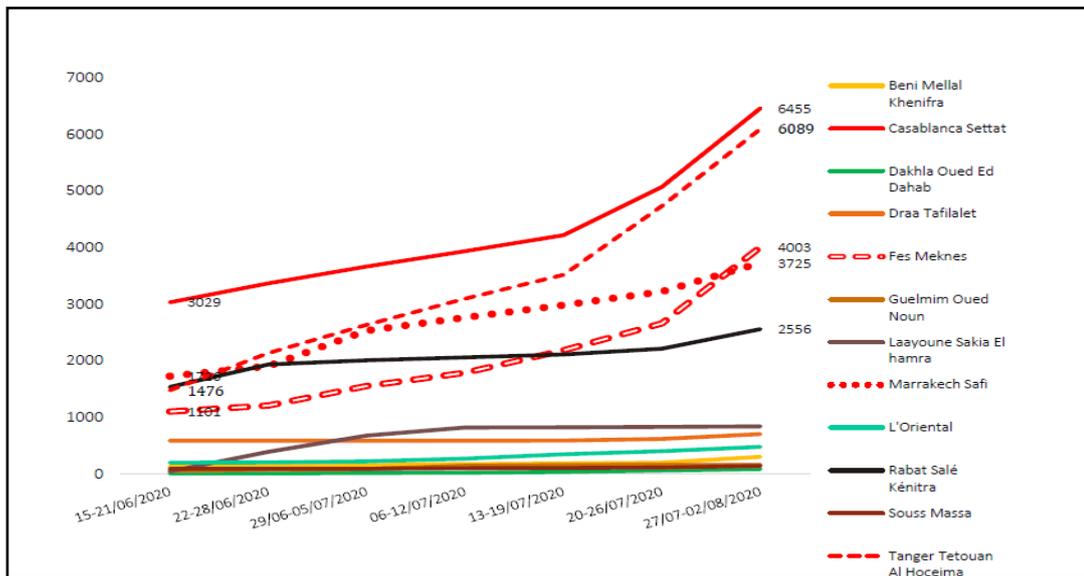
L'activité épidémique a été particulièrement importante pour les régions de Tanger-Tétouan-Al Hoceima, Fès-Meknès, Marrakech-Safi et Casablanca-Settat. Ces quatre régions totalisent 80% des cas confirmés sur le territoire national [27].



**Figure 32 : Répartition géographique des cas actifs de la COVID-19 dans les différentes régions du Maroc le 05 /2020 [27].**



**Figure 33 : Evolution hebdomadaire des cas confirmés au Maroc entre le mois 03/2020 et le mois 08/2020 [27].**



**Figure 34 : Evolution du nombre de cas cumulé par région entre le mois 06/2020 et le 02/08/2020 [27].**

Au dernier bulletin épidémiologique du 26/02/2022, le nombre de cas confirmés est 1 160 750, le nombre de décès est 15 970 et le nombre des patients guéris est 1 139 693 [28].

**1.2. Prévalence des manifestations digestives :**

La prévalence des symptômes gastro-intestinaux au cours de la Covid-19 varie entre 2% à 57% selon les études [29].

En Outre, dans 15 articles sur 2800 patients atteints de la COVID-19, comprenant 13 études en chine, une étude de Singapour et un article par l'Organisation mondiale de la santé. La prévalence des symptômes gastro-intestinaux variait considérablement de 3% à 39,6% [30].

Dans une méta-analyse de 35 études chinoises intéressant 6686 patients atteints de COVID-19, réalisées au début de l'épidémie (Janvier à Mars 2020), la prévalence des symptômes gastro-intestinaux était égale à 15% [29].

Des résultats similaires ont été rapportés par Luo et al dans une étude réalisée chez 1141 patients atteints de la COVID-19, chez qui les manifestations digestives étaient présentes chez 16% (183) des patients (Tableau XIII) [30].

Les résultats de notre étude étaient proches de ceux rapportés dans la littérature.

La prévalence des manifestations digestives étaient égale à 48,24%.

**Tableau X : Prévalence des manifestations digestives par série**

<b>Auteurs</b>	<b>Nombre total des patients</b>	<b>Prévalence des manifestations digestives</b>
Yang et al [31]	52	3,84%
Chen N et al [32]	99	3,03%
Guan W et al [33]	1099	8,83%
Luo S et al [34]	1141	16,03%
Han C et al [35]	206	56,80%
Jin X et al [36]	651	11,37%
Hajifathalian K et al [37]	1059	33,05%
Shang H et al [38]	564	27,84%
Notre série	329	48,24%

## **2. Age :**

L'âge des patients infectés par le SARS-CoV-2 varie entre 30 et 79 ans avec un âge médian de 47 ans [8]. Une étude de Li et al a rapporté chez 425 patients infectés par le SRAS-CoV-2 un âge médian de 59 ans [39]. Egalement, selon une étude faite en chine, sur un total de 72 314 cas confirmés, l'âge chez la majorité des patients (87%) variait entre 30 et 79 [40].

Une étude décrite par Chen N, Zhou M et Dong X, concernant 99 cas confirmés à Wuhan, leurs âges étaient entre 49 ans et 56 ans avec un âge médian de 55,5 ans [32].

Pour les manifestations digestives, un âge médian rapporté dans les études est 50 ans [30]. Au niveau de notre étude, l'âge médian égal à 60 ans.

**Tableau XI : Moyenne d'âge par série**

<b>Auteurs</b>	<b>Série</b>	<b>Age moyen (Ans)</b>
Chen et al [32]	99	55,5
Guan et al [33]	1099	47
Jin et al [36]	651	46,1
Liu et al [41]	137	57
Pan et al [42]	204	54,9
Wang et al [43]	138	56
Zhang et al [44]	140	57
Notre étude	329	60

La fréquence de la maladie et des manifestations digestives plus particulièrement dans ces tranches d'âge, peut être expliquée par une diminution de la concentration de l'ACE 2 circulant. En effet cette forme soluble joue un rôle protecteur contre la pénétration cellulaire du virus.

Elle est fortement exprimée chez les enfants et les sujets les plus jeunes et les femmes. Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes [20].

### **3. Sexe :**

Les études menées à Wuhan ont montré que la majorité des patients atteints de la Covid-19 sont des hommes adultes.

Selon une étude menée chez 99 patients confirmés positifs, 68% (67) étaient des hommes et 32% (32) étaient des femmes [32].

Les mêmes résultats sont rapportés par Li et al dans une étude rétrospective chez 425 cas, 59% étaient de sexe masculin [39].

Pour les manifestations digestives, la prédominance était également masculine (Tableau XII).

Cependant, certaines études récentes ont montré une prédominance féminine tel que l'étude de Lin et al, chez 95 patients, 53% étaient des femmes et 47% des hommes [45].

Dans notre étude, la prédominance était masculine (54,70%) avec un sexe Ratio de 1,21.

**Tableau XII : Répartition des patients selon le sexe dans la littérature**

<b>Auteurs</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Femme (%)</b>	<b>Homme (%)</b>
Chen et al [32]	99	32%	68%
Guan et al [33]	1099	42%	58%
Jin et al [36]	651	49%	58%
Pan et al [42]	204	48%	52%
Notre série	329	45,30%	54,70%

La sensibilité réduite des femmes aux infections virales pourrait être attribuée à la protection par le chromosome X et les hormones sexuelles, qui jouent un rôle important dans l'immunité adaptative.

#### **4. Contagiosité :**

L'émergence rapide du SARS-CoV-2 et sa diffusion pandémique montrent que ce virus est bien plus contagieux que les SARS-CoV-1 et que le MERS-CoV.

Le taux de reproduction (R0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus [46].

Le taux de reproduction du SRAS-CoV-2 varie entre 2,4 et 3,3, cet indicateur varie en fonction des mesures de confinement, de la susceptibilité de la population à risque et des conditions d'environnement. Ceci signifie que chaque personne infectée, contamine 2 ou 3 autres personnes [47].

#### **5. Réservoir :**

Les chauves-souris sont des hôtes naturels importants des Alphacoronavirus et les Bétacoronavirus.

Le parent le plus proche au SRAS-CoV-2 connu à ce jour est un coronavirus de chauve-souris détecté sur Rhinolophusaffinis de la province du Yunnan, Chine, nommée «*RaTG13* », dont le génome complet est identique à 96,2% à celui du SARS-CoV-2. IL partage plus de 90% de séquence identique avec le SRAS-CoV-2 Selon certaines études, cette similitude entre les 2 supports génétiques suggère l'hypothèse selon laquelle le SRAS-CoV-2 proviendrait vraisemblablement de chauves-souris [9].

Un autre coronavirus lié a été signalé plus récemment chez une chauve-souris Rhinolophusmalayanus échantillonnée au Yunnan. Ce nouveau virus de la chauve-souris, désigné par «*RmYN02*» est à 93,3% identique au SRAS-CoV-2.

En plus des chauves-souris, les pangolins sont un autre hôte probablement lié au SRAS-CoV-2. Les souches isolées ou séquencées ont 99,8% d'identité de séquence avec celles du SARS-CoV2 [9].

## **6. Modes de transmission :**

La connaissance des modes de transmission constitue l'un des éléments les plus importants pour la prévention des infections respiratoires virales, et cela d'autant plus qu'il n'existe pas encore de traitement spécifique pour plusieurs virus.

Initialement il a été suggéré que la transmission du SRAS-CoV-2 à Wuhan en Décembre 2019 était liée à un Marché de fruits de mer à Huanan, comme source de l'épidémie [9]. Cependant, il a été démontré par la suite que la transmission aurait pu avoir lieu avant cela et que la transmission interhumaine a favorisé la propagation la maladie.

### **6.1. Transmission interhumaine par voie aérienne :**

Un patient atteint de la COVID-19 propage le virus pendant le discours, la toux et l'éternuement [48]. Ces mécanismes d'excrétion virale produisent de grosses gouttelettes dont la taille est supérieure à 5  $\mu\text{m}$  et de petits aérosols, leur taille est inférieure à 5  $\mu\text{m}$  [49]. Selon Dhand et Li, l'effort de toux peut produire environ 3000 gouttelettes tandis qu'un éternuement libère environ 40000 [48]. Elles peuvent persister jusqu'à 3 h [48].

Ceci a des implications dans la prévention de la maladie par le port des masques et la distanciation.

### **6.2. Transmission par voie gastro-intestinale :**

La transmission fécale-orale a été rapporté dès le début de l'épidémie en raison de la forte concentration des récepteurs ACE2 dans l'intestin grêle [49].

Xiao et coll ont démontré la détection de l'ARN du SRAS-CoV-2 dans l'estomac, l'épithélium duodéal et rectal. Dans leur étude, ils ont noté que chez plus de 20% des patients atteints du SARS-CoV-2, la recherche de l'ARN viral dans les selles était positive [46].

Les mêmes résultats ont été prouvés par Zhang et al, qui ont déclaré que le système digestif est une voie potentielle de transmission du SARS-CoV- 2. L'ARN viral a été retrouvé dans des prélèvements à partir du pharynx, de l'œsophage, de la muqueuse gastrique, de la

muqueuse duodénale et des selles. Wu et al ont découvert que l'excrétion virale à partir du tube digestif pourrait être plus importante par rapport aux voies respiratoires [50].

Il a été suggéré que le SARS-CoV-2 pourrait persister plus longtemps dans le tube digestif que dans les voies respiratoires. Cette excrétion virale peut persister même après la clairance virale dans les voies respiratoires avec une moyenne de 11,2 jours après la négativation des tests au niveau des voies respiratoires [51]. Wu et al ont rapporté que les échantillons de selles restent positifs même après 33 jours de prélèvements respiratoires négatifs [50].

Cela a de fortes implications dans la prévention d'une nouvelle transmission via la voie féco-orale si le résultat RT-PCR d'un échantillon fécal reste positif.

### **6.3. Transmission par voie indirecte :**

La transmission virale peut survenir aussi lorsqu'une personne touche une surface contaminée avec le SARS-CoV-2 [51]. Le SARS-CoV-2 peut persister sur des surfaces pendant plusieurs heures, et posent un risque prolongé d'infection. Il a été démontré que le SARS-CoV-2 peut rester jusqu'à 72 h sur le plastique et l'acier, jusqu'à 24 h sur le carton, et 4 h sur le cuivre [46].

L'existence d'une transmission manu portée indique l'intérêt de l'hygiène des mains par le lavage des mains et l'usage des solutions de désinfection.

### **6.4. Transmission nosocomiale :**

Les infections nosocomiales alourdissent le système de santé et empêchent les personnes infectées de bénéficier précocement d'un soutien médical immédiat, entraînant donc un taux de mortalité et de morbidité élevée [8]. La transmission nosocomiale peut se faire lors des manœuvres d'intubation, ventilation manuelle, ventilation non invasive, canule nasale à haut débit, examen bronchoscopique, aspiration et transport du patient [8].

Une étude rétrospective récente a indiqué que 1716 agents de santé étaient infectés, ce qui représente 3,84% du total des cas [52].

Wang et al ont rapporté que parmi 138 patients hospitalisés avec COVID-19, 41% des patients étaient suspectés d'être infectés par transmission liée à l'hôpital, 26% des patients ont reçu des soins intensifs en unité de soins intensifs (USI) [43].

**6.5. Transmission verticale :**

Une transmission verticale a été signalée dans certaines études mais non encore prouvée. Les voies possibles de transmission sont la transmission intra-utérine, la transmission pendant l'accouchement, la transmission par le lait maternel et après le contact mère-enfant [53].

**6.6. Autres modes de transmission :**

La transmission par voie conjonctivale, a été évoquée par plusieurs auteurs, mais n'est pas encore prouvée. Lu et al et Li et al soulignent, que les cellules de l'épithélium conjonctival peuvent servir de porte d'entrée au virus [54].

Ceci incite à porter, en plus d'un masque, des lunettes de protection (ou un écran de protection sur la lampe à fente).

**7. Incubation :**

La période d'incubation varie entre 2.1 et 11.1 jours avec une moyenne de 6,4 jours.

Cependant des cas avec des périodes d'incubation allant jusqu'à 24 jours ont été rapportés [47].

La transmission pré symptomatique est un facteur majeur dans la diffusion du SARS-CoV-2. Des études réalisées en Chine et en Singapour ont estimé le pourcentage d'infections transmises d'un individu pré symptomatique de 48% à 62% [55].

Une période de 14 jours est recommandée pour la surveillance après une exposition potentielle.

## **8. Facteurs de risques :**

Les facteurs de risque de l'atteinte digestive dans la COVID-19 qui ont été rapportés sont rares. En effet, il a été démontré que l'âge et le sexe masculin sont des facteurs favorisants, par l'augmentation de l'expression intestinale des récepteurs du SARS-CoV-2 [56]. Certains traitements augmentent le risque de l'atteinte digestive ou le risque d'aggravation de l'atteinte tel que les corticoïdes utilisées chez les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin [57].

Certaines études ont démontré aussi une incidence plus élevée des manifestations digestives chez les patients atteints du syndrome d'intestin irritable [58].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont aussi responsables d'une augmentation du risque d'hémorragies digestives chez les patients atteints de la COVID-19 [58].

Cependant l'existence d'une pathologie gastro-intestinale ou hépatique ne présentait pas un facteur de risque d'atteinte digestive chez les patients atteints de la COVID-19 [57].

## **IV. Pathogénie :**

### **1. Pénétration du virus dans la cellule hôte :**

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 pour pénétrer dans les cellules, il s'agit d'une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 pour rentrer dans la cellule hôte [61].

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. Ce processus nécessite l'activation de la protéine S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2, réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 [62].

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, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro [62].

## **2. Cycle de réplication :**

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 (ORF 1a et ORF 1b) en deux poly protéines (pp1a et pp1ab) [61]. Ces 2 protéines sont clivées par des protéases virales, y compris la principale protéase Mpro pour donner des réplicases matures (15 protéines) [47]. Elles s'assemblent et forment le complexe de transcription et de réplication. La réplication se fait au niveau du réticulum endoplasmique. 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 [61].

Ensuite les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside avec une structure hélicoïdale. La protéine M localisée sur les membranes intracellulaire du Réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi, interagit avec les autres protéines structurales pour permettre le bourgeonnement des virus.

Après le bourgeonnement, les virus sont transportés par des vésicules et libérés par exocytose [59].

Chaque étape de ce cycle peut être une cible thérapeutique pour plusieurs molécules antivirales.

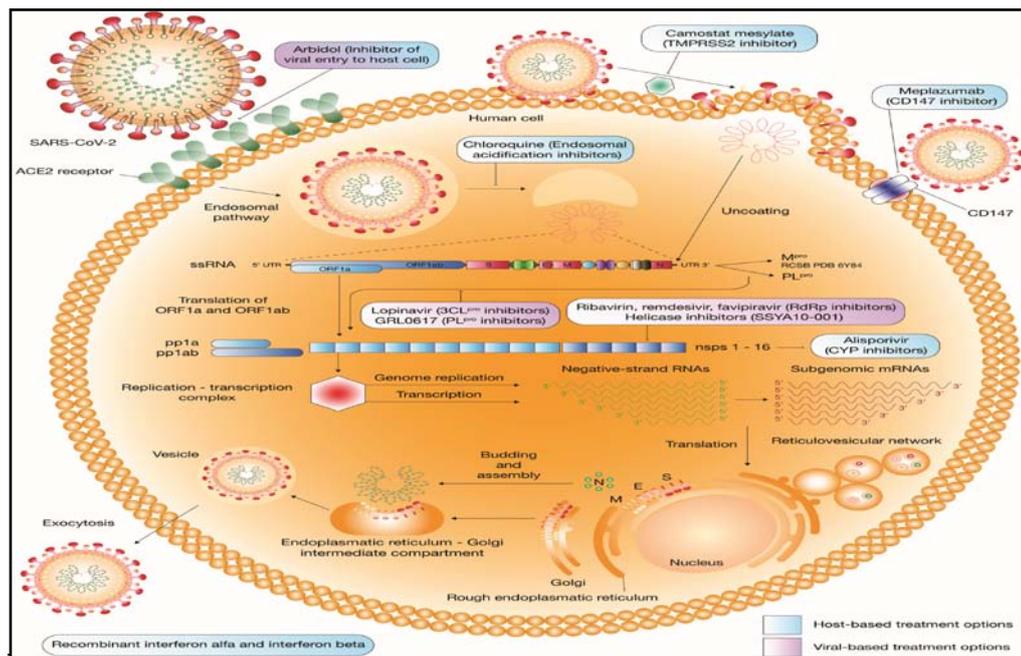


Figure 35 : Etapes du cycle de réplication virale avec les principales cibles thérapeutiques [47].

### 3. La réponse immunitaire :

#### 3.1. Réponse antivirale immédiate :

La présence d'ARN viral au sein de la cellule représente un signal fort de danger qui va déclencher les voies interférons et ses molécules cibles IRF (*InterferonRegulatorfactors*) ainsi que la voie NFκB.

Ainsi, les premières lignes de défense sont l'induction des interférons de type

I et III (IFN) et la production de facteurs chimiotactiques à l'origine du recrutement des cellules inflammatoires avec production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1, IL-6) [22].

Les formes les plus sévères de la COVID-19 notamment les formes gastro intestinales, semblent être associées à cette tempête cytokinique. Dans une étude récente portant sur 452 patients à Wuhan par Qin et al, a démontré que les cytokines et les chimiokines étaient significativement plus élevées chez les patients présentant des formes digestives sévères [47].

**3.2. Echappement au système immunitaire :**

L'échappement viral permet de protéger le virus contre le système immunitaire de l'hôte, ces mécanismes sont variés :

- Echappement à la reconnaissance antigénique par les récepteurs du système immunitaire via la production de vésicules à double membrane protégeant le complexe de réplication viral.
- Inhibition des voies de signalisation par liaison compétitive de la protéine N ou la protéine NSP16.
- Inhibition de l'induction de la voie des interférons.
- Blocage de la signalisation NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) par les protéines PLP, ORF4b, ORF5 [61].

**4. La Réponse immunitaire amplifiée :**

Après la réponse immunitaire initiale, survient une réponse inflammatoire secondaire. Il s'agit d'une réponse immunitaire amplifiée qui apparaît au 8<sup>ème</sup> jour et qui est responsable d'une aggravation clinique, notamment un syndrome de détresse respiratoire aigu et une défaillance multi-viscérale.

Cette réponse immunitaire comprend :

**4.1. Hypersécrétion cytokinique :**

Un 2<sup>ème</sup> pic de cytokines circulantes et chimiokines a été rapporté chez les patients atteints de la COVID-19 ayant des formes sévères [61].

**4.2. Réponse immunitaire cellulaire :**

Une réponse lymphocytaire intéressant les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK est retrouvée chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Elle est plus fréquente que la réponse humorale, étant retrouvée également chez les patients asymptomatiques [63].

Dans une étude de Qin et al, chez 425 patients atteints du COVID-19, la lymphopénie était plus fréquente chez les patients graves[47].

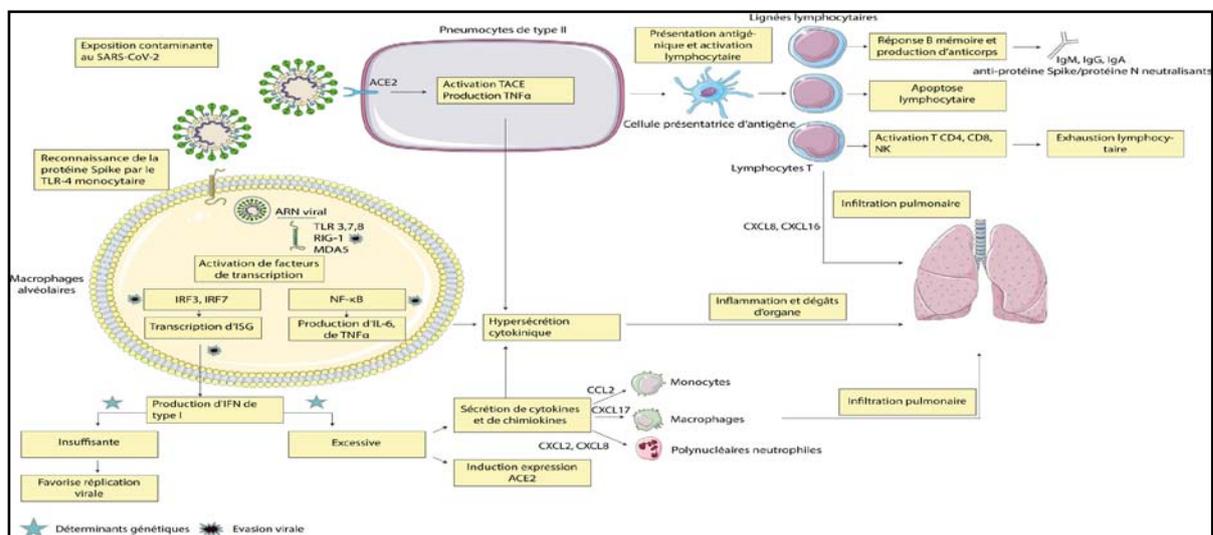
Au niveau de notre étude, la lymphopénie était retrouvée chez 141 patients (42,86%), parmi ces patients, 92 (65,24%) présentaient des formes sévères de la maladie, 49 (34,75%) avaient des formes modérées.

**4.3. Réponse immunitaire humorale :**

Il a été rapporté que le domaine de liaison de la protéine Spike, ainsi que la protéine N virale sont responsables de la production des anticorps neutralisants.

Dans une étude détaillée de neuf patients infectés, la séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100% à 14 jours [64].

Dans l'étude de Guo, 78% des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi [65]. Des résultats similaires étaient rapportés dans l'étude de Grzelak, l'activité neutralisante des anticorps anti-Spike et anti-protéine N atteignait 80-100% entre 14 et 21 jours après les premiers symptômes [61].



**Figure 36 : Mécanismes de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2 [61].**

## **5. Atteintes d'organes :**

### **5.1. Rôle de l'ACE2 :**

L'ACE2 joue un rôle important dans l'invasion tissulaire. C'est un homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Il s'agit d'une protéine membranaire et se localise principalement à la surface apicale des cellules épithéliales polarisées où il est clivé par protéolyse dans son ectodomaine pour libérer une forme soluble [66].

Son récepteur présente la principale cible du SARS-CoV-2, sa forte expression conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer la sévérité de l'infection chez les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement l'ACE2 [67].

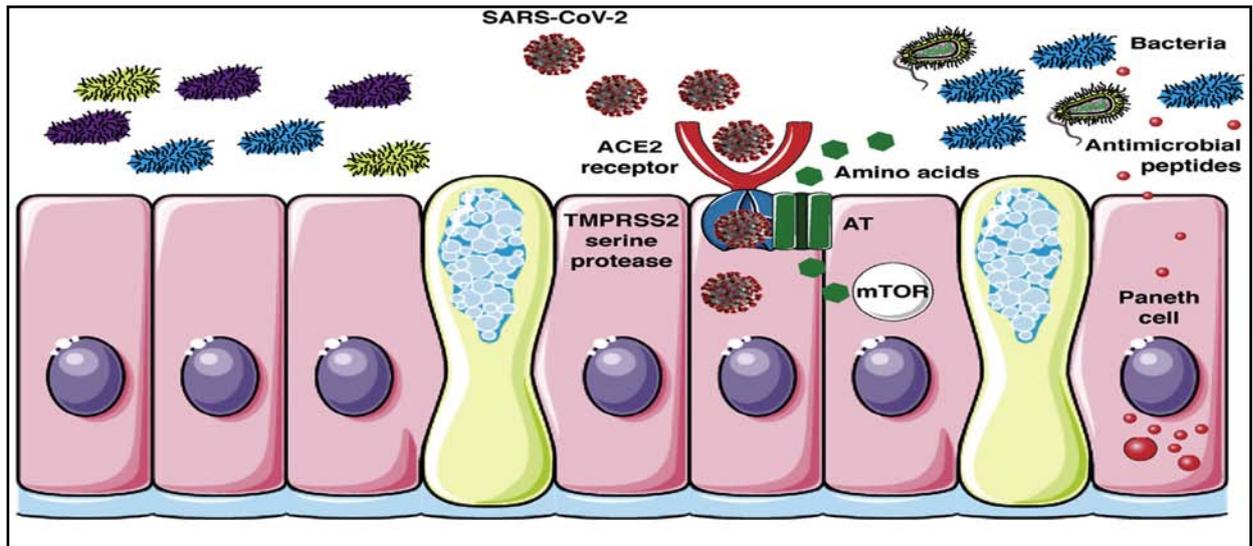
Le récepteur de l'ACE2 est fortement exprimé dans le poumon, le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules.

Néanmoins la différence entre la répartition du récepteur de l'ACE2 tissulaire et les atteintes organiques du SARS-CoV-2 fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante d'ACE2 [61].

### **5.2. Physiopathologie de l'atteinte gastro-intestinale :**

Un tropisme digestif a été évoqué devant la constatation de symptômes digestifs chez les patients infectés. L'entérocyte a été identifié comme la cellule cible du SARS-CoV-2 au niveau du tractus digestif.

En effet, l'entérocyte, co-exprime fortement les deux protéines clés de l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2 à savoir l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et la serine protéase transmembranaire (Figure 36). Par ailleurs, des études récentes in vitro ont confirmé que le SARS-CoV-2 infecte activement les entérocytes humains avec production et libération de particules virales viables et infectieuses [3].



**Figure 37 : Mécanismes d'infection des entérocytes [68].**

Le récepteur de l'ACE2 est également exprimé au niveau de l'œsophage, des cellules épithéliales gastriques, salivaires et cholangiocytes. Des résultats similaires ont été rapportés par Xu et al qui ont indiqué que l'expression du récepteur l'ACE2 est plus élevée au niveau du tube digestif par rapport au poumon sur la base d'une série de données de séquençage d'ARN [69].

Une fois pénétré dans la cellule, le virus provoque la libération de cytokines et de chimiokines, responsables d'une inflammation intestinale aiguë caractérisée par une infiltration par les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes T [69] (Figure 38).

Effenberger et coll ont prouvé que l'infection par le SRAS-CoV-2 provoque une réponse inflammatoire dans l'intestin, comme en témoigne l'élévation de la calprotectine fécale qui est un bio marqueur fécal d'inflammation intestinale exprimé par les neutrophiles [69].

La première autopsie faite chez un sujet de 85 ans, a révélé des dilatations segmentaires et des sténoses de l'intestin grêle [70].

D'autres anomalies histologiques ont été rapportées par Xiao et al, notamment, une infiltration lympho-plasmocytaire intra épithéliale et un œdème interstitiel au niveau de l'estomac, duodénum, lamina propria du rectum [71].

**5.3. Physiopathologie de l'atteinte hépatique :**

L'atteinte hépatique pourrait être en rapport avec l'action directe du virus sur l'hépatocyte. En effet, l'ARN viral a été isolé dans la bile d'un patient infecté. De même des particules virales ont été visualisées par microscopie électronique dans les hépatocytes de deux patients présentant une atteinte hépatique [3].

Semblable au SARS-CoV, le SARS-CoV-2 utilise le récepteur de l'ACE2 pour attaquer le système de l'hôte. Ce dernier est exprimé au niveau des hépatocytes et des cholangiocytes.

Des études récentes ont montré que l'ACE2 était significativement plus élevé au niveau des cholangiocytes qu'au niveau des hépatocytes (59,7% contre 2,6%) [79]. Cette invasion virale est suivie par l'activation des cellules immunitaires innées avec une libération locale de cytokines, conduisant aux lésions hépatiques.

Les données histologiques montraient l'augmentation de la taille hépatique, œdème et infiltration par des cellules inflammatoires [72].

L'atteinte hépatique peut être secondaire également à l'orage cytokinique. En effet, cette réaction excessive secondaire aux facteurs inflammatoires (IL6, IL10, IL12, IFN), induit une défaillance multi viscérale. Une étude de cohorte chez 192 patients COVID-19 ont montré qu'une augmentation de l'IL-6 et de l'IL-10 et une diminution des lymphocytes T CD4 + était un facteur de risque indépendant des lésions hépatiques [73] (Figure 38).

En outre, l'origine médicamenteuse peut être aussi incriminée dans l'atteinte hépatique. Les molécules responsables sont principalement l'acétaminophène, Lopinavir / Ritonavir, Oseltamivir, interféron et les agents antibactériens. Zhan et al ont constaté que l'utilisation du Lopinavir / Ritonavir est un facteur de risque indépendant de lésions hépatiques sévères dans la COVID-19. Des résultats similaires ont été rapportés par Fan et al, chez 148 patients, 58% ont développé des anomalies hépatiques sous Lopinavir/Ritonavir [81]. De plus, le SARS-CoV-2 peut donner des lésions d'endothélite diffuse, ce dysfonctionnement micro vasculaire entraîne une hypercoagulabilité et des lésions d'ischémie [57].

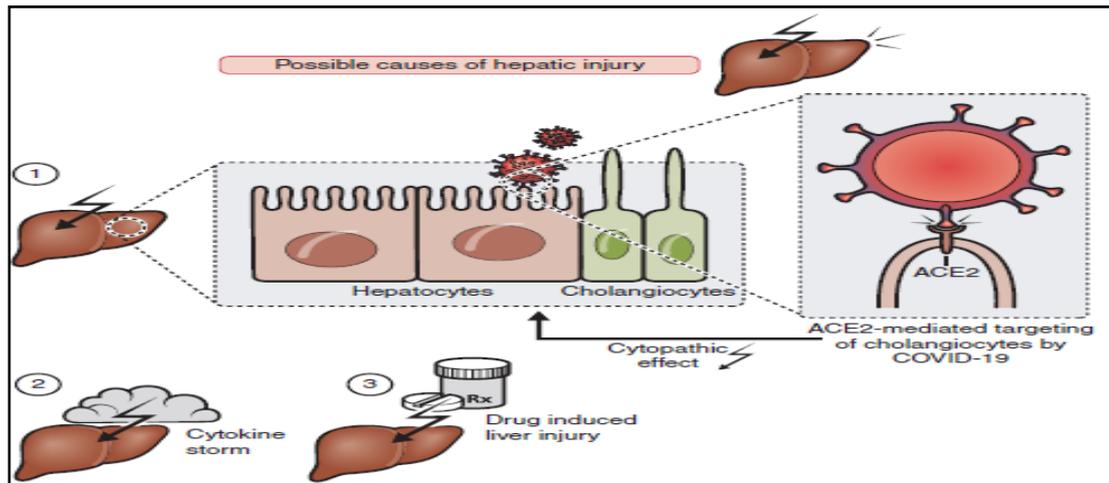


Figure 38 : les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte hépatique par le SARS-CoV-2 [72].

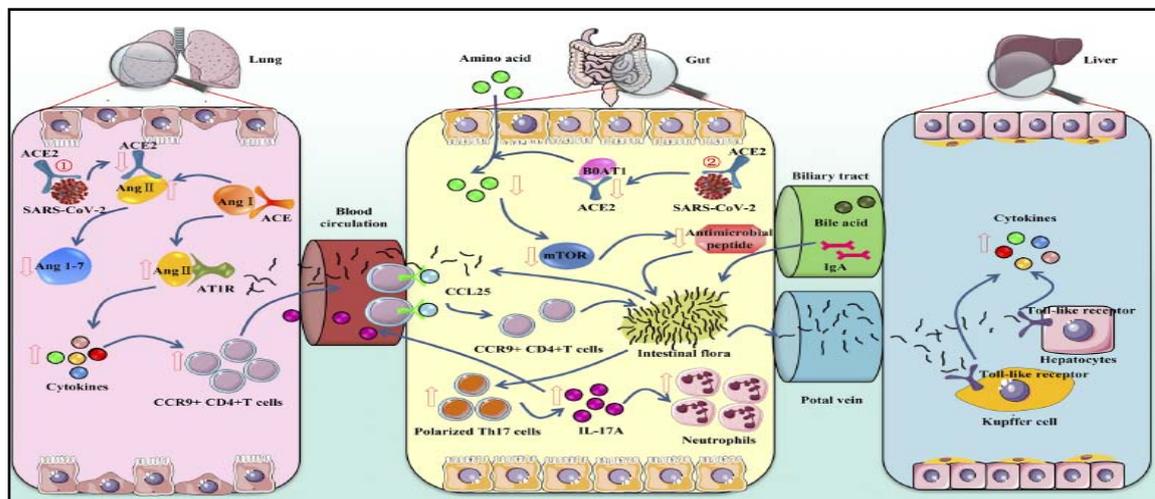


Figure 39 : Les mécanismes immunologiques de l'atteinte gastro intestinale et hépatique dans la COVID-19 [74].

#### 5.4. Physiopathologie de l'atteinte pancréatique :

Le récepteur ACE2 est également fortement exprimé dans les cellules des îlots pancréatiques, expliquant la possibilité d'atteinte pancréatique chez les patients atteints de la COVID-19.

Les mécanismes par lesquels une lésion pancréatique pourrait se produire comprennent les effets cytopathiques directs du SRAS-CoV-2, ou indirects à cause des réponses cellulaires

inflammatoires systémiques et immunitaires ou secondaires aux molécules utilisées dans le traitement [75].

## **V. Etude clinique :**

### **1. Circonstances de découverte :**

Les principaux symptômes révélant la maladie sont la fièvre (chez plus de 80%), la toux (chez plus de 60%), l'asthénie (chez plus de 35%), les expectorations (chez plus de 30%) et la dyspnée (chez plus de 15%) [10]. Les autres symptômes moins fréquents sont les céphalées, myalgies, maux de gorge, douleurs thoraciques (10-15%) [10], diarrhée (5-34%), anorexie (15-39%), frissons et nausées et vomissements (2-26%) [76].

**Tableau XIII : Comparaison des études selon les circonstances de découverte :**

Série	Nombre de cas	Fièvre	Toux	Myalgies	Dyspnée	Manifestations digestives
Wang et al [77]	138	98,60%	59,40%	34,80%	3,12%	12,30%
Huang et al [77]	41	97,60%	75,60%	44%	55%	2,60%
Chen et al [77]	99	82,80%	81,80%	11,10%	31,30%	3%
Guan et al [77]	1099	87,90%	67,70%	14,80%	18,60%	8,60%
Yang et al [77]	52	98,10%	76,90%	11,50%	63,50%	3,80%
Notre série	329	41,03%	38,60%	18,24%	52,58%	3,65%

Les symptômes gastro-intestinaux peuvent être la seule manifestation clinique de la COVID-19 ou précéder les autres symptômes. Dans une étude de Luo et al chez 1141 cas, 16% présentaient des symptômes gastro-intestinaux comme principal mode de révélation de la maladie [78]. Egalement, Jin et al, ont étudié les symptômes révélateurs de la maladie chez 651 patients, 3,2% des patients ont présenté avec des manifestations gastro intestinales isolées [78].

Dans une autre étude analysant 138 patients hospitalisés, 14 (10%) patients présentaient la diarrhée et les nausées 1 à 2 jours avant le développement de fièvre et de dyspnée [73]. Des

résultats similaires sont rapportés par une sériemulticentrique occidentale, les symptômes gastro-intestinaux ont précédé les autres symptômes du COVID-19 chez 13% des cas et débutés simultanément chez 44% [29].

Au niveau de notre étude, la maladie s'est révélée par des manifestations gastro-intestinales isolées ou associées à d'autres manifestations chez 24,93%.

Ces résultats pourraient avoir des implications en termes de reconnaissance tardive des patients COVID-19 qui ne présentent que des symptômes gastro-intestinaux, favorisant davantage la propagation virale si aucune mesure préventive n'est appliquée. Les cliniciens doivent être conscients que ces symptômes digestifs peuvent survenir avant les symptômes respiratoires et parfois ils peuvent être le seul mode de présentation de la COVID-19.

## **2. Délai entre le début des symptômes et la consultation :**

La durée moyenne entre le début des symptômes et la consultation est 7 jours et varie entre 4 et 13 jours.

Dans une étude cohorte réalisée chez 799 patients en Chine, le délai entre le début des symptômes et l'admission à l'hôpital est 10 jours avec des variations entre 7 et 13 jours [79].

Des résultats similaires ont été rapportés par une étude réalisée chez 149 patients atteints par la COVID-19 à Wenzhou, chez qui la durée moyenne entre les premiers symptômes et la consultation est 6,8 jours [80].

Au niveau de notre étude, le délai de consultation varie entre 1 et 15 jours avec un délai moyen de 5 jours.

Cette période est plus prolongée chez les sujets présentant des formes sévères. En effet, le retard de consultation aggrave le pronostic de la maladie avec évolution rapide vers les formes sévères [80]. Au niveau de notre étude, le délai médian de consultation chez les formes sévères est égal à 6,5 jours contre 4,8 jours chez les formes modérées.

Il a été également démontré que le délai d'admission des patients avec symptômes digestifs était plus long par rapport aux patients sans symptômes digestifs (7,3 jours versus 9 jours,  $p=0,013$ ) [3].

Dans notre série, le délai de consultation était également prolongé chez les patients présentant des manifestations digestives, Chez qui il était de 6 jours par rapport aux patients sans manifestations digestives chez qui il était égal à 4,9 jours.

Ceci a des implications en pratique incitant à réaliser le diagnostic précoce et le dépistage chez les sujets exposés au risque d'infections et les sujets contacts. De plus, la présence de symptômes digestifs aigus, mêmes isolés sans manifestations respiratoires, devrait en période épidémique, faire évoquer le diagnostic de la maladie COVID-19, autrement un retard de diagnostic et de prise en charge s'en suivrait.

### **3. Les manifestations digestives cliniques de la COVID-19 :**

Les manifestations digestives sont variables dans la COVID-19, Elles peuvent apparaître au début de la maladie même avant les symptômes respiratoires, ou bien au cours de l'évolution de la maladie ou après le début du traitement. Les manifestations digestives les plus retrouvées sont : la diarrhée, l'anorexie, les nausées et vomissements, la douleur abdominale et plus rarement l'hémorragie digestive.

**Tableau XIV : Comparaison de la prévalence des manifestations digestives selon les études**

Série	Nombre de cas	Diarrhée	Nausées / Vomissements	Anorexie	Douleur abdominale
Luo et al [69]	1141	5,96%	18,93%	15,77%	3,94%
Pan et al [42]	204	34%	3,90%	78,60%	1,90%
Zhang et al [69]	140	12,95%	17,26%	12,23%	5,75%
Wang et al [43]	138	10,14%	10,14%	39,85%	2,17%
Fang et al [81]	305	49,50%	15,90%	50,20%	6%
Notre série	329	34,65%	20,67%	25,83%	16,41%

Plusieurs études rapportent la relation entre les symptômes digestifs et la sévérité de la présentation clinique. Des résultats contradictoires sur les symptômes digestifs chez les patients et la sévérité de la maladie ont été notés. Une étude chinoise rétrospective incluant 651 patients dont 74 (11%) avaient des symptômes digestifs, a montré que les patients présentant des formes sévères ont plus de symptômes digestifs (22.97% vs 8.14%,  $p < 0,001$ ). Wang et al ont signalé que la proportion de symptômes gastro-intestinaux, en particulier l'anorexie et les douleurs abdominales, étaient plus élevées chez les patients admis au niveau des services de réanimation (anorexie 66,7% vs 30,4%; douleur abdominale 8,3% vs 0%) [5]. En outre, Guan et al ont confirmé les mêmes résultats chez 1099 patients (nausées et vomissements 6,9% vs 4,6% ; diarrhée 5,8% vs 3,5%) [81].

Cependant, Fang et al ont constaté qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces deux groupes (85% des cas critiques et 78% chez les cas non sévères) [81].

Au niveau de notre étude la prévalence des manifestations digestives était plus élevée chez les patients présentant des formes graves (63,70% contre 43,19%).

Ceci peut être expliqué, d'une part, par la charge virale qui est plus élevée chez ces patients entraînant des lésions digestives plus importantes, d'autre part par une réaction inflammatoire cytokinique plus importante.

### **3.1. La diarrhée :**

La prévalence de la diarrhée varie entre 3 et 49% selon les différentes études [86]. Cette variation de prévalence peut être expliquée soit par une sous estimation du symptôme par les patients ou bien par une durée courte avec un rétablissement rapide.

Dans 43 études incluant 10 676 patients atteints par la COVID-19, la prévalence de la diarrhée dans ces études était de 7,7% [82]. Dans la série de Huang et al rapportant une série de 41 patients hospitalisés dans un centre hospitalier de Wuhan, la diarrhée était rapportée chez 3% des patients. Dans la série de Fang et al, parmi 305 patients, 49,5% des patients ont présenté une diarrhée [81].

Au niveau de notre étude, la prévalence de la diarrhée était égale à 34,65%.

La diarrhée apparaît dans la majorité des cas dans un délai moyen de 3 à 4 jours. Elle est molle ou liquidienne avec une fréquence moyenne de 3 à 6 épisodes par jour et d'une durée moyenne de 3 à 4 jours. Dans l'étude de Lin et al, 23/95 (24%) patients ont déclaré avoir une diarrhée décrite comme des selles molles ou aqueuses, allant de 2 à 10 selles par jour [78].

Dans l'étude de Jin et al chez 651 patients, la diarrhée a été décrite comme > 3 selles molles par jour avec une durée médiane des symptômes de 4 jours (intervalle de 1 à 9 jours) [68].

Une étude supplémentaire sur 175 patients hospitalisés a rapporté que 19,4% avaient une diarrhée avec une moyenne de 6 épisodes par jour avec une durée des symptômes allant de 1 à 4 jours [78].

Au niveau de notre étude, le délai moyen d'apparition de la diarrhée varie entre 2,23 jourset 4,57 jours. Pour la durée de la diarrhée, elle était de 5 jours au niveau de notre série.

Ceci a des implications en pratique, la diarrhée est un symptôme fréquent chez les patients atteints de la COVID-19, elle doit être recherchée dès le début de la maladie et aussi entre le 2<sup>ème</sup> et le 4<sup>ème</sup> jour.

La diarrhée est expliquée par plusieurs mécanismes. D'une part, l'infection de l'entérocyte par le SARS-CoV-2 induit une réaction inflammatoire secondaire avec des altérations structurales et fonctionnelles des entérocytes induisant une malabsorption, anomalies de la sécrétion intestinale et une activation du système nerveux entérique [75].

D'autre part, les traitements utilisés peuvent aussi engendrer la diarrhée soit par action sur la muqueuse digestive ou sur la flore intestinale.

Dans l'étude de Fang et al, la diarrhée est survenue chez 49,5% (146/295) des patients, dont 55,2% après l'admission et le traitement antiviral [81].

L'utilisation des antibiotiques s'est avérée être indépendamment associée au développement de diarrhée chez les patients atteints par la COVID-19 [29].

Les traitements antiviraux peuvent également être responsables. Dans un essai randomisé d'hydroxychloroquine chez 150 patients avec COVID-19, la diarrhée est survenue dans 10% des cas [29].

Des taux plus élevés sont signalés dans un autre essai portant sur l'utilisation de Lopinavir / Ritonavir chez 199 patients, des événements indésirables gastro-intestinaux sont survenus chez 30% y compris la diarrhée, les nausées et les vomissements [29].

### **3.2. L'anorexie :**

La prévalence de l'anorexie varie entre 1% et 78% [83]. Dans l'étude de Luo et al, chez 1141 patients, 15,8% (180) patients ont rapporté l'anorexie [69]. Selon Pan et al, la prévalence est plus élevée, chez 204 patients, 78,6% (81) patients ont déclaré avoir une perte d'appétit [76]. Cependant, la prévalence est plus basse dans l'étude de Zheng et al, elle est retrouvée chez 4,7% [57].

Cette variation de prévalence peut être expliquée par le caractère subjective de l'anorexie, ce qui peut induire une sur ou sous estimation de ce symptôme par les patients.

Dans l'étude de Lin et al, la plupart des patients atteints de la COVID-19 ont développé une perte d'appétit pendant l'hospitalisation, avec une minorité de patients présentant une anorexie comme présentation initiale [83].

La durée de l'anorexie varie selon les études entre 4 et 6 jours.

Au niveau de notre série, la prévalence de l'anorexie est égale à 25,83%. Le délai moyen d'apparition de l'anorexie est de 3 jours. La durée moyenne de l'anorexie était de 6,8 jours.

L'anorexie peut être expliquée par : l'inflammation gastro-intestinale, l'hypoxie, le dysfonctionnement hépatique et la réaction aux traitements [81]. De plus, elle peut être partiellement expliquée par le dysfonctionnement gustatif et olfactif, qui est fréquemment retrouvé chez les patients atteints par la COVID-19 pouvant encore aggraver la perte d'appétit [83].

### **3.3. Les nausées/vomissements :**

Les vomissements sont plus fréquents chez les enfants [81]. La prévalence varie entre 3,6% et 15,9%, chez les patients adultes et entre 6,5% et 66,7% chez les enfants [81].

Dans une méta-analyse de 35 études chinoises, les caractéristiques cliniques de 6686 patients atteints de la COVID-19 ont été analysées, révélant une prévalence des vomissements de 7% [29].

Dans l'étude de Guan et al, chez 1099 patients la prévalence des vomissements était 5% [81].

Dans la série de Wang et al, chez 138 patients, la prévalence des nausées était plus élevée à 10,1% et des vomissements à 3,6% [30].

Une prévalence également plus élevée était rapportée dans l'étude de Wei et al, chez 20 enfants, elle était égale à 10% [81].

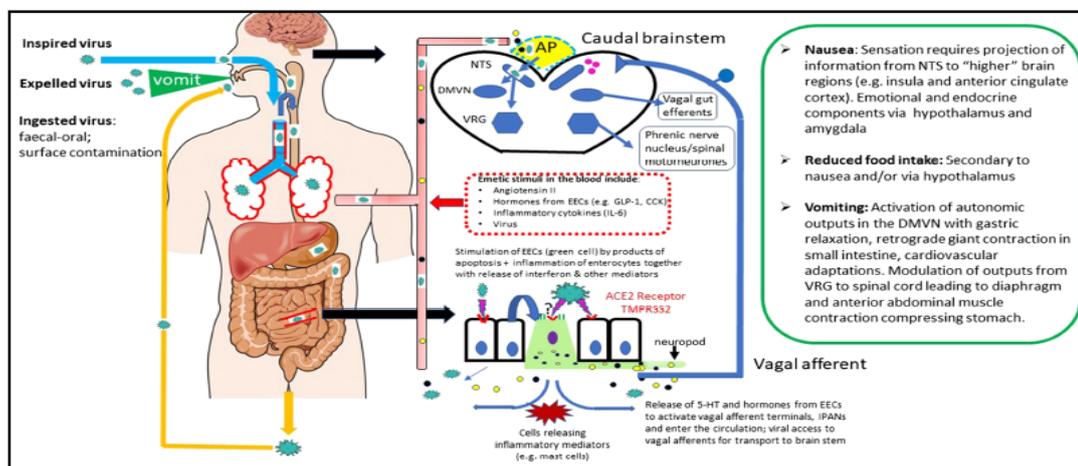
Dans notre série, la prévalence des vomissements était 20,67%.

Ces symptômes peuvent survenir dès le début de la maladie même avant l'installation des symptômes respiratoires, ou bien au cours de l'évolution de la maladie. Dans une étude analysant 138 patients hospitalisés, 14 (10%) patients ont rapportés des nausées 1 à 2 jours avant le développement de fièvre et de dyspnée [57].

Le délai moyen d'installation des vomissements était de 3 jours au niveau de notre étude.

La durée moyenne des vomissements est de 5,2 jours chez les patients de notre série.

Ces 2 symptômes peuvent être expliqués par l'activation des afférences vagues abdominales, soit par des mécanorécepteurs situés dans les couches musculaires, soit par des afférences de la muqueuse, activée par des agents neuroactifs (5Hydroxytryptamine, substance P et cholécystokinine) libérés localement à partir des cellules entéro-endocrines. Ces afférences activent le noyau du tractus solitaire (NTS), qui à son tour active les voies motrices viscérales et somatiques pour les vomissements et envoie également des projections vers les régions cérébrales supérieures pour générer la sensation des nausées [84].



**Figure 40: physiopathologie des vomissements dans la COVID-19 [84].**

De plus, les nausées et vomissements peuvent être induits par les traitements immunomodulateurs, les antibiotiques et les agents antiviraux, Dans une étude par Cao et al, parmi 199 patients infectés, 99 patients ont reçu le Lopinavir/Ritonavir, 9 patients soit 9,5% ont présenté des nausées et 6,3% ont présenté des vomissements [84].

### **3.4. La douleur abdominale :**

La prévalence de la douleur abdominale varie entre 3 et 11% [29]. Dans une méta-analyse de 35 études chinoises, chez 6686 patients atteints de la COVID-19, la prévalence de la douleur abdominale est de 3% [29].

Dans l'étude de Pan et al, chez 204 patients infectés, la prévalence de la douleur abdominale est de 2% [85]. Des résultats similaires ont été rapportés par Wang et al, chez 138 patients, la douleur est retrouvée chez 2,2% [81].

Une prévalence plus élevée est rapportée dans l'étude de Zhang et al, parmi 140 patients, 5,8% ont présenté une douleur abdominale [76].

Au niveau de notre étude, la prévalence de la douleur abdominale est égale à 16,41%.

Le délai moyen d'apparition de ce symptôme est 3,7 jours dans notre étude.

La douleur abdominale peut être conséquence de l'effet toxique direct du virus sur la muqueuse gastro-intestinale, ou bien à l'effet de certaines molécules utilisées dans le traitement tel que l'hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir ou la survenue d'une complication : cholécystite, ischémie mésentérique, péritonite ou iléus [85]. Dans une étude rétrospective chez 76 patients admis lors de la période d'épidémie pour une douleur abdominale comme plainte initiale, chez 9 patients, les tests PCR se sont révélés positifs. Chez 6 patients, la TDM abdominale était normale. Chez 3 patients, la TDM abdominale a retrouvé un aspect d'appendicite, cholécystite et iléus [85].

C'est ainsi, la douleur abdominale doit être recherchée dès l'admission, et surveillée au cours de l'hospitalisation. En cas de persistance ou d'aggravation, elle doit être explorée afin de rechercher une complication digestive, un effet secondaire d'un traitement.

### **3.5. L'hémorragie digestive :**

Les hémorragies digestives chez les patients atteints de la COVID-19 sont aussi fréquentes que les autres symptômes gastro-intestinaux. Elles ont été décrites chez 2 à 13% des patients [86]. Une revue de la littérature chez 2 023 cas de la COVID-19, a estimé une prévalence de l'hémorragie digestive entre 4% et 13,7% [75].

Des valeurs similaires étaient retrouvées au niveau de notre série, où la prévalence de l'hémorragie digestive était de 3,65%.

Le mode de présentation le plus fréquent de l'hémorragie digestive est les mélénas. Dans une série américaine chez 41 patients présentant une hémorragie digestive, 68% des patients ont rapporté des mélénas [86].

Dans notre étude, les mélénas et les rectorragies étaient prédominantes, avec des prévalences égales : 1,82%.

Les facteurs prédisposants aux hémorragies digestives chez les patients atteints par la COVID-19 sont : les antécédents d'hémorragies digestives, prise de certains traitements tels que : les anticoagulants et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [86].

Dans une étude américaine réalisée chez 987 patients infectés, 41 patients ont présenté une hémorragie digestive, l'incidence d'événements hémorragiques était plus élevée chez les patients ayant des antécédents d'hémorragie digestive (27% contre 5% avec  $p=0,004$ ) [86].

Dans une autre série américaine, 37 patients (3,1%) parmi 1206 patients ont présenté une hémorragie digestive, l'incidence était plus élevée chez les patients ayant reçu des anticoagulants à dose curative (29,7% contre 12,8% avec  $p=0,003$ ) et également des anti-inflammatoires stéroïdiens (37,8% contre 18,50% avec  $p=0,003$ ) [87].

Au niveau de notre série, tous les patients qui ont présenté une hémorragie digestive, ont reçu des anticoagulants (11 patients à des doses curatives et 3 à dose préventive), 13 patients ont reçu des agents stéroïdiens.

Il a été démontré dans la littérature que l'hémorragie digestive était plus fréquente chez les patients présentant des formes sévères de la maladie [88].

Egalement, dans notre série, 60% des patients avec hémorragie digestive, étaient hospitalisés en réanimation.

Les saignements digestifs peuvent être secondaires à plusieurs mécanismes. Ils sont souvent secondaires à des lésions de la muqueuse dues à une invasion virale ou une hypoxie tissulaire. Ils peuvent également être dus à la coagulopathie chez les patients ayant une défaillance d'organes [89].

**3.6. Perforation gastro-intestinale :**

La perforation gastro-intestinale est une urgence chirurgicale, entraînant un taux de Mortalité pouvant atteindre 90% [90]. Une revue de la littérature dès le début de la pandémie jusqu'au mois d'avril 2021 a montré un total de 25 cas de perforations gastro-intestinales [91].

Les principaux signes d'appel sont la douleur abdominale, la distension et les signes de péritonite, l'aggravation inexplicée de l'état l'hémodynamique associée à une élévation des marqueurs inflammatoires, l'hémorragie digestive basse, la déglobulisation [91]. Au niveau de notre série, un cas de perforation gastro intestinale était rapporté chez un patient de 77 ans, admis en réanimation, révélé par une douleur abdominale et vomissements dès l'admission.

Chez les patients atteints par la COVID-19, elle peut être secondaire à un ulcère gastroduodéal, une maladie inflammatoire de l'intestin, une ischémie gastro-intestinale ou à une infection gastro-intestinale [90]. De plus, les médicaments utilisés peuvent favoriser la perforation telle que le Tocilizumab et les stéroïdes à fortes doses.

Dans une étude de 3 cas infectés par le SARS-CoV-2 ayant présenté une perforation intestinale, les stéroïdes étaient prescrits chez les 3 patients [90].

La perforation gastro-intestinale peut survenir à tout moment au cours de l'infection. Selon les études, le délai varie entre le premier jour du diagnostic jusqu'à 40<sup>ème</sup> jours de la maladie. Elle peut apparaître même avant le diagnostic de la COVID-19 [91].

Cette complication est fréquemment rapportée chez les patients gravement atteints par la COVID-19. Dans une étude chez 13 cas de perforation gastro intestinale, 11 cas présentaient une pneumonie gravement critique [90].

**3.7. L'ischémie intestinale :**

L'ischémie intestinale chez les patients atteints par la COVID-19, constitue une urgence abdominale mettant en jeu le pronostic vital avec une mortalité signalée environ 60% à 80% [92].

Sa prévalence varie entre 0.22-10.5% [93]. Les localisations mésentériques et portalessont les plus fréquentes.

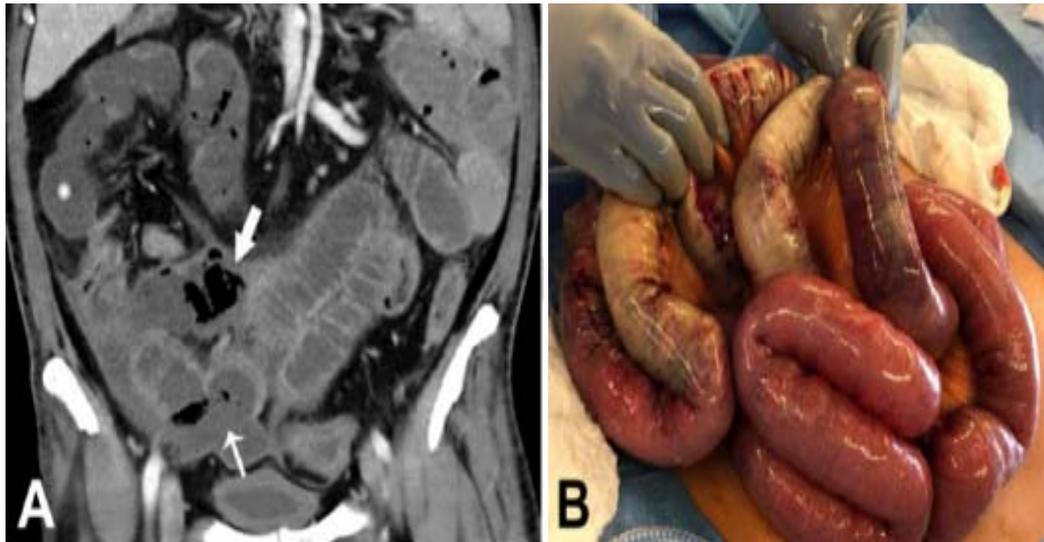
Plusieurs hypothèses ont été présentées pour expliquer l'ischémie intestinale chez les patients atteints de la COVID-19. La première hypothèse décrite est la triade de Virchow. La lésion endothéliale est induite par une invasion virale via les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et aussi par les complexes immuns. L'hypercoagulopathie qui est le 2<sup>ème</sup> élément de la triade, est secondaire aux modifications pathologiques du système immunitaire tel que l'élévation du fibrinogène et du facteur VIII, l'hyperviscosité sanguine. La stase, le 3<sup>ème</sup> facteur de la triade, est fréquente chez ces patients en raison de l'isolement et de l'alitement prolongé.

En outre, l'instabilité hémodynamique peut entraîner une hypotension et un état de choc responsable d'une ischémie mésentérique non occlusive ce qui explique sa fréquence chez les patients hospitalisés en réanimation [92].

L'Age médian de survenue de l'ischémie chez les patients atteints de la COVID-19 est 59 ans [92].

Cliniquement, l'ischémie peut se révéler par une aggravation de la douleur abdominale, de la distension abdominale, des vomissements et l'hémorragie digestive [94]. Elle est souvent associée à une perturbation du bilan inflammatoire, une élévation des D-Dimères, qui n'est pas systématique, une acidose métabolique, une hyperleucocytose [94].

La TDM abdominale avec Angioscanner ont un rôle central dans le diagnostic précoce de la maladie ischémique intestinale. Il doit être réalisé chez les patients atteints de la COVID-19 avec des symptômes gastro-intestinaux persistants ou aggravés, en particulier pour ceux admis en réanimation. Elle montre soit des signes directs tels que : des embolies vasculaires avec absence de perfusion, soit des signes indirects : épaissement pariétal, pneumatose intestinale, œdème pariétal ou un pneumopéritoine évoquant une perforation [94].



**Figure 41 : TDM abdominopelvienne qui montre une pneumatose intestinale avec absence de rehaussement intestinale. Ces constatations ont été confirmées à la laparotomie (B) et décoloration des anses intestinales [94].**

### **3.8. La pancréatite :**

L'incidence de l'atteinte pancréatique est 17% selon Wang et al dans une série de cas chez 59 patients atteints de la COVID-19. Liu et al ont également rapporté une incidence de 17% de lésions pancréatiques chez 67 patients atteints par la COVID-19 [95].

Au niveau de notre étude, un cas de pancréatite stade B était rapporté chez une patiente, âgée de 51 ans, hospitalisée en réanimation, révélée par une douleur abdominale.

Le délai entre l'installation des manifestations de la pancréatite aiguë et le diagnostic de la COVID-19 varie entre 1 et 23 jours avec un délai médian de 7 jours [96].

L'âge moyen des patients est 55 ans, cependant, elle a été rapportée chez des patients plus jeunes et âgés. Miao et al ont décrit le cas d'une femme de 26 ans sans antécédents, chez qui la pancréatite s'est révélée par des vomissements, une douleur épigastrique et la fièvre, la TDM abdominale réalisée au 7<sup>ème</sup> jour a montré un œdème pancréatique [96].

Des cas de pancréatite chez des sujets âgés étaient rapportés par plusieurs auteurs, Lakshmanan et al ont rapporté le cas d'un homme de 68 ans atteint de pneumonie et de

pancréatite révélée par des nausées, des vomissements et une anorexie, sans douleur abdominale, avec augmentation de lipasémie. La TDM abdominale a montré une inflammation pancréatique et péri pancréatique [96].

Le diagnostic est retenu sur deux critères parmi trois : la présence d'une douleur abdominale de type pancréatique ; Elévation de la lipasémie plus de trois fois par rapport à la limite supérieure de la normale et des signes radiologiques de la PA au niveau de l'échographie, TDM ou IRM abdominale [97].

Le pronostic est conditionné par la sévérité de la pneumonie et du terrain. Selon Chiarello et al, l'association de la pancréatite et de la COVID-19 est de mauvais pronostic en raison de l'aggravation de l'atteinte pulmonaire par la libération des cytokines induite par la pancréatite [96]. Des résultats similaires étaient rapportés par Dirweesh et al, dans une série de 339 patients atteints de pancréatite aiguë, dont 14 (18,7%) testés positifs pour la COVID-19. La mortalité était significativement plus élevée chez les patients atteints de la COVID-19 [96].

### **3.9. Cholécystite :**

La prévalence de l'infection par la COVID-19 chez les patients présentant une cholécystite aiguë, lors de la pandémie, était égale à 16,3% [98].

Dans une étude prospective et rétrospective, réalisée en Espagne, chez 257 patients admis pour une cholécystite aiguë, 42 patients (16,3%) ont été testés positifs pour le SARS-CoV-2 [98].

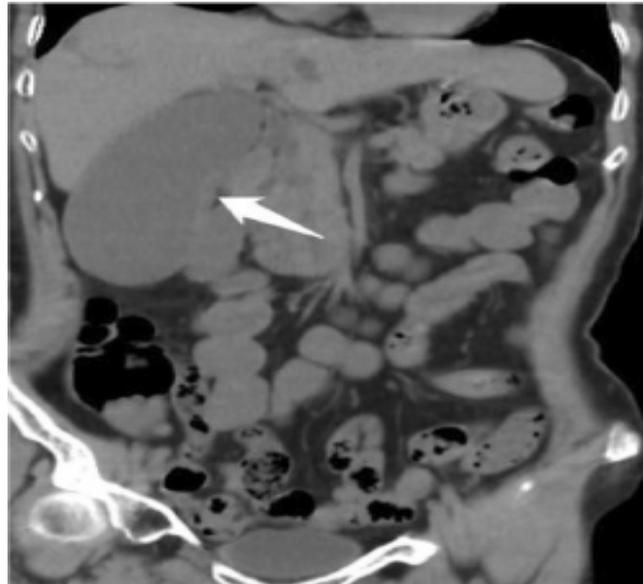
Différents mécanismes sont impliqués dans la pathogenèse de la cholécystite chez les patients Covid-19. D'abord, l'invasion directe via le récepteur de l'ACE2 peut expliquer l'atteinte biliaire. De plus, la vascularite systémique avec la micro angiopathie thrombotique secondaires au SARS-CoV-2, peuvent contribuer mécaniquement à la survenue d'une cholécystite. En outre l'hypoxie est aussi responsable des lésions biliaires [99].

L'âge médian est 53 ans (26-76 ans). Le délai d'installation est 10 jours [100].

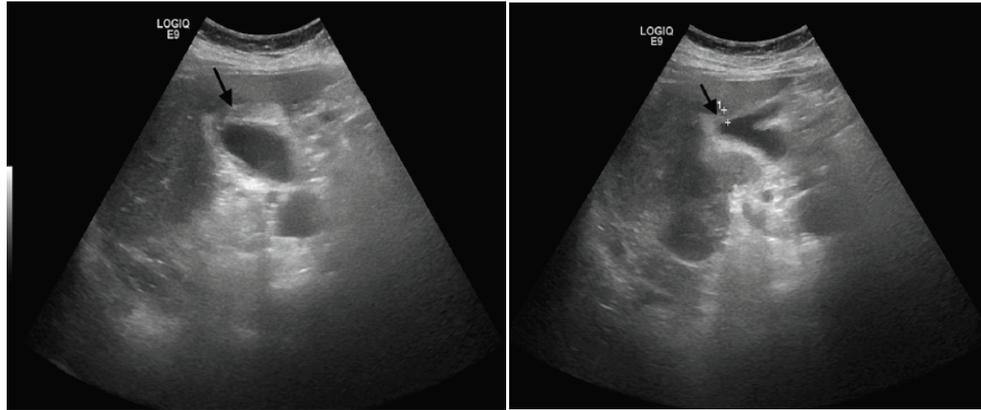
La présentation clinique est identique aux formes classiques de cholécystite, avec douleur épigastrique ou de l'hypochondre droit, irradiant vers le dos, fièvre, un signe de Murphy positif, une vésicule biliaire palpable, douloureuse [101].

L'échographie abdominale permet de confirmer le diagnostic avec une spécificité égale à 90% et une sensibilité entre 80% et 100%. Elle montre des critères majeurs : œdème de la paroi supérieur à 3 mm, liquide péri-vésiculaire et une distension de plus de 5 cm de longueur, gaz intra-mural ou une paroi emphysémateuse. Et des critères mineurs : Distension de la vésicule biliaire > 5cm au niveau de l'axe transversal, sludge biliaire [101].

La TDM abdominale permet également le diagnostic, elle montre la distension de la vésicule biliaire avec un œdème pariétal [102].



**Figure 42 : la TDM abdominale chez un patient atteint par la COVID-19, montrant une distension de la vésicule biliaire avec hyperplasie pariétale et sludge [102].**



**Figure 43 : Echographie abdominale chez une patiente infectée par SARS-CoV-2 montre : A gauche, liquide péri vésiculaire avec épaissement pariétal (à droite) [103].**

### **3.10. Dysfonction hépatique :**

La dysfonction hépatique était rapportée chez 14 à 53% des cas pendant la pandémie [104]. Les complications hépatiques décrites au cours de l'infection par le SRAS-CoV2 sont : la cytolyse hépatique, la cholestase et la décompensation d'hépatopathie.

La prévalence de l'hépatite chez les cas infectés par la COVID-19 varie entre 0,9% et 2,4%. Elle peut atteindre 5,88% chez les cas admis en unité de soins intensifs [105]. Dans notre étude, aucun cas d'hépatite n'a été retrouvé.

Elle est favorisée par des pathologies hépatiques préexistantes ou des médicaments hépatotoxiques. Wander et al ont présenté un cas d'hépatite aigue chez une femme atteinte par le virus de l'immunodéficience. En effet, la patiente avait plusieurs facteurs contribuant à la survenue d'hépatite notamment les comorbidités et le traitement qu'elle a reçu. Cependant, Bongiovanni et Zago ont présenté un cas d'hépatite aigue chez une femme de 30 ans infectée par le SARS-CoV-2, sans comorbidités ni autres facteurs de risques [106].

L'atteinte hépatique est secondaire à plusieurs facteurs, d'une part, l'invasion hépatique directe par le virus et la réaction inflammatoire produite, entraîne des lésions hépatiques. De plus, les traitements utilisés peuvent induire une toxicité hépatique tel que Lopinavir/Ritonavir. Une hépatotoxicité a été rapportée dans 2 à 10% [105]. Fan et al, ont rapporté des cas d'atteintes

hépatiques dans une étude rétrospective chez 148 patients infectés par le SARS-CoV-2 à Shanghai. Ils ont démontré que l'utilisation du Lopinavir/Ritonavir était associée à un risque élevé de cytolysé hépatique (56,1% contre 25%,  $p=0,009$ ) [72]. Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé contre le récepteur de l'interleukine 6 utilisé chez les patients à des stades avancés de la maladie responsable d'une élévation des enzymes hépatiques. Il augmente également le risque de réactivation du virus de l'hépatite B [107].

**Tableau XV : les effets secondaires gastro intestinaux des principaux traitements**

Traitement	Mode d'action	Effets secondaires digestifs
Lopinavir/Ritonavir	Inhibiteur de protéase	Vomissements, diarrhée, cytolysé hépatique et élévation des bilirubines [108]
Remdesivir	Inhibe la RNA dépendent RNA polymerase	Vomissements, hémorragies digestives, anomalies du bilan hépatique [108]
Ribavirin	Inhibe la synthèse des protéines virales	Diarrhée, vomissements [109, 110]
Favipiravir	Inhibe la RdRp	Anomalies du bilan hépatique [109, 110]
Chloroquine/ hydroxychloroquine	Inhibe la glycosylation de l'ACE2	Diarrhée, vomissements [109]
Azithromycine	Bloque l'unité 50S	Douleur abdominale, diarrhée, vomissements [109, 110]
Tolicizumab	Inhibe l'interleukine 6	Perforation gastrointestinale, élévation des transaminases [47]
Paracétamol	Antipyrétique	Elévation des ALAT [109]
Famotidine	Antagonistes des récepteurs H2	Constipation, diarrhée [109, 110]

**3.11. Syndrome d'Ogilvie :**

Seuls six cas de pseudo-occlusion colique liée à la COVID19 ont été rapportés dans la littérature. La prévalence rapportée est 1,9%. Cette complication est fréquemment rapportée chez des patients avec des formes sévères, notamment les patients en réanimation.

Dans la série de Kaafarani et al, 2 patients parmi 141 cas infectés par le SRAS-CoV2 avaient développé une pseudo-obstruction colique [111].

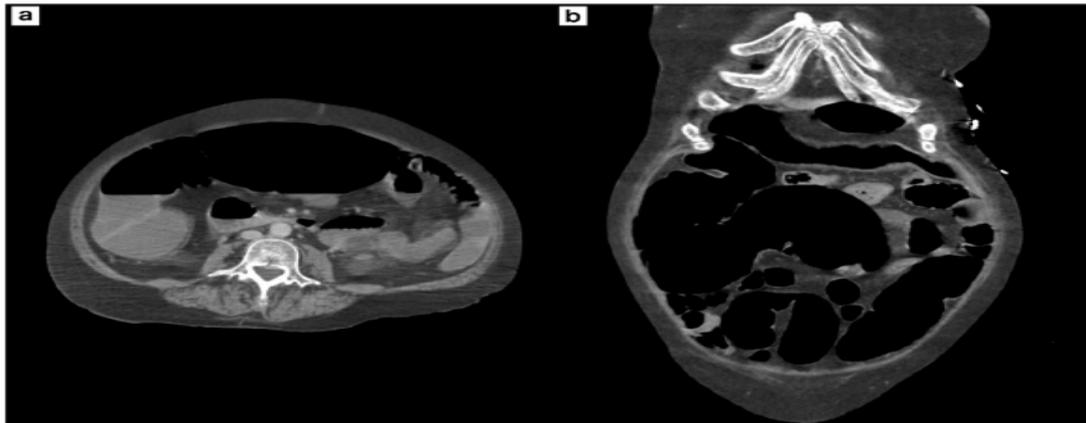
Dans l'étude de Nardi et al, ils ont décrit un patient d'Europe admis avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë lié à la COVID-19 qui a développé une pseudo-obstruction colique avec perforation et a été opéré avec succès.

Ibrahim et al, ont décrit deux patients admis pour un SDRA du au SARS-CoV-2 sévère qui ont développé une pseudo-obstruction colique et ont bénéficié d'un traitement chirurgical [110].

Les signes cliniques associent : une distension abdominale, des douleurs abdominales (80%), des vomissements (60%), une constipation (50%), une diarrhée (40%). La TDM abdominale est le gold standard, elle montre une distension colique sans obstacle visible [111].



**Figure 44 : ASP révélant une distension colique [111].**



**Figure 45 : La TDM abdominale en coupe axiale (a) et coronale (b) montre une dilatation du côlon jusqu'à 10 cm sans obstacle visible [112].**

La physiopathologie de la pseudo-occlusion intestinale aiguë dans l'infection par le SRAS-CoV-2 est inconnue. Certaines hypothèses proposées suggèrent une altération de la régulation autonome de la motilité colique induite par le virus. De plus, Elle est également expliquée par des effets indésirables pharmacologiques ou des troubles métaboliques et électrolytiques tel que l'hypokaliémie [111].

L'évolution est généralement favorable, cependant certaines complications peuvent survenir tels que : la perforation intestinale ou l'ischémie [112].

Dans notre série un seul cas de syndrome d'Ogilviea été rapporté avec une bonne évolution.

### **3.12. Autres :**

La dysgueusie est identifiée par l'altération des 4 goûts : salé, sucré, amer, acide. Selon les études, la prévalence de la dysgueusie varie entre 5,61% et 92,65% [113].

Des résultats similaires ont été rapportés dans notre étude, la prévalence était égale à 5,77%.

La dysgueusie pourrait être liée à la propagation du virus dans la terminaison nerveuse des papilles gustatives, responsable des dysfonctionnements olfactifs et gustatifs[114].

La constipation n'est pas un symptôme typique de la COVID-19, mais il a été rapporté chez certains patients. Selon les auteurs la prévalence peut atteindre 27% [115].

Au niveau de notre série, la prévalence de la constipation était égale à 7,90%.

Elle peut apparaître au début de la maladie ou au cours de l'évolution. Elle est induite par la modification du microbiote intestinal, ou bien par certains médicaments tels que la Famotidine, Lopinavir, Ribavirin [114]. De plus, l'alitement chez les patients peut favoriser la constipation.

#### **4. Durée des manifestations digestives :**

La durée moyenne de manifestations digestives est égale à 4,1 jours, elle varie selon les études entre 1 et 14 jours.

Fang et al estime, dans leurs études chez 305 patients, que la durée moyenne des symptômes digestifs est de  $4,1 \pm 2,5$  jours [81].

Des résultats similaires étaient rapportés par Jin et al, chez 651 patients, la durée de la diarrhée était de 4 jours [78].

Egalement dans une étude de Han et al, chez 206 patients, la diarrhée a duré entre 1 et 14 jours avec une moyenne de 5,4 jours [116].

Dans une étude de Xu et al, chez 62 patients, la durée de la diarrhée a dépassé 10 jours [81].

Au niveau de notre étude, la durée des manifestations digestives varie entre 2 jours et 21 jours avec une durée moyenne de 2 jours.

## VI. Etude paraclinique :

### 1. Les examens biologiques :

#### 1.1. Examens diagnostiques :

##### a. Détection de l'ARN viral par RT-PCR :

La mise en évidence du SRAS-CoV-2 se fait par les méthodes de RT-PCR basées sur la détection de l'ARN viral en ciblant quelques gènes tel que l'ORF1b, RNA-dépendent RNA polymérase (RdRp), la protéine N, E, S [121]. C'est la méthode la plus utilisée en raison de ses avantages en tant que spécifique, sensible et permet un dosage quantitatif [117].

Une étude chinoise rétrospective réalisée chez 1 014 patients atteints de la Covid-19, a révélé que la sensibilité du scanner thoracique est estimée à 97%, et la spécificité à 25%, contre une sensibilité de 65% et une spécificité de 83% pour la RT-PCR [118].

L'ARN est tout d'abord rétro transcrit grâce à une enzyme appelée transcriptase inverse, qui permet la synthèse de l'ADN complémentaire. Ce dernier est ensuite utilisé pour l'amplification génique [59] (Figure 66). Le nombre de copies de l'ADN est augmenté tout au long de cycles thermiques répétés. Des amorces spécifiques aux gènes guident la deuxième réaction d'amplification de la sélectionnée sur le génome, elles sont associées à des sondes qui produisent des signaux fluorescents à chaque succès d'amplification, permettant une réaction quantifiable [59].

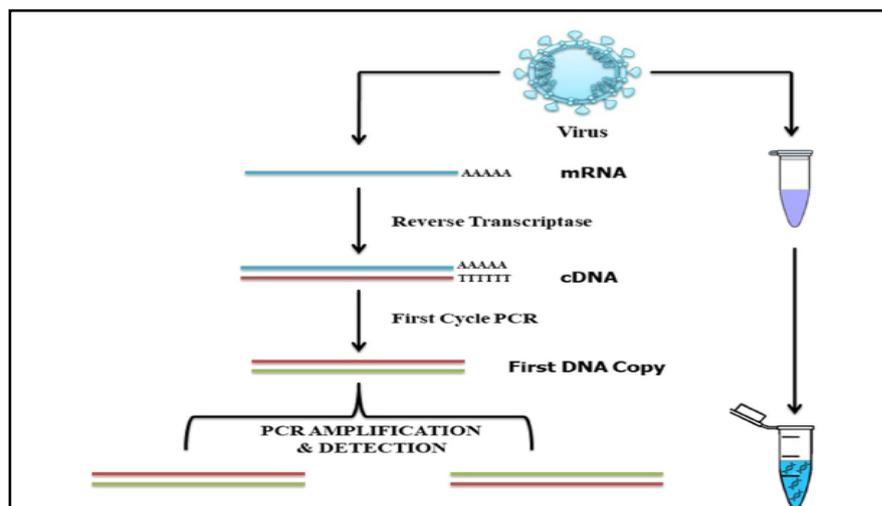


Figure 46 : Principe de la RT-PCR [119].

La recherche de L'ARN viral peut être faite sur divers prélèvements, y compris oropharyngées, écouvillons nasopharyngés, expectorations et liquide bronchique. En outre, l'acide nucléique viral était également détecté dans des échantillons fécaux ou sanguins, même lorsque les échantillons respiratoires sont négatifs [119] et pour une durée de plus de quatre semaines après l'apparition des symptômes. Les résultats sont positifs dans les échantillons fécaux dans 25 à 82% des cas [59].

Une étude de Zhang et al a démontré que les échantillons fécaux étaient aussi précis que les échantillons pharyngés [120,121]. De plus les échantillons fécaux permettent la réduction du risque de contamination chez le personnel médical par rapport à l'écouvillon oropharyngé [81].

Au niveau de notre étude, Elle était réalisée sur des prélèvements fécaux chez 14 patients, tous les prélèvements étaient positifs.

***b. Amplification isotherme par une boucle de transcription inverse (RT-LAMP) :***

C'est une méthode d'amplification visuelle rapide, sensible et efficace des acides nucléiques [118].

Elle combine l'amplification génique isotherme et une transcription inverse. La séquence cible est amplifiée à une température constante entre 60°C et 65°C, en utilisant 2 à 3 ensembles d'amorce et une polymérase [47].

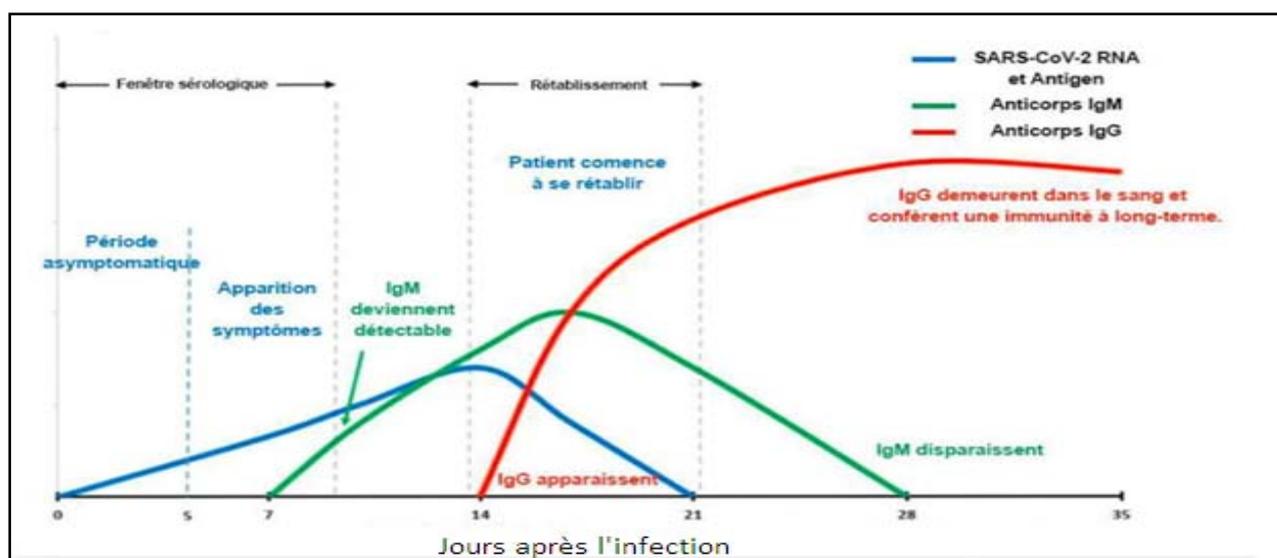
***c. Sérologie virale :***

Les tests sérologiques permettent de détecter la production d'immunoglobulines (Ig) dirigées contre le virus. Ils sont utiles pour le diagnostic de la COVID-19 lorsque les résultats de la RT-PCR sont négatifs avec une forte suspicion de la maladie ainsi que pour l'identification des infections asymptomatiques [117].

Différents types de tests sont disponibles actuellement : automatisables (de type *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, *Chemiluminescence Enzyme Immunoassays*, *indirect immunofluorescence test*, dosages immuno-enzymatiques) ou unitaires (immuno-chromatographiques). Ils ciblent les anticorps dirigés contre la protéine de structure S ou la nucléoprotéine N [116].

Les tests sérologiques sont moins susceptibles d'être réactifs dans les premiers jours et semaines d'infection, ils ont une utilité très limitée pour le diagnostic dans le cadre aigu. Il est recommandé de vérifier la sérologie trois à quatre semaines après le début des symptômes afin d'optimiser la précision du test [116].

Les Ig M sont détectables dans les 5 jours suivant l'infection, avec des niveaux d'IgM plus élevés entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> semaine après le début de la maladie, alors que les IgG apparaissent 14 jours après le début des symptômes [55] (Figure 45).



**Figure 47 : Evolution des immunoglobulines lors de l'infection par le SRAS-CoV-2 [122].**

### *d. Détection d'antigènes viraux :*

Les tests de détection d'antigène recherchent la présence des protéines virales. La protéine de nucléocapside virale est la cible la plus couramment choisie car elle est présente en abondance dans les échantillons cliniques [59].

Ces tests sont basés sur des méthodes d'immuno chromatographie à flux latéral et d'immunofluorescence. Ils sont également appelés tests de diagnostic rapide permettant d'obtenir les résultats en 15 à 30 min [116].

La sensibilité moyenne était de 56% avec une plage de 0% à 95%. La spécificité est élevée (>97%). Cependant, des réactions croisées avec d'autres coronavirus humains peuvent se produire [116].

L'OMS recommande l'utilisation de tests antigéniques du SRAS-CoV-2 dans les cas où la PCR n'est pas disponible et entre le 5<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour après l'apparition des symptômes [116].

**1.2. Manifestations biologiques de la COVID-19 :**

**a. Bilan hépatique :**

L'atteinte hépatique a été décrite chez 5%-76% des patients atteints par la COVID-19 [123]. Les principales anomalies constatées sont : la cytolysse, l'hyperbilirubinémie, l'augmentation des Gamma- Glutamyl-Transpeptidases et des Phosphatases Alcalines était moins fréquente.

**a.1. Les transaminases :**

La prévalence des anomalies des transaminases varie entre 2,5% et 50% pour les ALAT et entre 2,5% et 61,1% pour les ASAT [124].

**Tableau XVI : Prévalence des anomalies des transaminases selon les études**

Série de cas	Nombre de cas	Anomalies des ALAT	Anomalies des ASAT
Chen et al [75]	99	28%	35%
Guan et al [125]	1099	21,30%	22,20%
Pan et al [75]	204	13%	11%
Yao et al [60]	40	52,50%	40%
Notre série	329	21,28%	17,33%

Les perturbations du bilan hépatique peuvent apparaître dès l'admission par effet direct du virus et de la réaction inflammatoire immunitaire ou bien au cours de l'hospitalisation suggérant un rôle des traitements administrés.

Au niveau de notre série, parmi les patients présentant une cytolysse hépatique, chez 66% des cas, elle était observée dès l'admission.

Il a été démontré que les anomalies du bilan hépatique sont plus fréquentes chez les patients atteints de formes sévères.

Guan et al ont rapporté que les niveaux élevés d'AST et ALT ont été observés chez les patients atteints d'une forme grave (18,2% versus 39,4% pour les ASAT et 19,8 versus 28,1% pour les ALAT) [125].

Des résultats similaires ont été démontrés par Huang et al, ils ont décrit une prévalence plus élevée chez les patients en unité de soins intensifs (61,5% contre 25,0%). Cependant, d'autres études ont rapporté des résultats contradictoires. Wu et al ont montré qu'il n'y avait aucune différence des tests hépatiques entre les patients avec des formes modérées et sévères [124].

Au niveau notre étude, la prévalence de la cytolysse hépatique était élevée chez les patients présentant des formes graves 30,98% contre 13,26% pour les patients présentant des formes modérées.

En effet, les transaminases doivent être surveillées chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, et particulièrement chez les patients admis en réanimation. En cas de perturbation de ce bilan, certaines précautions doivent être prise en compte : tel que l'adaptation des doses de certains traitement et parfois l'arrêt de certains médicaments.

### *a.2. Les bilirubines :*

La prévalence de l'élévation des bilirubines est 9% selon les études. Dans une revue de la littérature de 13 études, chez 3046 patients atteints de la COVID-19, l'élévation des bilirubines totales varie entre 2 et 25% [60].

Au niveau de notre série, l'hyperbilirubinémie était observée chez 0,30% des cas. Cette prévalence basse par rapport aux données de la littérature peut être expliquée par le nombre restreints des patients qui ont bénéficié du dosage.

L'hyperbilirubinémie est multifactorielle. En effet, les réponses immunitaires et l'inflammation systémique provoque des dommages hépatiques avec atteinte biliaire, expliquant la fréquence élevée chez les patients avec des formes sévères [126].

Dans une étude intéressant 551 patients infectés, chez 12 patients une élévation de bilirubines était observée, chez 37 patients leur élévation s'est accompagnée d'une élévation de transaminases suggérant une origine hépatique [127, 128].

Le rôle de certaines molécules administrées dans le traitement a été rapporté. Dans un essai contrôlé randomisé en chine du Lopinavir et le Ritonavir chez 199 des patients, 95 patients ont reçu le Lopinavir/Ritonavir. Les bilirubines totales étaient plus élevées chez les patients recevant le Lopinavir/Ritonavir (3,2% contre 2%) [129].

*a.3. Le bilan de choléstase :*

L'élévation des phosphatases alcalines était signalée chez 2% à 5% des patients, celle des Gamma Glutamyl Transverase était rapportée chez 13% à 54% des patients [73].

Dans une revue systématique concernant 128 études. La prévalence de l'élévation des PAL et de la GGT dans l'ensemble des études rapportées était de 7,48% et 27,94%, respectivement [130].

Au niveau de notre série, l'élévation des GGT était observée chez 6,68% et des PAL chez 5,17%.

L'élévation des GGT étaient plus fréquente dans les formes sévères. Dans une revue systématique intéressant 128 articles, la prévalence des anomalies des PAL était de 11,33% pour les cas graves contre 4% pour les cas non sévères. Pour les GGT, la fréquence chez les cas sévères était 46,90% et de 18,66% pour les cas non sévères [130].

Des résultats similaires étaient rapportés par une série chinoise par Cai et al, intéressant 417 patients, les GGT étaient plus élevées dans les formes graves (75,29% contre 39,06%) [131]. En outre, Xu et al ont constaté que la GGT sérique augmentait dans les cas graves [132].

Dans notre série, les GGT et les PAL étaient plus élevées chez les patients présentant des formes graves (19,23% contre 5,22% pour les GGT) et (19,23% contre 4,22% pour les PAL).

Les anomalies du bilan cholestatique peuvent être expliquées par l'expression du récepteur de l'angiotensine 2 au niveau des cholangiocytes responsable d'une invasion virale. Des études récentes ont observé que son expression dans cholangiocytes était significativement plus élevée que les populations d'hépatocytes (59,7% vs 2,6%) [60].

Les anomalies du bilan de cholestase doivent être surveillées chez les patients hospitalisés, en particulier les patients en réanimation, avec identification de l'étiologie, y compris la cause virale qui sera améliorée par le traitement, la cause médicamenteuse qui sera résolue avec l'arrêt du traitement responsable, et en cas d'aggravation, une complication doit être suspectée à savoir : une cholécystite, une hépatite.

#### ***a.4. Albuminémie :***

L'hypoalbuminémie a été signalée chez 55% des patients hospitalisés pour la COVID-19 [73].

Dans une revue systématique de la littérature concernant 128 études intéressant les anomalies du bilan hépatique chez les patients atteints de la COVID-19, la prévalence de l'hypoalbuminémie était 61,27%.

Des résultats similaires sont rapportés au niveau de notre série. Parmi 120 patients qui ont bénéficié du dosage d'albuminémie, une hypoalbuminémie était retrouvée chez 60% (72).

La prévalence de l'hypoalbuminémie est plus élevée chez les patients présentant des formes sévères. Dans une méta-analyse intéressant 24 articles, Le risque combiné d'hypoalbuminémie était plus élevé chez les sujets atteints de formes sévères (OR = 8,8, IC à 95% : 4,1–19,0) et de formes critiques (OR = 7,1, IC à 95% : 2,1 à 24,1) [130].

Au niveau de notre étude, la prévalence de l'hypoalbuminémie était plus élevée chez les formes sévères : 65,22% chez les formes sévères contre 45% chez les formes modérées.

Elle est associée à un pronostic défavorable. L'hypoalbuminémie est un facteur prédictif indépendant de mortalité. Huang a démontré que l'hypoalbuminémie peut prédire le pronostic de la COVID-19 indépendamment de l'âge et des complications [133].

Dans le contexte de l'inflammation, l'hypoalbuminémie peut refléter une extravasation d'albumine comme une conséquence de l'augmentation de la perméabilité capillaire. Des facteurs supplémentaires qui pourraient expliquer l'hypoalbuminémie dans les cas graves de la COVID-19 sont une augmentation du catabolisme et de la malnutrition [73].

### ***b. Lipasémie :***

La prévalence de l'atteinte pancréatique varie selon les études entre 9,92% et 17% [97].

Au niveau de notre série, le dosage de la lipasémie était élevé chez 1 patient soit 0,30% à 10N.

L'élévation de la lipase n'est pas spécifique à la pancréatite. Chez 48% des patients présentant une lipasémie élevée dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale l'étiologie était non pancréatique, y compris la gastrite ou la gastroparésie dans 12% et l'entérite ou la colite dans 18% [98].

Dans une étude cohorte américaine chez 71 patients hospitalisés pour infection au SARS-CoV-2, tous ces patients ont bénéficié d'un dosage de lipasémie. 9 patients (12,1%) ont présenté une lipasémie élevée. Parmi ces patients, 3 ont bénéficié d'une TDM abdominale, chez le 1<sup>er</sup> patient, elle a révélé des signes d'une inflammation colique secondaire à une maladie de Crohn, chez les 2 autres patients, elle n'a pas révélé des signes de pancréatite [98].

### ***c. Bilan hématologique :***

Les anomalies hématologiques sont fréquentes lors de la COVID-19, les principales anomalies sont : la lymphopénie, la thrombopénie et l'anémie.

#### ***c.1. La lymphopénie :***

La prévalence de la lymphopénie au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 varie entre 40% et 83% [134].

Guan et al ont rapporté dans une série de 1099 patients, une prévalence de lymphopénie de 83,2%. Dans une étude chinoise chez 201 patients atteints de la COVID-19, la lymphopénie était décrite chez 64%. Des résultats similaires étaient rapportés par Wang et al, dans leur étude qui a intéressé 138 patients, la prévalence de la lymphopénie était égale à 70,30% [135].

La fréquence de la lymphopénie chez les patients présentant des manifestations gastro intestinales varie selon les études entre 15 [136] et 35% [137].

Dans une série iranienne chez 507 patients hospitalisés pour une infection par le SARS-CoV-2, 243 patients ont présenté des manifestations gastro-intestinales [137]. Chez 35% de ces patients, une lymphopénie était retrouvée.

Dans une autre étude pakistanaise réalisée chez 305 patients hospitalisés pour la COVID-19, 95 patients ont rapporté des manifestations digestives, parmi ces patients, 15% ont présenté une lymphopénie [136].

Des résultats similaires étaient retrouvés au niveau de notre série, la prévalence de la lymphopénie chez les patients présentant des manifestations digestives était égale à 42,86%.

### ***c.2. La Thrombopénie :***

La thrombopénie est fréquemment observée au cours de la COVID-19. Sa prévalence varie entre 5% et 41% selon les études [138].

Dans notre étude, la prévalence de la thrombopénie chez les patients présentant des manifestations gastro intestinales était égale à 11,85%.

La thrombopénie peut être secondaire à plusieurs facteurs : d'une part, l'invasion cellulaire par le SARS Cov-2 via le récepteur de surface le CD13, induit une inhibition de la croissance et l'apoptose, d'autre part, la COVID-19 peut augmenter les niveaux d'auto-anticorps entraînant une destruction spécifique des plaquettes par le système immunitaire [139]. En outre, l'atteinte des tissus pulmonaires et des cellules endothéliales pulmonaires endommagés peuvent activer les plaquettes dans les poumons, entraînant une agrégation et la formation de microthrombus, avec consommation de plaquettes.

***c.3. L'Anémie :***

La prévalence de l'anémie varie entre 19,23% [139] et 61% chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 [140, 141]. Selon les études publiées au cours de la pandémie de la COVID-19, il n'y a pas de différence des taux d'hémoglobine entre les patients sans et avec manifestations digestives [136].

La prévalence de l'anémie chez les patients présentant des manifestations digestives était égale à 36,49% au niveau de notre série.

L'anémie chez les cas présentant des manifestations digestives peut-être due à l'inflammation intestinale, avec élévation des concentrations sériques de la ferritine et des marqueurs de l'inflammation [104]. En outre, la rétention de fer peut également expliquer l'anémie [140].

***c.4. La Polynucléose neutrophile :***

La prévalence de la polynucléose neutrophile dans les études varie entre 21% et 38% [142]. Dans notre étude, la polynucléose neutrophile était retrouvée chez 46,30% des cas. Les études qui ont analysé la polynucléose neutrophile chez les patients présentant des manifestations digestives sont rares. Dans une étude iranienne chez 507 cas, les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux avaient une augmentation plus significative des neutrophiles par rapport aux autres patients [137].

Le dérèglement immunitaire associé à la COVID-19 entraîne la production de neutrophiles et l'apoptose des lymphocytes. De plus, la polynucléose neutrophile peut être secondaire à une surinfection bactérienne, qui est plus susceptible de se produire chez les patients atteints d'une maladie grave [143].

***d. Bilan inflammatoire :***

***d.1. La protéine C-réactive (CRP) :***

L'élévation de la CRP était rapportée chez 14% à 86% des patients infectés par le SARS-CoV-2 [144].

Au niveau de notre étude, l'élévation de la CRP était élevée chez 65,96%.

Dans la majorité des études, il n'y avait pas de différence significative du taux de la CRP entre les patients avec ou sans manifestations gastro intestinales. Dans une étude pakistanaise chez 395 patients atteints par la COVID-19, 95 avec manifestations digestives et 300 sans manifestations gastro intestinales, il n'y avait pas de différence du taux de CRP entre les 2 groupes [136]. Des résultats similaires étaient rapportés par Redd et al, dans leur étude parmi 318 patients, avec 61,3% présentant des manifestations gastro intestinales [145].

Les études ont également montré une élévation plus importante chez les cas sévères, dans une série de Chen et al, parmi 779 patients, l'élévation de la CRP était plus importante dans les formes sévères (60% contre retrouvée chez 14%). En outre, l'étude de Guan et al, chez 1099 patients infectés a confirmé des résultats similaires chez les cas sévères et modérés (81,5% contre 56,4%) [144].

Notre étude, confirme les mêmes résultats (85,91% contre 72,45%).

Les niveaux élevés de CRP pourraient être liés à la surproduction de cytokines inflammatoires au niveau des différents tissus de l'organisme, expliquant son élévation chez les cas sévères [144].

En effet, les patients atteints par la COVID-19 présentant des niveaux élevés de CRP ont besoin d'une surveillance et d'un traitement étroits même s'ils n'ont pas développé de symptômes pour répondre aux critères d'évolution sévère de la maladie.

### ***d.2. La Procalcitonine :***

La Procalcitonine est considérée comme un indicateur d'infection bactérienne secondaire au cours de la COVID-19. Elle est associée à des formes plus sévères de la maladie. Son élévation peut atteindre 55% chez les cas sévères [146].

Au niveau de notre série, la procalcitonine était élevée chez 15,80% des cas avec des manifestations digestives.

Les études qui ont analysé la procalcitonine chez les patients avec des manifestations gastro intestinales sont rares. En effet, dans une étude chinoise chez 1077 patients, 359 patients avaient des manifestations digestives et 718 sans manifestations gastro intestinales, la procalcitonine était sensiblement plus élevée chez les patients COVID-19 avec des symptômes gastro-intestinaux [147].

### *d.3. la ferritinémie :*

L'Hyperferritinémie est causée par l'inflammation excessive due à l'infection, elle est associée à une augmentation du taux d'admission en unité des soins intensifs et à une mortalité élevée [148].

Son élévation est rapportée chez 30% à 70% dans les formes modérées et 50% à 100% dans les cas sévères [149].

Dans notre série, la prévalence de l'hyperferritinémie est égale à 47,11%.

L'hyperferritinémie était associée à un risque élevé de formes sévères de la maladie. Dans une série chinoise, chez 191 patients hospitalisés pour la COVID-19, un taux de Ferritine était plus élevé les formes sévères (96% versus 71%). De même, Sun et al ont démontré, dans une série de 55 patients, que des niveaux accrus de ferritine étaient enregistré chez les formes critiques (100% contre 50%). Des résultats similaires étaient rapportés par Lu et al, dans une série chinoise de 548 patients atteints par la COVID-19, qui ont démontré que les patients COVID-19 avec des niveaux élevés de ferritine ont un risque plus élevé de formes graves et de décès [148].

Certaines études ont rattaché l'élévation de la ferritinémie avec l'atteinte hépatique. Dans l'étude de Da et al aux États-Unis, parmi 5 cas d'atteinte hépatique la ferritinémie était élevée chez tous ces patients. Sun et al ont démontré également que la ferritine sérique était positivement associée à des taux élevés d'ALAT et d'ASAT. Une analyse multi variée dans l'étude de Phipps et al chez 2,273 patients testés positifs pour le SARS-CoV-2, a révélé que des lésions hépatiques aiguës sévères étaient significativement associées à des niveaux élevés de ferritine [149].

## **2. Bilan radiologique :**

### **2.1. Examens diagnostiques :**

#### **a. TDM thoracique :**

Les performances de la TDM thoracique sont très variables en fonction des séries avec des sensibilités variant de 44 à 98% (en moyenne de l'ordre de 90%) tandis que la spécificité varie entre 25 et 94% [150].

Selon les recommandations de la Fleischner Society, l'imagerie thoracique est indiquée en cas de suspicion d'infection chez des patients nécessitant une hospitalisation indépendamment du résultat du test RT-PCR. En effet, même en cas de positivité, l'imagerie permet d'avoir un examen de base. Elle est également indiquée en cas d'aggravation des symptômes [150].

Les anomalies radiologiques sont variables en fonction de l'évolution de la maladie. En effet, au début de la maladie (1-4 après le début des symptômes), l'imagerie peut être normale pendant les 3 premiers jours. Dans les autres cas, les opacités en verre dépoli prédominent et siègent dans un nombre limité de lobes. On observe avec le temps (5-8 jours) le développement de réticulations au sein des zones en verre dépoli ("crazy-paving") avec une extension des lésions. Ensuite (9-13 jours) apparaissent des condensations et des lésions mixtes. Des réticulations associées à des épaissements interlobulaires irréguliers ont été observées après la deuxième semaine de maladie et suggèreraient l'évolution vers une fibrose [151].

### **2.2. Manifestations radiologiques de la COVID-19 :**

#### **a. TDM abdominale :**

La principale indication pour la réalisation de la TDM abdominale est la douleur abdominale, les autres indications sont : l'infection abdominale, la distension abdominale, la fièvre et les vomissements ou la suspicion d'une complication.

Selon l'étude de Bhayana et al, intéressant 412 patients infectés qui ont bénéficié d'une TDM abdominale, la douleur était le symptôme le plus couramment rapporté chez 33% [152].

Dans une étude rétrospective faite chez 43 patients, la TDM abdominale été réalisée pour des douleurs abdominales chez 51% des cas, pour la fièvre chez 19% et une infection abdominale chez 16% [153].

Egalement dans notre série, les principaux motifs qui ont motivé la réalisation de la TDM abdominale sont : La douleur abdominale, la cytolysé hépatique et la distension abdominale.

L'atteinte du tractus gastro-intestinal est la plus fréquente au niveau de la TDM abdominale lors de l'infection par le SARS-CoV-2. Les anomalies scannographiques sont :

- L'épaississement pariétal avec prise de contraste défini par une épaisseur pariétale supérieur à 3 mm si les anses sont distendues et supérieur à 5 mm dans des anses affaissées. Elles sont souvent d'origine inflammatoire ou infectieuse.
- La pneumatose colique, définie par laprésence de gaz intestinaux intra-muraux.
- La distension intestinale définie par un diamètre intestinal > 3 cm pour l'intestin grêle et > 6 cm pour colon.
- La stase liquidienne grêlique ou colique, l'aeroportie et l'ischémie mésentérique ont été également rapporté [154].

D'autres anomalies sont plus rares : distension biliaire, épaississement pariétal biliaire, cholécystite, dilatation des canaux biliaires [154].



Figure 48 : Œdème pariétal de la vésicule biliaire avec stase colique [155]



Figure 49 : Stase liquidienne grêlique diffuse [156]



Figure 50 : Stase liquidienne colique [156].

*b. Echographie abdominale :*

L'échographie abdominale chez les patients atteints par la COVID-19, est indiquée en cas de douleur abdominale, distension abdominale et anomalies du bilan hépatique [157].

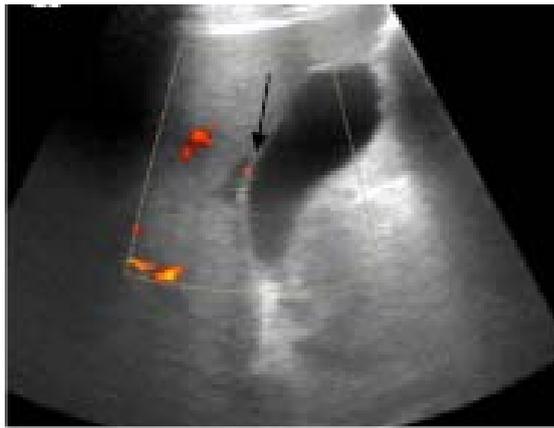
Les mêmes résultats ont été retrouvés dans notre étude, Les principales indications de réalisation de l'échographie abdominale sont : La douleur abdominale, la cytolyse hépatique et la distension abdominale.

Les principales anomalies échographiques retrouvées sont : l'hépatomégalie et les anomalies des voies biliaires. Elle peut également être utilisée pour guider des procédures de drainage dans des cas de cholécystite aiguë liée à la COVID-19 [157].

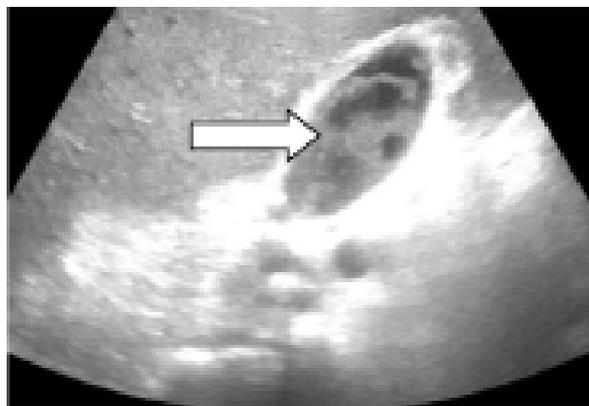
Dans l'étude d'Abdelmohsen et al, chez 30 patients au niveau des unités de soins intensifs de la COVID-19, l'aspect échographique le plus fréquent était une hépatomégalie (56,09%), suivie d'une atteinte des voies biliaires (41,4%) caractérisée par un épaissement de la paroi de la vésicule biliaire, une hyperémie intra murale [157].

Des résultats similaires rapportés par Bhayana et al, parmi 412 patients, 54% des cas ont présenté une distension de la vésicule biliaire et aspect de sludge au niveau de l'échographie, une hépatomégalie chez 27%, un épaissement pariétal biliaire chez 2,7%, aéroportie chez 2,7% [152].

Au niveau de notre série, les principaux aspects échographiques retrouvés sont : la lithiase vésiculaire et l'aérocolie.



**Figure 51 : Œdème pariétal avec épaissement et hyperémie murale [158].**



**Figure 52 : Sludge biliaire intraluminal [158].**



**Figure 53 : Distension de la vésicule biliaire avec sludge et un calcul de la vésicule biliaire [158].**

La réalisation de l'échographie durant cette pandémie doit obéir à certaines mesures de protection afin de protéger le personnel et le patient du risque de contamination.

Toutes les surfaces de contact avec le patient et les sondes d'échographie sont soigneusement nettoyées au début et à la fin de chaque examen. L'échographiste doit porter un masque N95 à usage unique, une protection oculaire à usage unique, une blouse jetable, deux couches de gants jetables et un bonnet à usage unique. Les appareils d'échographie doivent être protégés par de couvertures en plastique jetables [159].



**Figure 54 : Equipement de protection de l'échographie [159].**



**Figure 55 : Ruban chirurgical protégeant les couvertures en plastique [159].**

### 3. Bilan endoscopique :

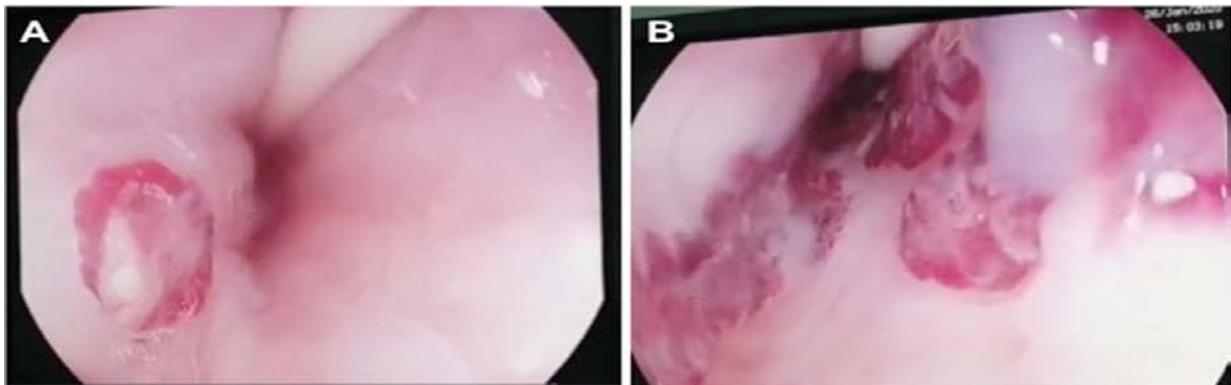
Les examens endoscopiques sont réservés aux situations d'urgence en raison du risque élevé de contagiosité induite par l'aérosolisation des gouttelettes de salive ou la survenue d'une toux lors de l'endoscopie digestive haute et la contagiosité potentielle des selles en cas d'endoscopie digestive basse [156].

L'OMS suggère que le port d'un équipement de protection adéquat est obligatoire. Cela comprend une blouse, des gants, des lunettes, des écrans faciaux et des masques FFP2/ 3 pour l'équipe d'endoscopie [160].

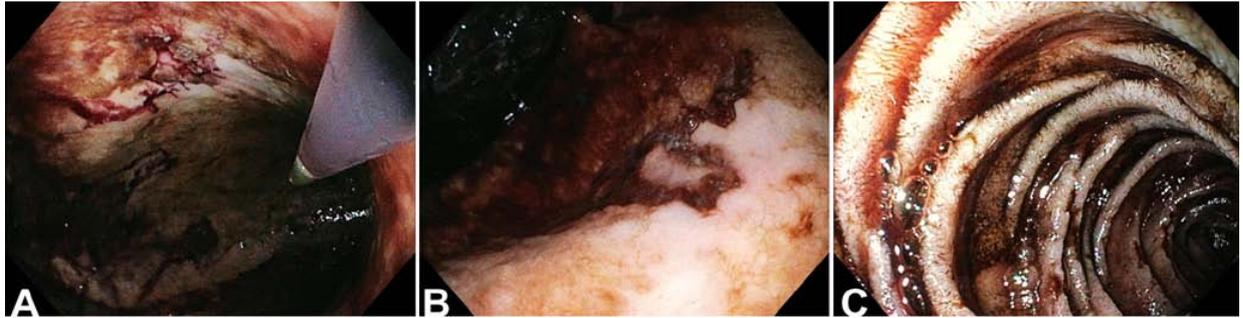
Les principales indications de l'endoscopie digestive sont les suivantes : l'hémorragie digestive avec déglobulisation, sténose digestive et obstruction biliaire symptomatiques, nécrosectomie ou drainage de collection pancréatique, volvulus du sigmoïde [156].

Les lésions endoscopiques les plus fréquentes sont les érosions et les ulcérations de type herpétiques.

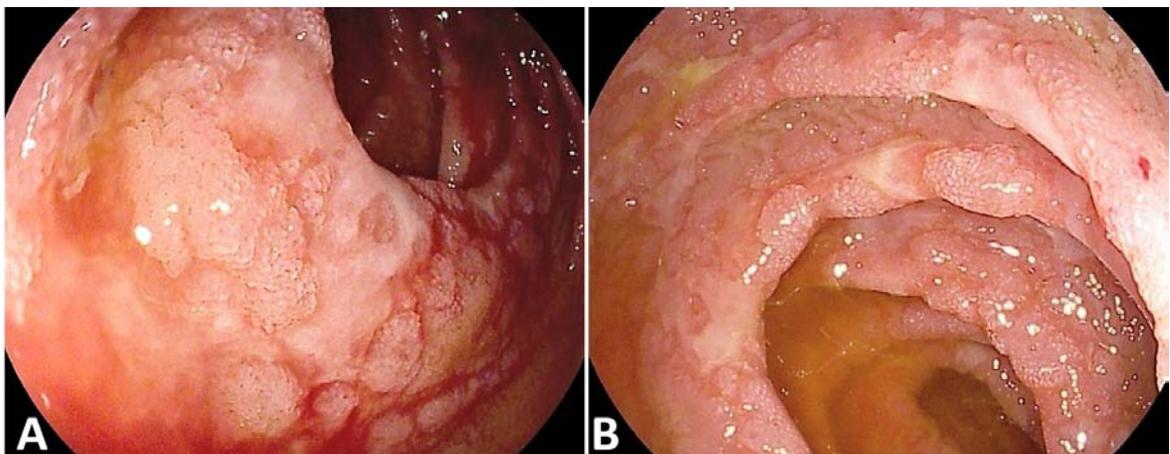
Au niveau de notre série, la principale indication était l'hémorragie digestive. Elle était réalisée chez 2 patients et elle a révélé chez le 1<sup>er</sup> patient, un saignement sur muqueuse saine suggérant un rôle probable des médicaments et un obstacle infranchissable chez le 2<sup>ème</sup> patient.



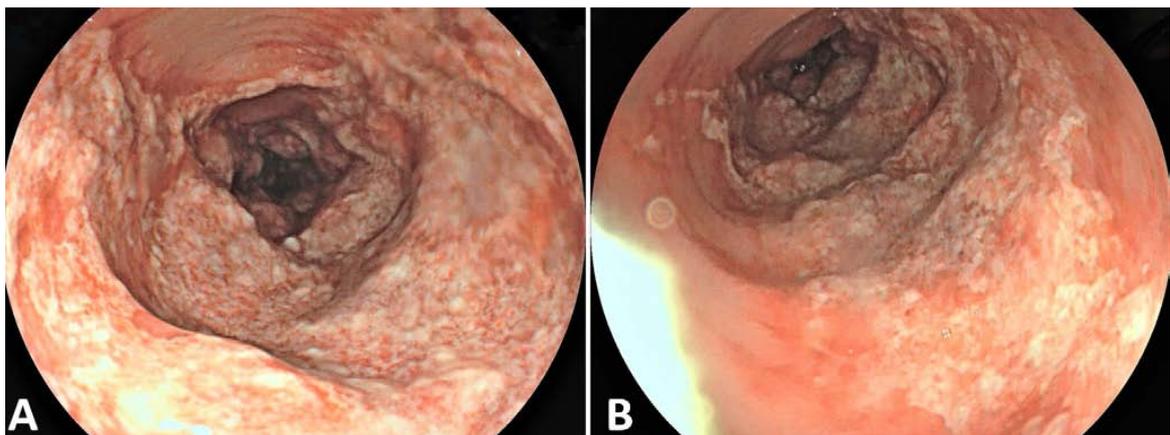
**Figure 56 : FOGD révélant un ulcère rond couvert de dépôts blanchâtres au niveau de l'œsophage [45].**



**Figure 57 : ulcère de la petite courbure et la 2ème portion duodénale chez un patient atteint par la COVID-19 et admit pour hémorragie digestive haute [161].**



**Figure 58 : Erosions et ulcères intestinaux avec des villosités raccourcies chez un patient atteint par la COVID-19, avec persistance de douleur abdominale [161].**



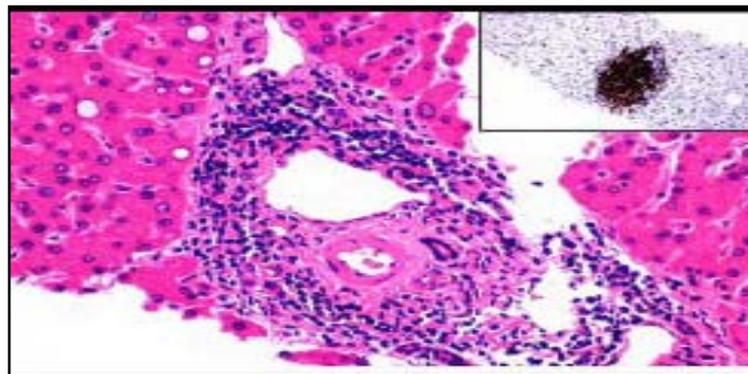
**Figure 59 : ulcérations unilatérales du côlon sigmoïde chez une patiente atteinte par la COVID-19 et présentant une hémorragie digestive basse [161]**

#### 4. Bilan anatomopathologique :

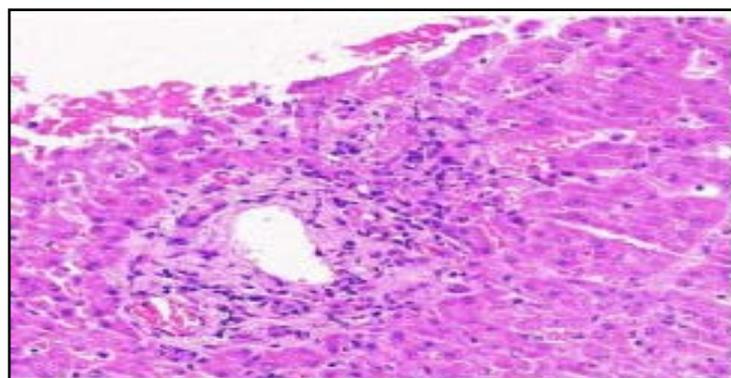
Au cours de l'infection par le SRAS-CoV-2, les biopsies du tractus gastro intestinal sont réalisées principalement pour la recherche d'étiologie d'une hémorragie digestive ou dans l'évaluation d'une maladie préexistante [161].

Le tissu gastrique peut présenter une dégénérescence épithéliale, une nécrose avec des dilatations vasculaires au niveau de la lamina propria et de la sous-muqueuse, associée à des infiltrats lympho-monocytaires, les mêmes anomalies sont retrouvées dans la muqueuse œsophagienne, intestinale et colique [162].

Au niveau du foie, les anomalies histologiques rapportées sont : la dégénérescence des cellules hépatiques avec une nécrose focale en plus des infiltrats lymphocytaires. Des signes de cirrhose et de régénération avec stéatose ont été également retrouvés [162] (Figure 58, 59).

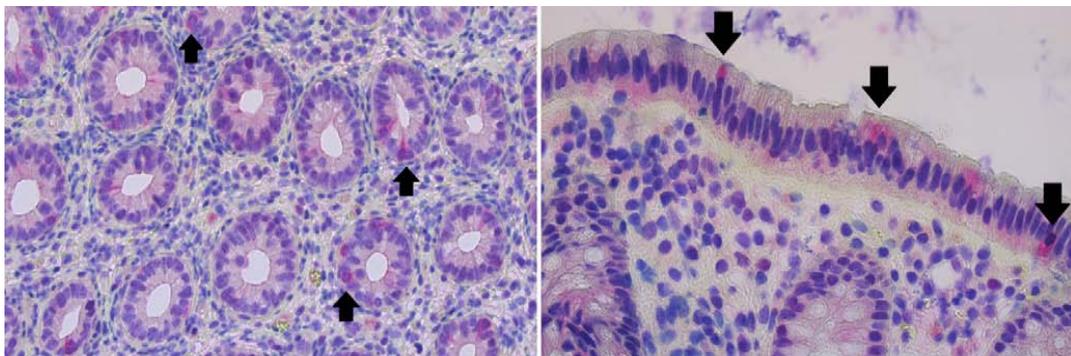


**Figure 60 : Présence de multiples noyaux glycogénés avec Infiltration portale par des lymphocytes [162].**



**Figure 61 : Présence de multiples zones de nécrose périportales et centrolobulaires [162].**

Dans une étude réalisée dans 16 centres d'admission des patients atteints par la COVID-19 (Belgique, Espagne, Grèce, Royaume-Uni, Brésil et États-Unis), 17.000 patients étaient hospitalisés et 114 examens endoscopiques ont été réalisés. Des échantillons biopsiques ont été obtenus chez 12 patients (10,5%). Les principales anomalies histologiques retrouvées étaient : des lésions ischémiques avec des micro-thrombus chez 5 patients, des lésions inflammatoires chez 4 patients et un adénocarcinome gastrique chez 1 patient. La mise en évidence du SARS-CoV-2 au niveau de la muqueuse colique était réalisée chez 1 patient par immunohistochimie [161] (Figure 60).



**Figure 62: Présence de zones d'atrophie intestinale avec des foyers de régénération et des infiltrats par les neutrophiles, les flèches montrent les foyers de positivité des anticorps anti SARS-CoV-2 [161].**

Au niveau de notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une biopsie, étant donné que la plupart des patients nécessitant la biopsie étaient instables et d'un risque de contamination très important du personnel.

## **VII. Prise en charge des manifestations digestives de la COVID 19 :**

### **1. Traitement des manifestations digestives :**

#### **1.1. Prise en charge nutritionnelle :**

Selon les directives nutritionnelles pour la COVID 19, l'alimentation entérale est recommandée afin de maintenir la barrière intestinale et la fonction immunitaire.

L'apport nutritionnel doit porter sur l'optimisation des régimes alimentaires et l'ajout de suppléments nutritionnels oraux pour répondre aux objectifs nutritionnels du patient.

Le régime doit être riche en calories et en protéines pour maintenir le métabolisme, la masse musculaire et le poids corporel. L'apport calorique devrait être entre 1500–2000 calories, 75–100 g/j de protéines. Les suppléments doivent être administrés pendant  $\geq 1$  mois et fournir  $\geq 400$  kcal/j et  $\geq 30$  g/j de protéines [163].

L'alimentation par sonde nasogastrique est recommandée si les besoins nutritionnels du patient ne peuvent être atteints par voie orale, en particulier chez les patients hospitalisés avec comorbidités et chez les personnes âgées [163].

Une surveillance étroite doit être donnée aux patients nourris par voie entérale pour se prémunir contre ces complications infectieuses, métaboliques et électrolytiques.

L'alimentation parentérale est recommandée lorsque les objectifs ne peuvent pas être atteints avec une nutrition entérale. Elle est administrée par voie veineuse centrale ou périphérique.

Elle peut être administrée sous forme exclusive ou complémentaire de l'alimentation parentérale [163].

Outre la voie parentérale, l'alimentation naso-intestinale est également une option lorsque l'alimentation gastrique n'est pas tolérée. La Société européenne pour la nutrition recommande le recours à la voie naso-intestinale en cas de volume résiduel gastrique  $> 500$  ml.

Pourtant cette méthode est peu utilisée en raison du risque d'exposition des personnels de santé [163].

**1.2. Prise en charge de la diarrhée :**

Certains médicaments utilisés contre le SRAS-CoV-2 peuvent induire des diarrhées. L'arrêt du médicament n'étant pas toujours possible, des antis diarrhéiques doivent être administrés pour prévenir la déshydratation et les troubles électrolytiques [68].

Les anti-sécrétoires sont les traitements de choix, ils permettent de réduire la durée et l'importance de la diarrhée, avec moins d'effets secondaires [164]. Les adsorbants peuvent également être utilisés, ces traitements contenant de l'argile, forment une couche tapissant la muqueuse intestinale et réduisant la perte d'eau [164].

L'utilisation des ralentisseurs du transit tels que le loperamide et le diphénoxylate-atropine doit être réduite étant donné que ces agents retardent le temps de transit et ainsi l'élimination intestinale du virus [164].

Les probiotiques jouent un rôle dans la gestion de la diarrhée chez les patients atteints du SRAS-CoV2. La Commission nationale Chinoise de la santé a recommandé l'utilisation de probiotique pour le traitement des patients atteints de COVID-19 afin de préserver l'équilibre intestinal et pour prévenir les infections bactériennes secondaires [165].

Le traitement par les antibiotiques (métronidazole ou vancomycine) est indiqué en cas de signes de colite (fièvre, hyperleucocytose et signes caractéristiques à la tomodensitométrie ou à l'endoscopie), de sévérité de la diarrhée et de persistance de la diarrhée [166].

Des études ont montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 peuvent réguler le métabolisme intestinal des acides aminés, la sécrétion de peptides antibactériens et l'homéostasie microbienne intestinale [74].

Au niveau de notre série, 61 patients (18,54%) ont reçu un traitement pour la diarrhée avec bonne évolution : 36 patients ont reçu un traitement par des antisécrétoires

(10,94%), 16 ont reçu les antibiotiques (Métronidazole) (4,86%), 13 ont reçu des probiotiques (3,95%), 2 patients (1,18%) ont été traités par des ralentisseurs de transit.

**1.3. Prise en charge des symptômes gastriques :**

L'utilisation des Inhibiteurs des pompes à protons reste controversée. Selon certaines études les IPP exercent des effets pléiotropes, y compris des effets anti-inflammatoires, immunomodulateurs et antiviraux. De plus, les IPP affectent les pompes vacuolaires d'ATPase cruciaux pour le transport du virus [116].

Dans une étude rétrospective chez 179 patients, l'incidence de la maladie était 2 à 3 fois réduite pour ceux recevant des IPP par rapport à ceux qui ne prenaient pas d'IPP [116].

En outre, certains IPP peuvent renforcer le rôle des autres traitements. Une équipe en Allemagne a démontré que l'oméprazole, à des concentrations thérapeutiques, renforce les effets anti-SARS-CoV-2 des agents antiviraux tels que le Remdesivir [167].

Cependant, d'autres études rapportent des résultats opposés. En effet, l'hypochlorhydrie induite par les IPP, prolonge le temps pour l'invasion virale des cellules épithéliales gastro-intestinales et, par conséquent, augmente le risque de développement de la COVID-19 [168].

Dans une grande enquête aux États-Unis, parmi 53 130 participants, 3 386 (6,4%) étaient infectés par le SRAS-CoV2. L'étude a révélé que l'utilisation d'IPP est associée à une probabilité accrue d'infection par le virus. L'analyse des données a démontré une relation dose-réponse, dans laquelle les patients prenant un IPP deux fois par jour avaient une incidence significativement plus élevée d'être testés positifs pour le SARS-CoV-2 que ceux utilisant des IPP à dose plus faible et une fois par jour [168].

Dans une étude de cohorte chinoise intéressant 132 316 patients qui ont été testés positifs pour le SRAS-CoV-2. 14 163 ont reçu un traitement par d'IPP. Chez ces patients, la maladie était associée à un risque accru de 90% de résultats cliniques graves [169].

Au niveau de notre série, 103 patients (54,75%) ont reçu des IPP : Oméprazole et Pantaprazole avec des doses variantes entre 20 et 80 mg/jour. L'évolution des symptômes gastriques chez tous ces patients était favorable.

Les antagonistes des récepteurs de l'histamine 2 sont également utilisés dans la gestion des symptômes gastro-intestinaux de la COVID-19. La famotidine est la molécule la plus prescrite, en raison de son effet prouvé dans l'inhibition de la production d'acide gastrique et son activité antivirale contre la réplication. Son rôle contre le SRAS-CoV-2 a été élucidé dans une étude de Wu et al qui ont démontré que la Famotidine pourrait agir comme un inhibiteur potentiel de la 3CL pro [167].

Une revue systématique a évalué les résultats de 5 recherches dont 2 séries de cas et trois études de cohorte étudiant l'efficacité de la Famotidine. La dose quotidienne administrée variait entre 20 mg et 320 mg pendant 5 à 28 jours. La famotidine a significativement diminué la mortalité hospitalière, le taux d'intubation et l'évolution vers les formes sévères [109].

Au niveau de notre étude, 13 patients (3,95%) ont reçu des Anti-H2 : la Famotidine et la Cimétidine à une dose entre 40 et 200 mg/jour, avec une évolution favorable des symptômes gastriques.

#### **1.4. Prise en charge des hémorragies digestives :**

La pandémie de la COVID-19 a entraîné des dilemmes dans la prise en charge des patients atteints d'hémorragies digestives [170].

Bien que l'endoscopie puisse servir à la fois d'outil diagnostique et thérapeutique, le risque de l'exécution de la procédure et la transmission du virus peuvent l'emporter sur les avantages chez les patients atteints de la COVID-19 [170].

Le traitement conservateur constitue le traitement de première ligne. Il est basé sur la mise en route d'un vasoconstricteur splanchnique (soit la terlipressine, soit la somatostatine, pendant une durée de 3 à 5 jours), des inhibiteurs de pompe à protons en intraveineux. En outre la transfusion sanguine afin de maintenir un taux d'hémoglobine entre 7 à 8 g/dl [171].

Le moment de l'endoscopie est controversé. Tandis que la plupart des études sont en faveur de l'endoscopie précoce, certaines ont décrit des résultats moins favorables.

Lau et al, ont montré qu'un retard de réalisation d'endoscopie pendant 24 heures n'affecte pas la mortalité à 30 jours par rapport à une endoscopie précoce. De même, une série de cas de Cavaliere et al a montré que les patients COVID-19 ont répondu à une gestion conservatrice et n'ont pas eu besoin à une procédure endoscopique. En outre, des résultats similaires étaient rapportés dans une revue systématique à propos de 21 études intéressant l'hémorragie digestive haute et basse chez des patients infectés. En effet, 87,8% des patients ont été traité de manière conservatrice, 12,2% des cas ont bénéficiés d'interventions endoscopiques. Le taux de mortalité lié à l'hémorragie était de 1,6% (2/123). Une récurrence hémorragique est survenue chez 10% des cas [170].

En outre, parmi les moyens pour juger le délai de la réalisation d'une endoscopie pour hémorragie digestive, le Score de Glasgow-Blatchford qui permet de stratifier le risque pré-endoscopique des patients et de déterminer la nécessité d'intervention [170].

Il existe également le score de Rockall, basé sur l'identification de facteurs de risque cliniques et endoscopiques, associés aux risques de resaignement et de mortalité [172].

Admission risk marker	Score
Blood urea (mg/dL)	
18.2 ~ 22.3	2
22.4 ~ 27.9	3
28.0 ~ 69.9	4
≥ 70	6
Hemoglobin (g/dL)	
Men	
12 ~ 13	1
10 ~ 11.9	3
< 10	6
Women	
10 ~ 12	1
< 10	6
Systolic blood pressure (mmHg)	
100 ~ 109	1
90 ~ 99	2
< 90	3
Pulse ≥ 100/min	1
History and comorbidities	
Melena	1
Syncope	2
Hepatic disease <sup>a</sup>	2
Cardiac failure <sup>b</sup>	2

<sup>a</sup>Known history, or clinical and laboratory findings of chronic or acute hepatic disease.  
<sup>b</sup>Known history, or clinical and echocardiographic findings of cardiac failure.

Figure 63 : score de Glasgow-Blatchford [173].

Table 2 Rockall score.	
Variable	Score
<b>Age</b>	
< 60 years	0
> 60 years	1
> 80 years	2
<b>Circulatory state</b>	
Without shock (SBP > 100, HR < 100)	0
Tachycardia (BPS > 100, HR > 100)	1
Low blood pressure (SBP < 100)	2
<b>Associated diseases</b>	
None	0
Cardiopathy, COPD, DBT	1
CKD, Cirrhosis, Neoplasias.	2
<b>Diagnosis</b>	
Mallory-Weiss, with no lesion	0
All other diagnoses	1
Neoplasias	2
<b>Recent signs of bleeding</b>	
With no stigmata, hematin	0
Blood in the gastrointestinal tract, adhered coagulate, visible vessel, or active bleeding.	2

CKD: Chronic kidney disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; DBT: Diabetes; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure

Figure 64 : Score de Rockall [172].

Des résultats similaires ont été retrouvés dans notre étude, tous les patients 13 patients (3,95%) ont reçu un traitement conservateur, par des vasoconstricteurs et des IPP, le traitement endoscopique était indiqué chez 4 patients (1,21%) mais n'a pas pu être réalisé vu l'instabilité respiratoire des patients.

**1.5. Prise en charge des vomissements :**

Les vomissements ont besoin d'un traitement pour prévenir la déshydratation et les troubles hydro-électrolytiques.

Différentes molécules peuvent être administrées tel que : les antagonistes de la dopamine (métoclopramide, dompéridone, dropéridol), 5-hydroxytryptamine (ondansetron, granisetron, palonosetron). Cependant, ces molécules doivent être utilisées avec prudence car ces médicaments allongent l'intervalle QTc, en particulier lorsqu'elles sont associées à d'autres médicaments utilisés pour le traitement de la COVID-19 comme la chloroquine, l'hydroxychloroquine et azithromycine [116].

Au niveau de notre étude, 35 patients (10,64%) ont reçu un traitement antiémétique ont reçu les antagonistes dopaminergiques (métoclopramide et Métopimazine) avec une dose entre 9 mg et 30 mg/jour. L'évolution des symptômes était favorable.

**1.6. Prise en charge de l'atteinte hépatique :**

La prise en charge des lésions hépatiques comporte le traitement de l'étiologie de base, la correction de l'hypoxie par supplémentation en oxygène ou ventilation mécanique et des traitements de soutien [174].

Les patients avec une insuffisance hépatique aiguë doivent faire l'objet d'une surveillance intensive et d'un traitement symptomatique. En cas d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, en complément du traitement classique de protection anti-inflammatoire hépatique, les doses des autres traitements doivent être ajustées en fonction du degré de l'atteinte hépatique [175].

Les patients présentant des lésions hépatiques graves doivent être traités avec des hépatoprotecteurs, y compris la L-ornithine, L-aspartate et l'acide glycyrrhizique. Chen et al ont démontré que l'acide glycyrrhizique pourrait également avoir une activité antivirale contre le SARS-CoV-2 [176].

De plus, les patients traités par des agents immunosuppresseurs doivent être étroitement surveillés en raison des interactions médicamenteuses [177].

## **2. Prise en charge des situations pathologiques particulières :**

### **2.1. Hépatite virale :**

La prise en charge de l'infection par les virus de l'hépatite B ou C et l'infection par le SRAS-CoV2 nécessite certaines précautions. En effet, les molécules utilisées tel que les corticostéroïdes et le Tocilizumab, peuvent entraîner une réactivation du virus de l'hépatite B ou C et une insuffisance hépatique sévère. Les enzymes hépatiques et la fonction hépatique doivent être étroitement surveillés. Le dosage de la charge virale est également indiqué chez ces patients [178].

Chez les patients atteints de la COVID-19, l'initiation du traitement contre le VHB et VHC au cours de la maladie, n'est généralement pas nécessaire et doit être retardé jusqu'à la guérison de la COVID-19 [133].

Pourtant, Il est indispensable d'initier les médicaments antiviraux chez les patients infectés par le VHB nouvellement diagnostiqués et touchés par la COVID-19, lorsque les patients remplissent les critères de traitement recommandés par les directives internationales : Un ADN viral supérieur à 2000 UI/mL, une cytolyse hépatique avec des transaminases supérieure à la LSN (recommandations de l'Association Européenne) ou supérieur à 2 fois LSN (recommandations de l'Association américaine et Asiatique), ou une cirrhose avec un ADN viral détectable [178].

De plus, les patients atteints du VHB et du VHC sous traitement doivent continuer à recevoir leur traitement antiviral [179].

En général, il n'y a pas d'interactions médicamenteuses majeures entre les options thérapeutiques pour la COVID-19 et les traitements antiviraux du VHC et VHB [178].

La coadministration de Lopinavir-Ritonavir et le fumarate de Ténofovir pourraient augmenter la concentration de Ténofovir avec un risque accru d'insuffisance rénale. La surveillance étroite de la fonction rénale et des effets indésirables associés au Ténofovir sont nécessaires. Il peut être remplacé par l'Entécavir pendant l'utilisation du Lopinavir-Ritonavir. L'utilisation concomitante de schémas thérapeutiques contenant des inhibiteurs de la protéase avec le lopinavir-Ritonavir pourrait augmenter les concentrations médicamenteuses d'IP et, par conséquent, risque d'entraîner une élévation des ALAT. Par conséquent, l'utilisation concomitante des IP avec Lopinavir-Ritonavir est contre-indiquée. L'utilisation de la chloroquine, l'hydroxychloroquine et la ribavirine sont généralement sûres [178].

### **2.2. Cirrhose hépatique :**

Les patients nouvellement diagnostiqués ou en décompensation hépatique qui se détériorent devrait être prioritaire pour un dépistage de la COVID-19 même en l'absence de symptômes respiratoires. Pour les patients atteints de cirrhose infectés par le SRAS-CoV-2, une admission rapide doit être envisagée pour prévenir l'aggravation de leur pathologie [179].

L'utilisation de l'acétaminophène doit être limité afin d'éviter un surdosage (2 à 3 g/jour) et éviter l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients avec une cirrhose et une hypertension portale [180].

Les anticoagulants peuvent être utilisés chez les patients atteints de cirrhose en l'absence de contre-indications, mais en tenant compte de la présence de varices avant de commencer les anticoagulants [180].

Les procédures endoscopiques chez ces patients doivent être limitées aux urgences, telles que les hémorragies variqueuses gastro-intestinales.

Pour La surveillance du carcinome Hépatocellulaire, elle doit être différée jusqu'à guérison [180].

**2.3. Maladie inflammatoire de l'intestin :**

Selon la société britannique de gastro-entérologie, en accord avec l'organisation Européenne de la Maladie de Crohn, l'arrêt des médicaments n'est pas systématique chez les patients suivis pour des maladies inflammatoires de l'intestin [181].

Les patients sous traitement par acide 5-aminosalicyclique doivent poursuivre leur traitement, même s'ils sont testés positifs pour le SARS-CoV-2. Les Patients sous Budésonide doivent poursuivre le traitement sous la même dose [181].

Les patients sous anti facteur de nécrose tumorale (Anti-TNF) devraient arrêter le traitement en cas de développement de la COVID-19. Les Thiopurines (6-mercaptopurine, azathioprine), le méthotrexate et le Tofacitinib ont également tendance à inhiber la réponse immunitaire du corps aux virus et ils doivent être arrêtés en cas d'infection par le SARS-CoV-2 [182].

En cas d'arrêt de traitement, les médicaments peuvent être redémarrés après la résolution des symptômes et après deux tests PCR négatifs [182].

**2.4. Cancer digestif :**

Dans la mesure du possible, aucune modification thérapeutique pouvant conduire à une perte de chance de traitement ou à une toxicité ne doit être réalisée [183].

Cependant dans certaines situations, des délais thérapeutiques sont nécessaires, tel que les patients à risque d'une forme sévère de la COVID-19 : les patients âgés, un mauvais état général ou en cas de comorbidités (maladie cardiaque, diabète, maladie pulmonaire chronique, insuffisance rénale chronique, cirrhose et/ou indice de masse corporelle > 40 kg/m<sup>2</sup>) [183].

De plus, Les ajustements thérapeutiques peuvent être envisagés, s'ils ne compromettent pas la prise en charge du cancer, selon les recommandations du premier Thésaurus National de Cancérologie Digestive de la COVID-19 [156].

En cas d'infection, il faut attendre au moins 14 jours avant de reprendre le traitement par chimiothérapie, les inhibiteurs de tyrosine kinase ou l'immunothérapie, cette période est réduite à 7 jours pour les formes asymptomatiques [156].

La chirurgie oncologique est reportée pour les patients infectés par le SRAS-CoV2 pour une courte durée, les modalités de traitement doivent être discutées lors d'un staff multidisciplinaire [183].

La radiothérapie ne doit pas être interrompue en de maladie sauf pour les patients présentant une forme sévère [183].

#### **2.5. Transplantation hépatique :**

La gestion du traitement immunosuppresseur et interactions médicamenteuses chez les patients ayant des antécédents de transplantation hépatique, infectés par la COVID-19, doit être prudente pour permettre une réponse immunitaire adéquate tout en évitant le rejet [116].

La réduction de l'immunosuppression n'est pas systématique. Pour les patients recevant les stéroïdes à forte dose, il est recommandé de diminuer la dose à 10 mg/jour [105].

Pour l'Azathioprine et Le Mycophenolate, l'ajustement de la dose a été proposé en présence de lymphopénie ou d'aggravation de l'infection [105].

De plus, les interactions médicamenteuses entre les traitements utilisés pour la COVID-19 et les immunosuppresseurs chez les receveurs de greffe du foie peuvent avoir des conséquences délétères. En effet, l'utilisation de la Chloroquine et du Remdesivir est autorisée, alors que les inhibiteurs de protéase doivent être évités [116].

### **3. Prise en charge des complications :**

#### **3.1. Prise en charge de l'ischémie intestinale :**

Le patient doit être admis en unité de soins intensifs avec correction de l'acidose métabolique et un soutien hémodynamique. L'utilisation d'antibiotiques est systématiquement considérée afin de minimiser les risques septiques résultant de la translocation bactérienne ou de la perforation intestinale [184].

Durant les 12 premières heures, la chirurgie vasculaire peut être tentée, en évitant la résection intestinale. La prise en charge endovasculaire par des techniques telles que l'aspiration, la thrombectomie, la thrombolyse et l'angioplastie avec ou sans pose de stent, est indiqué en cas de difficulté de réaliser une chirurgie [93].

La laparotomie avec résection de l'intestin nécrotique doit être effectuée aussi rapidement que possible afin d'éviter la perforation et le choc septique. Les techniques chirurgicales comportent : l'embolectomie et le pontage.

L'embolectomie doit être effectuée dès que possible pour rétablir un flux sanguin suffisant vers l'intestin et réduire l'étendue des lésions d'ischémie et le risque d'infarctus intestinal.

Le pontage entre l'aorte ou les vaisseaux iliaques et l'artère mésentérique peut être appliquée en cas d'inefficacité ou d'échec. En cas de signe de nécrose, les segments intestinaux doivent être réséqués [93].

Dans notre série, un seul cas d'infarctus mésentérique compliqué d'une péritonite, a été retrouvé, le patient était hospitalisé en réanimation, traité par une triple antibiothérapie : Ceftriaxone associée aux quinolones et aux aminosides. Il a reçu des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants à dose curative. Le patient a bénéficié d'une laparotomie exploratrice avec résection de l'anse nécrosée. L'évolution était favorable.

### **3.2. Prise en charge de la pancréatite :**

Dans l'ensemble des écrits publiés à propos de la pancréatite au cours de la pandémie de la COVID-19, l'attitude conservatrice et non invasive est privilégiée. La gestion de la pancréatite aiguë est basée sur des mesures symptomatiques, des soins de soutien par des analgésiques, un soutien nutritionnel par une nutrition entérale, si le patient ne peut pas tolérer un régime oral. L'utilisation d'antibiotiques prophylactiques est habituellement interdite dans la pancréatite aiguë [185].

Les interventions chirurgicales et endoscopiques sont nécessaires en cas de complications locales telles que les collections nécrotiques [186].

Dans une série de 31 cas rapportés de pancréatite aiguë chez les patients infectés par le SRAS-CoV2, le traitement était basé sur les mesures de réanimation, une alimentation parentérale et un repos digestif, associés à des prokinétiques, des analgésiques et parfois des antibiotiques et antiviraux. L'évolution était favorable chez 84,4% des cas et le décès est survenu chez 9,1% des cas du fait de la gravité de la pneumonie [96].

Dans notre série, le cas de pancréatite stade B, était traité par une alimentation parentérale, associée à des IPP par voie orale et des antalgiques. L'évolution était favorable.

### **3.3. Prise en charge de la cholécystite :**

Le traitement de la cholécystite fait un sujet de débat. La société britannique de chirurgie générale, privilégie le traitement conservateur. Cependant, la société américaine des chirurgiens (SAGES) et l'association européenne de chirurgie et d'endoscopie (EAES), recommande une prise en charge conditionnée par le patient et par les moyens disponibles selon chaque hôpital [187].

La cholécystectomie laparoscopique est le traitement de choix même au cours de la pandémie de la COVID-19, en raison des meilleurs résultats en termes de mortalité, de morbidité et de séjour hospitalier postopératoire. Il est recommandé de filtrer le pneumopéritoine à travers des filtres capables d'éliminer la plupart des particules virales. Les filtres ULPA (*ultra lowpenetration air*) sont extrêmement efficaces pour filtrer le SARS-CoV-2 dont le diamètre est d'environ 0,06-0,14  $\mu\text{m}$  [187].

Le traitement conservateur par des antibiotiques avec des antispasmodiques est indiqué en cas d'impossibilité de réaliser la chirurgie ou la laparoscopie, La surveillance des signes de sepsis et de la progression de la douleur doit être étroite. Le risque d'évolution vers la gangrène, la cholécystite emphysemateuse, ou la rupture de la vésicule biliaire est important pendant la phase aiguë et nécessite un traitement chirurgical en urgence [187].

Le drainage biliaire percutané trans-hépatique doit être envisagé en cas de sepsis sévère chez un patient non éligible à la chirurgie ou en cas d'absence d'amélioration dans les 3 jours suivant le début d'antibiothérapie. Cette technique permet une gestion rapide de l'infection, cependant des complications précoces peuvent survenir tels que l'hémorragie, une septicémie, une péritonite biliaire, un pneumothorax, une perforation intestinale, une infection secondaire et le déplacement du cathéter [101].

Dans une étude de cohorte réalisée chez 36 patients atteints de lacovid 19 avec une cholécystite aigue, 14 patients ont bénéficié d'un drainage percutané, 14 d'un traitement conservateur et 8 patients étaient traités par une cholécystectomie laparoscopique. La durée d'hospitalisation était réduite chez le groupe drainé à 4 jours et le groupe recevant un traitement médical à 3 jours, et plus prolongé chez le groupe traité par laparoscopie à 7 jours [161]. L'évolution était favorable dans les 2 groupes recevant un traitement laparoscopique ou un drainage, dans le 1<sup>er</sup> groupe, 4 patients ont présenté des complications infectieuses résolues sous traitement antibiotique, dans le 2<sup>ème</sup> groupe, un seul patient s'est compliqué par un déplacement du cathéter [101].

Dans notre étude, 2 cas rapportés de cholécystite lithiasique, étaient traités par des mesures conservatrices associant une bi antibiothérapie associée à des antispasmodiques, avec une évolution favorable.

### **3.4. Prise en charge des complications hépatiques :**

En cas de lésion hépatique aiguë, les cliniciens doivent analyser et juger les causes des lésions hépatiques et prendre les mesures appropriées, tout en surveillant les ALAT, les ASAT, les bilirubines totales et l'albumine et le taux de prothrombine [188]. Pour les patients atteints d'une forme grave de la COVID-19 grave et critique avec atteinte hépatique, l'assistance respiratoire et circulatoire doivent être renforcées [188].

La survenue d'une insuffisance hépatique aiguë doit également être identifiée afin de mettre en place des mesures thérapeutiques telles que l'arrêt des médicaments hépatotoxiques et l'adaptation posologique, la correction de l'hypoprotidémie et le monitoring [188].

Dans notre étude, tous les patients qui ont présenté une atteinte hépatique, ont bénéficié des mesures symptomatiques avec une surveillance du bilan hépatique, l'évolution était favorable chez tous ces patients.

### **3.5. Traitement du syndrome d'Ogilvie :**

La Pseudo-obstruction colique aiguë justifie un traitement urgent car il peut entraîner une perforation du côlon et une septicémie. Les facteurs de risque de perforation sont : l'âge avancé,

Le diamètre colique supérieur à 7 cm ou le diamètre caecal supérieur à 12 cm et la distension colique supérieure à 6 jours, chez ces patients la surveillance doit être étroite [189].

Le traitement comprend une prise en charge conservatrice par l'arrêt d'alimentation orale, utilisation d'une sonde nasogastrique. Lorsque les méthodes conservatrices échouent, les options incluent la désobstruction pharmacologique utilisant la néostigmine chez les patients sans preuve d'ischémie ou de perforation intestinale, ou bien désobstruction endoscopique ou le traitement chirurgical en cas de signes de gravité et de perforation [189].

Dans notre étude, le traitement du syndrome d'Ogilvie était basé sur une alimentation parentérale avec des IPP et des antispasmodiques, avec résolution des symptômes.

## **VIII. Evolution :**

L'évolution des manifestations digestives au cours de la COVID-19 est souvent favorable. La résolution des symptômes se fait dans une durée moyenne de 5 jours. Cependant malgré la guérison rapide des symptômes, l'excrétion virale dans les selles reste prolongée, elle peut persister pendant 30 jours [57].

Les symptômes peuvent persister plus longtemps chez certains patients, plusieurs semaines ou mois après les manifestations initiales, responsables du syndrome du COVID long. Il était décrit chez plus de 20% des patients après 5 semaines et chez plus de 10% des patients après 3 mois. Les troubles digestives qui ont été décrit chez ces patients sont : l'anorexie, la douleur abdominale, la dyspepsie et la diarrhée. Devant ces symptômes, il est indispensable de rechercher des signes qui pourraient faire évoquer une pathologie organique dont la prise en charge aurait pu être retardée, en l'absence de mécanisme physiopathologique identifié le traitement est essentiellement symptomatique [190].

La survenue de complications gastro-intestinales et hépatiques est conditionnée par plusieurs facteurs à savoir : l'âge avancé, les comorbidités, la sévérité de la maladie. 74 à 86% des patients gravement malades atteints de la COVID-19 présentent des complications gastro-intestinales ou hépatiques. Les principales complications qui ont été rapporté chez les patients sont : l'hémorragie digestive (2-13%), la perforation intestinale et l'ischémie intestinale (0,22-10,5%), la pancréatite (17%), cholécystite (16,3%), l'hépatite (5,88%) et le syndrome d'Ogilvie (1,9%).

## **IX. Prévention :**

### **1. Mesures générales :**

La vaccination est la méthode la plus efficace pour une stratégie de prévention et de contrôle de la COVID-19. De nombreuses plateformes vaccinales contre le SARS-CoV-2 sont en cours de développement, dont les stratégies incluent des vecteurs recombinants, l'ADN, l'ARN messager dans des nanoparticules lipidiques, des virus inactivés, des virus vivants atténués et des sous-unités protéiques [9].

Au Maroc, la campagne de vaccination a été officiellement lancée le 28 janvier 2021. Un vaste dispositif opérationnel est mobilisé comprenant 2 880 établissements de soins de santé primaires. Des schémas hétérologues impliquant des vaccins différents pour les doses initiales et la dose de rappel ont été établis [23].

Pour encadrer cette campagne de vaccination à grande échelle et mettre en œuvre les activités de suivi, le ministère de la santé a mis en place un système numérique comprenant un registre de vaccination, des installations de gestion des stocks et de la logistique, et un portail de suivi des effets indésirables.

### **2. Mesures relatives à l'atteinte digestive :**

La transmission fécale du SARS-CoV-2 peut être présente dès le début de la maladie et elle peut persister des jours après la résolution des symptômes, afin de prévenir la transmission fécale, les mesures d'hygiène (désinfection des mains et des surfaces surtout les toilettes) doivent être poursuivie 14 jours après la résolution de la maladie.

La réalisation des explorations chez ces patients, doit obéir à certaines précautions afin de prévenir la contamination du personnel et des autres patients non infectés. Des mesures de protection individuelles, du matériel et de l'environnement sont nécessaires.

Avant l'examen, tous les patients doivent passer par le triage et l'évaluation des risques, et tous les patients suspects doivent subir un prélèvement nasopharyngé avec analyse PCR avant toute procédure endoscopique. Pour ces patients suspects ou confirmés COVID-19, l'indication de l'endoscopie doit être réévaluée et seules les urgences potentiellement mortelles devraient bénéficier d'une endoscopie [160].

Au cours de la procédure, l'utilisation d'équipements de protection individuelle, y compris un filtre par un masque respiratoire (N95, FFP2 ou FFP3), blouse, des gants, un écran facial et des lunettes. Tous les membres du personnel doivent être formés sur la façon de s'habiller et de se déshabiller. La procédure doit être effectuée dans une chambre à pression négative [76]. Après l'examen, après une endoscopie, les chambres sans pression négative doivent être considérées comme contaminées. Elles doivent être désinfectées par l'éthanol 70%-90%, produits à base de chlore ou le peroxyde d'hydrogène [76].



**RECOMMANDATIONS**



- L'infection par le SARS-CoV-2 doit être évoquée devant des symptômes gastro-intestinaux pendant cette pandémie, même en absence de symptômes respiratoires.
- Les symptômes gastro-intestinaux ne doivent pas être sous-estimés lors de l'infection par le SARS-CoV-2. Ils doivent être recherchés chez tous les patients infectés.
- La réalisation de la PCR au niveau des selles peut être une option pour confirmer le diagnostic de la COVID-19, surtout chez les patients avec un test PCR naso-pharyngé et oropharyngé négatif avec une forte suspicion du diagnostic.
- Le bilan hépatique (Albumine, ALAT, ASAT, GGT, PAL) et nutritionnel doivent être surveillés chez les patients atteints de la COVID-19.
- La réalisation d'une endoscopie digestive doit être réservée à des indications urgentes.
- Il est conseillé aux professionnels de santé de réaliser l'endoscopie digestive dans des chambres à pression négative, en utilisant un équipement de protection individuelle approprié et des masques N95.
- Tout patient subissant une endoscopie doit être considéré comme potentiellement infecté et susceptible d'infecter d'autres personnes.
- La prise en charge nutritionnelle ne doit pas être négligée en particulier chez les patients des unités de soins intensifs.
- Les adaptations thérapeutiques doivent être effectuées chez les patients recevant d'autres traitements surtout les immunosuppresseurs, pour permettre une réponse immunitaire adéquate et éviter une toxicité gastro-intestinale ou hépatique.
- Les patients recevant un traitement antérieur pour hépatopathie ou maladies inflammatoires de l'intestin ne doivent pas arrêter leur traitement.
- Les effets secondaires gastro-intestinaux doivent être recherchés surtout chez les patients recevant des antipaludéens ou antiviraux. En cas de signes de toxicité, les réductions de doses ou arrêt du traitement doivent être envisagés.

- Les traitements anti sécrétoires doivent être préférés pour le traitement de la diarrhée.
- Les vomissements doivent être traités pour prévenir la déshydratation. Les patients traités par une association antiémétiques et antipaludéens ou antiémétiques et Azithromycine doivent être surveillé quotidiennement par un électrocardiogramme à la recherche d'un allongement de l'intervalle QT.
- Les patients atteints de la COVID-19 doivent être étroitement surveillés à la recherche de manifestations gastro intestinales aiguës. En effet, une douleur abdominale aigue et intense associée à une distension abdominale, doivent inciter à réaliser une TDM abdominale en urgence à la recherche d'une ischémie intestinale.



# CONCLUSION



L'atteinte digestive est fréquente chez les patients atteints de la COVID-19, dès le début de l'épidémie soulevant le potentiel tropisme du SARS-CoV-2 pour le tractus digestif. Elle peut intéresser tout le tube digestif, au cours des différents stades d'évolution de la maladie.

Notre étude a souligné la fréquence des manifestations gastro intestinales et hépatiques chez les patients atteints de la COVID-19. L'étude des caractéristiques cliniques de ces patients, a révélé une variété de manifestations, avec des associations des différents symptômes entraînant des tableaux divers. Les symptômes gastro intestinaux peuvent être isolés ou peuvent précéder les symptômes respiratoires.

Elle a également démontré l'intérêt de rechercher les symptômes digestifs, parfois sous estimés par les patients et responsables d'une transmission durable de la maladie. La transmission oro fécale est possible et souvent prolongée, imposant l'application des mesures d'hygiène relatives au péril fécal. Les examens biologiques et radiologiques permettent de suivre l'évolutivité de la maladie et de détecter les complications digestives.

Nous avons pu lors de ce travail expliquer les mécanismes de survenue de l'atteinte digestive afin d'établir une stratégie thérapeutique adaptée.

La prise en charge est individualisée, elle est déterminée par le terrain du patient, la gravité de la maladie, le facteur causal et les moyens disponibles selon chaque centre hospitalier.

Les complications digestives chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 sont diverses et sont évoquées devant la persistance ou l'aggravation des symptômes gastro intestinaux. Ces complications sont redoutables, elles aggravent le pronostic de la maladie.

Les symptômes gastro intestinaux peuvent persister après la COVID-19, une

Démarche diagnostique rigoureuse doit être établie afin de faire la part entre d'éventuelles complications et les séquelles de l'infection tel que le syndrome du COVID long.



# **RESUMES**



## **Résumé**

**Introduction** : Depuis sa déclaration en décembre 2019, le SARS-CoV-2, a été rapidement responsable d'une pandémie mondiale majeure. La maladie se manifeste essentiellement par des symptômes respiratoires, néanmoins des manifestations digestives ont été fréquemment rapportées. L'objectif de notre travail était de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs chez les patients admis pour infection au SARS-CoV-2 et présentant des manifestations digestives.

**Matériels et méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective transversale à visée descriptive menée chez les patients atteints de la COVID-19 au niveau du CHR Hassan II d'Agadir et au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech, du mois d'Avril 2020 au Mai 2021. Les données ont été collectées à l'aide des observations cliniques, notées sur le dossier médical.

**Résultats** : 682 dossiers ont été colligés. La prévalence des manifestations digestives était égale à 48,24% (329). La médiane d'âge était égale à 60 ans. La prédominance était masculine avec une prévalence égale à 54,70% (180), avec un sexe Ratio de 1,21. Les formes modérées étaient plus prédominantes au niveau de notre série, elles étaient rapportées chez 70,52% (232). Les manifestations digestives étaient présentes dès le début de la maladie chez 222 (67,50%). Le délai médian entre les symptômes respiratoires et digestifs était égal à 2 jours. Le symptôme le plus fréquent est la diarrhée (34,65%) suivi de l'anorexie (25,83%) et les vomissements (20,67%). La durée moyenne des manifestations digestives était égale, à 2 jours. Les principales anomalies hépatiques sont : la cytolyse hépatique (21,28%), la choléstase (6,66%), l'hypo albuminémie (21,87%). Les tests PCR réalisée sur les selles chez 14 (4,25%) étaient tous positifs. Les anomalies échographiques retrouvées sont : la lithiase vésiculaire (1,21%), l'aérocolie (0,91%). La principale anomalie au niveau de la TDM abdominale est la distension colique (1,82%). Le traitement des manifestations digestives était symptomatique chez tous les patients. Des complications digestives ont été rapportées chez 5,15% des cas, elles sont dominées par

l'hémorragie digestive chez 3,65%. Les effets secondaires gastro intestinaux et hépatiques des traitements ont été rapportés chez 14,23%.

**Conclusion :** les manifestations digestives sont fréquentes et variées chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Elles peuvent se présenter comme la principale plainte ou la seule manifestation de la maladie, entraînant un retard de diagnostic et un risque accru de transmission. Le traitement de ces symptômes est obligatoire afin de prévenir la transmission de la maladie et l'évolution vers des complications qui peuvent aggraver le pronostic.

## **Summary**

**Introduction:** Since its declaration in December 2019, SARS-CoV-2 has been rapidly responsible for a major global pandemic. The disease is mainly characterized by respiratory symptoms; nevertheless digestive manifestations have been frequently reported. The objective of our study is to describe the epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary aspects of patients admitted for SARS-CoV-2 infection and presenting with digestive manifestations.

**Materials and methods:** This is a retrospective cross-sectional descriptive study carried out in patients with COVID-19 at the Hassan II Hospital in Agadir and at the Mohammed VI University Hospital in Marrakech, from April 2020 to May 2021. The data were collected using clinical observations, noted on the medical record.

**Results:** 682 files were collected. The prevalence of digestive manifestations was 48.24% (329). The median age was 60. Male sex was more predominant (54.70%) and sex ratio was 1.21. Moderate forms were more predominant in our series, they were reported in 70.52% (232). Digestive manifestations were present from time of admission in 222 cases (67.50%). The median time between respiratory and digestive symptoms was 2 days. The most frequent symptom was diarrhea (34.65%) followed by anorexia (25.83%) and vomiting (20.67%). The average duration of the digestive manifestations was equal to 2 days. The main hepatic abnormalities were: hepatic cytolysis (21.28%), cholestasis (6.66%), hypo albuminemia (21.87%). The PCR tests performed on the stools of 14 (4.25%) were all positive. The ultrasound anomalies found were: vesicular lithiasis (1.21%), aerocolia (0.91%). The main anomaly on the abdominal CT scan was colonic distension (1.82%). The treatment of digestive manifestations was symptomatic in all patients. Digestive complications were reported in 5.15% of cases, dominated by digestive hemorrhage in 3.65%. Gastrointestinal and hepatic side effects of the treatments were reported in 14.23%.

**Conclusion:** Digestive manifestations are frequent and varied in patients infected with SARS-CoV-2. They may present as the main complaint or the only manifestation of the

disease, leading to delayed diagnosis and increased risk of transmission. Treatment of these symptoms is mandatory to prevent transmission of the disease and progression to complications that can worsen the prognosis.

## ملخص

### مقدمة

منذ اعلانه في ديسمبر 2019 اصبح فيروس سارس كوفيد 19 مسؤولا عن جائحة عالمية. تعتبر الاعراض الاساسية التي يتم تشخيصها عند اغلب المرضى لكن في بعض الحالات يتم تشخيص المرض بوجود اعراض على مستوى الجهاز الهضمي. الهدف من هذا البحث هو دراسة الجوانب الديموغرافية السريرية التشخيصية العلاجية و التطورية لاعراض الجهاز الهضمي عند مرضى كوفيد 19.

### مواد واساليب

قمنا بدراسة مستعرضة وصفية لدى مرضى الكوفيد 19 بالمستشفى الجهوي الحسن الثاني باكاير و المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش بين ابريل 2020 و ماي 2021. تم جمع البيانات باستخدام الملاحظات السريرية المتوفرة في الملفات الطبية.

### النتائج

من بين اجمالي 682 ملف تم رصد الاعراض الهضمية عند 323 حالة ( 48.28%) متوسط العمر يعادل 60 سنة اجمالي الذكور يعادل ( 54.70%) 180 عدد الحالات المستقرة التي تم رصدها هو 232 (70.52%). الاعراض الهضمية كانت موجودة منذ بداية المرض عند 22 مريض (67.50%). الاعراض الاكثر شيوعا هي الاسهال ( 34.65%) فقدان الشهية (25.83%) و القيء (20.67%).

متوسط الوقت بين الاعراض التنفسية و الهضمية يعادل 48 ساعة. ومتوسط مدة الاعراض الهضمية هو 48 ساعة.

اهم الاختلالات على مستوى الفحوصات الكبدية هي انحلال الخلايا الكبدية عند (21.83%) ركود صفراوي عند (6.66%) ونقص الالبمين عند (21.87%). تم انجاز اختبار التفاعل البوليمراز على عينات برازية لدى 14 مريض وكانت كلها ايجابية.

اهم الاختلالات على مستوى التصوير المقطعي هو انتفاخ القولون عند (1.82%). كل المرضى تلقوا علاجاً للاعراض الهضمية. تم الابلاغ عن مضاعفات هضمية عند (5.15%). من اهمها النزيف الهضمي عند (3.65%). وتم رصد اثار هضمية وكبدية عند (14.23%).

### خلاصة

تعتبر الاعراض الهضمية من بين الاعراض المتكررة لدى المرضى المصابين بداء كوفيد 19. قد تظهر على انها الاعراض الوحيدة و الرئيسية للمرض مما قد يؤدي الى تاخر تشخيص وزيادة خطر انتقال العدوى. تشخيص وعلاج هذه الاعراض ضروري من اجل وقف انتقال المرض وظهور مضاعفات قد تؤدي الى تفاقم المرض.



# **ANNEXES**





**V. Service d'hospitalisation :**

- Service de réanimation
- service de pneumologie
- service de maladies infectieuses
- Autre :

**VI. Présentation clinique :**

1. Mode de découverte de la maladie :

- Cas contact asymptomatique
- Fièvre
- Syndrome grippal
- Anosmie
- Dysgueusie
- Dyspnée
- Toux
- Diarrhée
- Vomissements
- Douleur abdominale
- Anorexie
- Dysphagie
- Ictère
- Hémorragie digestive
- Autre :

2. Forme de la maladie :

- Modérée
- Sévère

3. Mode d'installation des signes digestifs :

- Dès le début de la maladie
- Au cours de l'hospitalisation
- Après le début du traitement
- Autre :

4. Délai entre l'apparition des symptômes et la consultation :

- < 2 jours
- 2- 4 jours
- 4- 10 jours
- >10 jours

5. Délai entre l'apparition des symptômes digestifs et les symptômes respiratoires :

- < 2 jours
- 2-4 jours
- 4-10 jours
- >10 jours

6. Durée des symptômes digestifs :

- <4 jours
- 4- 6 jours
- 6- 10 jours
- > 10 jours

**VII. Examen clinique :**

7. Les anomalies retrouvées à l'examen clinique :

- Pas d'anomalies retrouvées
- Altération d'état général
- Ictère
- Ascite
- Hépatomégalie
- signes d'hypertension portale
- signes insuffisance hépatocellulaire
- Autre :

**VIII. Examens paracliniques :**

8. Anomalies du bilan biologique :

Hémoglobine	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
Leucocytes	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
Lymphocytes	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
CRP	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
Procalcitonine	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
TP	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait

---

**Les manifestations digestives au cours de l'infection COVID-19**

---

ASAT	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
ALAT	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
Bilirubine Totale	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
Bilirubine directe	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
Bilirubine indirecte	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
GGT	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
PAL	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
Lipasémie	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait
Ferritine	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Elevé	<input type="checkbox"/> Bas	<input type="checkbox"/> Non fait

9. Anomalies du bilan échographique :

- Normal
- Non faite
- Anormal

Si anormal, les résultats :

10. Anomalies au bilan scanographique :

- normal
- non fait
- Anormal

Si anormal, les résultats:

11. Quel(s) est /sont le ou les symptômes et les signes qui ont motivé la réalisation de l'endoscopie digestive ?

- Dysphagie
- Hémorragie digestive haute ou basse
- Sténose digestive
- Obstruction biliaire symptomatique
- Suspicion de néoplasie digestive
- Drainage de collection pancréatique
- Pose de clips hémostatiques
- Traitement de varices oesophagiennes
- Réalisation de biopsie
- Autre

12. Quel (s) sont les résultats des explorations digestives endoscopiques:

- Normal
- Non fait
- Anormal

Si anormal, les résultats :

13. Etude anatomopathologique:

- Normal
- non faite
- Anormal

Si anormal, les résultats :

14. Les marqueurs virologiques :

- |                                  |                                  |                                  |                                   |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| PCR sur prélèvement nasopharyngé | <input type="checkbox"/> Positif | <input type="checkbox"/> Négatif | <input type="checkbox"/> Non fait |
| PCR sur prélèvement oropharyngé  | <input type="checkbox"/> Positif | <input type="checkbox"/> Négatif | <input type="checkbox"/> Non fait |
| PCR sur les selles               | <input type="checkbox"/> Positif | <input type="checkbox"/> Négatif | <input type="checkbox"/> Non fait |

15. Pour les patients hospitalisés en réanimation, quel(s) sont les symptômes digestifs retrouvés?

- Aucun symptôme digestif
- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
  
- Douleur abdominale
- Anorexie
- Dysphagie
- Ictère
- Hémorragie digestive
- Autre

16. Pour les patients hospitalisés en réanimation, quel est le délai d'apparition des symptômes digestifs ?

- <2 jours
- 2 – 4 jours
- 4 jours

17. Pour les patients hospitalisés en réanimation, quelle est la durée des symptômes digestifs?

- <2 jours
- 2-4 jours
- 4- 6 jours
- 6- 10 jours
- 10 jours

18. Pour les patients hospitalisés en réanimation, quelle(s) sont les anomalies retrouvées au bilan ?

- Aucune anomalie
- Anémie
- Lymphopénie
- Leucopénie
- Hyperleucocytose
- Elévation de la CRP
- Elévation de la ferritinémie
- Elévation des ASAT
- Elévation des ALAT
- Elévation de la bilirubinémie
- Elévation de la lipasémie
- Anomalies échographiques
- Anomalies scanographiques
- Autre

19. Quelle (s) sont les anomalies retrouvées à l'échographies?

20. Quelle(s) sont les anomalies retrouvées au scanner abdominal ?

### **IX. Traitement**

21. Quel(s) traitement (s) non spécifique (s) reçu (s) ?

- |                                   |                               |                                   |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Antiémétique                      | <input type="checkbox"/> reçu | <input type="checkbox"/> non reçu |
| Azithromycine                     | <input type="checkbox"/> reçu | <input type="checkbox"/> non reçu |
| Corticoïdes                       | <input type="checkbox"/> reçu | <input type="checkbox"/> non reçu |
| Inhibiteurs de la pompe à protons | <input type="checkbox"/> reçu | <input type="checkbox"/> non reçu |
| Héparinothérapie                  | <input type="checkbox"/> reçu | <input type="checkbox"/> non reçu |

22. Quel (s) le / les traitement (s) spécifique(s) reçu (s) ?

Antiviraux: Ritonavir/ Lopinavir reçu non reçu

Hydroxychloroquinereçu non reçu

Ribavirinreçu non reçu

Remdesivirreçu non reçu

23. Traitement de manifestations digestives :

1. Traitement des vomissements :

Métoclopramide Reçu Non reçu

Métopimazine Reçu Non reçu

Dompéridone Reçu Non reçu

Dose reçue :

2. Traitement des manifestations gastriques :

Inhibiteurs de pompe à protons : Reçu Non reçu

Antihistaminiques 2 : Reçu Non reçu

Voie d'administration : Orale Intraveineuse

Dose reçue :

3. Traitement de la diarrhée :

Lopéramide Reçu Non reçu

Diosmectite Reçu Non reçu

Métronidazole Reçu Non reçu

Dose reçue :

4. Traitement de la constipation :

Lactulose Reçu Non reçu

Glycérol Reçu Non reçu

Voie d'administration : Orale Rectale

5. Traitement de la douleur abdominale :

Antispasmodique Reçu Non reçu

IPP reçu Non reçu

AntiH2 Reçu Non reçu

Voie d'administration : Orale Intraveineuse

Dose reçue :

24. Quel(s) est / sont le (s) effet(s) secondaire(s) du Traitement ?

- Pas d'effets retrouvés
- Neutropénie
- Agranulocytose
- Thrombopénie
- Allongement de l'intervalle QT
- Torsades de pointe
- élévation des ASAT/ALAT
- élévation du taux des bilirubines
- Hyperglycémie
- Vertiges
- Céphalées
- Nausées
- Vomissements
- Diarrhée
- Dyslipidémie
- Hypotension
- Autre :

25. PCR en fin de traitement :

- |                              |                                |                                    |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Sur prélèvement nasopharyngé | <input type="checkbox"/> Faite | <input type="checkbox"/> Non faite |
| Sur prélèvement oropharyngé  | <input type="checkbox"/> Faite | <input type="checkbox"/> Non faite |
| Sur les selles               | <input type="checkbox"/> Faite | <input type="checkbox"/> Non faite |

26. Si PCR faites sur les selles, quel est le délai de négativation du test après négativation des prélèvements nasopharyngés et oropharyngés ?

- <2 jours
- 2- 4 jours
- 4 - 6 jours
- 6 jours

**X. Evolution de la maladie :**

- |                                   |                              |                              |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Favorable                         | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Décès                             | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Syndrome de détresse respiratoire | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| Choc septique                     | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

Décompensation de tares	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Insuffisance hépatocellulaire	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Hépatite	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Décompensation d'hépatopathie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Pancréatite	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Hémorragie digestive	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Diarrhée chronique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Dysphagie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Epigastalgies	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Dysgueusie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Anosmie	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Complications thromboemboliques	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

27. Quelle est l'évolution des manifestations digestives après la fin de traitement ?

- Rémission complète
- Persistance des symptômes
- Complications

28. En cas de rémission, A quel délai ?

- A la fin du traitement
- < 5 jours après la fin du traitement
- 5 j- 10 jours après la fin du traitement
- >10 jours – 15 jours après la fin du traitement
- 15 jours– 21 jours après la fin du traitement
- 21 jours– 1 mois après la fin du traitement
- Autre

29. A quel délai apparaissent ces complications ?

- Dès la fin du traitement
- < 5 jours après la fin du traitement
- 5- 10 jours
- 10 jours

31. Traitement des complications digestives :

1. Traitement des hémorragies digestives :

IPP	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Somatostatine	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Octréotide	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Traitement endoscopique	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu

2. Traitement de l'ischémie mésentérique :

Céphalosporines	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Aminosides	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Quinolones	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Métronidazole	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Traitement endovasculaire	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Traitement chirurgical	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu

3. Traitement de la pancréatite :

Alimentation parentérale	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
IPP	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Antispasmodique	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Antibiotiques	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Molécules :		
Dose :		
Voie d'administration :		

4. Traitement de la cholécystite :

Céphalosporines	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Quinolones	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Métronidazoles	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Traitement laparoscopique	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu
Traitement chirurgical	<input type="checkbox"/> Reçu	<input type="checkbox"/> Non reçu



**BIBLIOGRAPHIE**



- 1. El Madkouri H.**  
COVID-19 à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech Maroc, Bases virologiques, épidémiologiques, cliniques et évolutives.  
*Thèse, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, Université Cadi Ayyad, 2021.*
- 2. El Kettani Z.**  
La maladie COVID 19 : Facteurs de risque et l'intérêt pronostic des D-dimères.  
*Thèse, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Université Mohammed V de RABAT, 2019.*
- 3. Hanenelloumi Kharrat, Mohamed Ghanem, Riadh Bouali, Héla Elloumi.**  
Manifestations digestives de la COVID-19 : Prévalence et impact pronostique.  
*LA TUNISIE MEDICALE. 2020, 98 (08) : 643-650.*
- 4. Statista.**  
COVID-19 : Faits et chiffres.  
Disponible sur  
*<https://www.statista.com/themes/6050/le-coronavirus-covid-19>. (Consulté le 20 février 2021)*
- 5. Houda Meyiz, Ihsane El Jaadi, Aicha Akjay, Ihsanemellouki.**  
COVID-19 et manifestations digestives : Mécanismes et implications au cours de l'infection. *Journal of Dental and Medical Sciences. 2021, 20(02) : 10-14.*
- 6. A. Vabret, J.Dina, E. Brison, J. Brouard, F. Freymuth.**  
Coronavirus humains.  
*Pathologie Biologie. 2008, 57, 149-160.*
- 7. Patrick Woo, Susannalau, Carol Lam, Candy Lau, Alan Tsang, John Lau, Et Al.**  
Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus.  
*J Virol. 2012; 86(7): 3995-4008.*

8. **Yixuan W, Yuyi W, Yan C, Qingsong Q.**  
Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures.  
*Journal of Medical Virology, 2020;92:568-576.*
9. **Ben Hu, Hua Guo, Peng Zhou and Zheng- Li Sh.**  
Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.  
*Nature Reviews Microbiology, 2020, 6 (19):1-14.*
10. **Pavan Kumar S, Pramod K, Kamlesh C, Nagender T, Gaurav Suresh W, Richa D, et al.**  
Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19.  
*European Journal of Pharmacology. 2020, 883:1-12.*
11. **Michel Segondy.**  
Les coronavirus humains.  
*Revue Francophone des laboratoires, 2020, 526 :32-39.*
12. **Caroline Lefevre, Émilie Przyrowski**  
Véronique Ataire Marchais.  
Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus SARS-CoV-2.  
*Actualités pharmaceutiques, 2020 ; 59(599) : 18-23,*
13. **Swapnil B. Kadam, Geetika S. Sukhramani, Pratibha Bishnoi, Anupama A. Pable, Vitthal T. Barvukar.**  
SARS CoV2, The pandemic coronavirus: Molecular and structural insights.  
*Journal of Basic Microbiology, 2021, 61: 180-202.*
14. **Paul S. Masters.**  
The Molecular Biology of Coronaviruses.  
*Advances in virus research, 2006, 66:193-292.*
15. **Mei-Yue Wang, Rong Zhao, Li-Juan Gao, Xue-Fei Gao, De-Ping Wang.**  
SARS-CoV-2: Structure, Biology, and structure-Based Therapeutics Development.  
*Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2020, 10:587269, 1-17.*

16. **Rimaushee Arya, Shwetar Kumari, Bharati Pandey, Hiral Mistry, Subhash C. Bihani, Amit Das, Vishal Prashar, et al.**  
Structural insights into SARS-CoV-2 proteins.  
*Journal of Molecular Biology*, 2021, 433:1-25.
17. **X.Deng, S.C. Baker.**  
Coronaviruses: Molecular Biology (Coronaviridae).  
*Encyclopedia of Virology*. 2021, 2 :198-207.
18. **Carmina Verdia-Baguena, Jose L. Nieta-Torres, Antonio Alcaraz, Marta L. DeDiego, Jaume Torres, Vicente M. Aguilera, et al.**  
Coronavirus E protein forms ion channels with functionally and structurally-involved membrane lipids.  
*Virology*, 2012, 432: 485-494.
19. **Yu Chen, Qianyum Liu, Deyin Guo.**  
Emerging Coronaviruses: Genome structure, replication and pathogenesis.  
*Journal of Medical Virology*, 2020, 92, 418-423.
20. **Ding Xiang Liu, To Sing Fung, Kelvin Kian, Long Chong, Aditi Shukla, Rolf Hilgenfeld,**  
Accessory proteins of SARS CoV and other Coronaviruses.  
*Antiviral Research*, 2014, 109:97-109.
21. **Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al.**  
On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2.  
*Nat Sci Rev* 2020;7(6):1012-1023.
22. **Haute autorité de santé.**  
Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2.  
*Disponible sur*  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport\\_immunite\\_au\\_cours\\_de\\_linfection\\_par\\_le\\_sars-cov-2\\_2020-11-30\\_17-25-10\\_860.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_immunite_au_cours_de_linfection_par_le_sars-cov-2_2020-11-30_17-25-10_860.pdf) (Consulté le 11 septembre 2021)

- 23. Kassimi W.**  
Vaccins anti COVID-19 et stratégie nationale de vaccination.  
*Thèse, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, Université Mohammed V de Rabat.2021.*
- 24. Ministère de la santé.**  
Epidémie du COVID-19 au Maroc.  
Disponible sur  
*Http : /www.covidmaroc.ma/. (Consulté le 02 décembre 2021)*
- 25. Hannah Ritchie, Edouard Mathieu, Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Esteban Ortiz-Ospina, et al.**  
Coronavirus Pandemic (COVID-19)  
Disponible sur  
*https://ourworldindata.org/coronavirus. (Consulté le 16 novembre 2021).*
- 26. René Migliani.**  
Situation hebdomadaire de la pandémie du COVID-19.  
Disponible sur  
*https://www.mesvaccins.net/web/news /15470-Situationhebdomadaire-de-lapandémie-de-Covid-19.(11 avril 2020).*
- 27. Centre National des Opérateurs d'urgences de santé publique.**  
Direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Bulletin épidémiologique Covid-19.  
Disponible sur  
*http:// www.covidmaroc.ma /document /situation \_Epidémie \_Covid-19. (Consulté le 06 août 2020.*
- 28. Ministère de la santé et de la protection sociale.**  
Bulletin quotidien Covid-19.  
Disponible sur  
*http://www.covidmaroc.ma /Documents /BULETTIN/ du Covid-19. (Consulté le 16 novembre 2021).*

29. **Edoardo Vespa, Nicola Pugliese, Francesca Colapietro, and Alessio Aghemo.**  
Stay (GI) Healthy: COVID-19 and Gastrointestinal Manifestations.  
*Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy 2021, 23 (2):179-189.*
30. **M. Schmulsona, M.F. Dávalos, J. Berumen,**  
Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19,  
*Revista Gastroenterología de México, 2020;85(3):282-287.*
31. **Xiaobo Yang, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu, Jia'an Xia, Hong Liu, et al.**  
Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study.  
*Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-481.*
32. **Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al.**  
Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.  
*Lancet, 2020;395(10223):507-513.*
33. **Guan W, Ni Z, Hu Y, W. Liang, C. Ou, J. He et al.**  
Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China.  
*N Engl J Med, 2020; 382(18):1708-1720.*
34. **Luo S, Zhang X, Xu H.**  
Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19).  
*Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1636-1637.*
35. **Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, et al.**  
Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes.  
*Am J Gastroenterol. 2020;115(6):916-923.*
36. **Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al.**  
Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms.  
*Gut, 2020;69(6):1002-1009.*

37. **Hajifathalian K, Krisko T, Mehta A, Kumar S, Schwartz R, Fortune B et al.**  
Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications.  
*Gastroenterology*. 2020 Sep ; 159(3) : 1137-1140.
38. **Haitao Shang, Tao Bai, Yuhua Chen, Chao Huang, Shengyan Zhang, Pengcheng Yang, et al.**  
Outcomes and implications of diarrhea in patients with SARS-CoV-2 infection.  
*Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 55:9, 1049-1056.
39. **Pengfei Sun, Xiasheng Lu, Chao Xu, Wenjuan Sun, Bo Pan.**  
Understanding of Covid-19 based on current evidence.  
*Journal of medical Virology (2020)*, 92:548-551.
40. **Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., et al.**  
Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2.  
*Cell*, 2020, 181:4, 894-904.
41. **Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang M. F, Ma J.P, et al.**  
Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province.  
*ChinMed J (Engl)*, 2020, 133(9):1025-1031.
42. **Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Xang R, Yan J, et al.**  
Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study.  
*Am J Gastroenterol*. 2020, 115(5), 766-773.
43. **Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al.**  
Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan.  
*China. JAMA*. 2020, 323(11): 1061-1069.
44. **Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al.**  
Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China.  
*Allergy*. 2020, 75(7):1730-1741

45. **Lu L, Xiayang J, Zhenling Z, Siwen H, Zhenyi Z, Zhaoxiong F, et al.**  
Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection.  
*Gut (2020), 69(6):1-5.*
46. **Shaylika Chauhan.**  
Comprehensive review of corona virus disease 2019 (COVID-19).  
*Biomedical journal 43 (2020), 334-340.*
47. **E. Ortiz-Prado, K. Simbaña-Rivera, L. Gómez- Barreno, M. Rubio-Neira, P.Guaman, Nikolaos C Kyriakidis, et al.**  
Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the  
*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2020, 98 (115094):1-31.*
48. **Song Tang, Yixin Mao, Rachael M. Jones, Qiyue Tan, John S. Jid, Na Li, et al.**  
Aerosol transmission of SARS-CoV-2, Evidence, prevention and control.  
*Environment International 2020, 144 (106039):1-10.*
49. **Eric A. Meyerowitz, Aaron Richterman, Rajesh T. Gandhi, and Paul E. Sax.**  
Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors.  
*Annals of Internal Medicine, 2021, 174(1):69-79.*
50. **Muhammad Arslan, Bin Xu, Mohamed Gamal El-Din.**  
Transmission of SARS-CoV-2 via fecal-oral and aerosols-borne routes: Environmental dynamics and implications for wastewater management in underprivileged societies.  
*Science of the Total Environment, 2020, 743 (140709):1-7.*
51. **Melika Lotfia, Michael R. Hamblin, Nima Rezaeif.**  
COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities.  
*Clin Chim Acta. 2020 Sep ;508 : 254-266.*
52. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.**  
The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China.  
*Journal chinois d'épidémiologie 2020;41(2):145-151.*

53. **Ziyi Yang, Yi Liu.**  
Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review, *American Journal of Perinatology*, 2020;37(10):1055–1060.
54. **A. Rousseau, J.-R. Fenolland, M. Labetoulle.**  
SARS-CoV-2, COVID-19 et oeil : le point sur les données publiées.  
*Journal français d'ophtalmologie (2020) 43*, 642–652.
55. **W. Joost Wiersinga, Andrew Rhodes, Allen C. Cheng, Sharon J. Peacock, Hallie C. Prescott.**  
Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019: A Review.  
*JAMA*. 2020;324(8):782–793.
56. **Richard H. Hunt, James E. East, AngellAnas, PeterMalfertheiner, Jack Satsangi, Carmelo Scarpignato, et al.**  
COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist.  
*Dig Dis 2021;39(2):119-139*.
57. **Peijie Z, Jing X, Dong Y, Yue S, Lu W, Yun F, et al.**  
COVID-19-associated gastrointestinal and liver injury: clinical features and potential mechanisms.  
*Signal Transduction and Targeted Therapy (2020) 5(256): 1–8*.
58. **Parita Patel and Neil Sengupta.**  
PPIs and Beyond: A Framework for Managing Anticoagulation-Related Gastrointestinal Bleeding in the Era of COVID-19.  
*Dig Dis Sci. 2020 ; 65(8) : 2181–2186*.
59. **Imane Jamai Amir, Zina Lebar, Ghita yahyaoui, et Mustapha Mahmoud.**  
Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique.  
*Option/Bio. 2020 ; 31(619) : 15–20*.
60. **RavinaKullar, Ankur P. Patel, and Sammy Saab.**  
Hepatic Injury in Patients with COVID-19.  
*J Clin Gastroenterol (2020), 54 (10): 841–849*.

61. **V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, Q. Richier.**  
COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.  
*La Revue de médecine interne* 2020;41(6): 375-389.
62. **Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z et al.**  
SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion.  
*Cell Mol Immunol* 2020:1-3.
63. **Tiwari M, Mishra D.**  
Investigating the genomic landscape of novel coronavirus (2019-nCoV) to identify non-synonymous mutations for use in diagnosis and drug design.  
*J Clin Virol* 2020, 128 (104441): 1-7.
64. **Fei Z, Ting Y, Ronghui D, Guohui F, Ying L, Zhibo L, et al.**  
Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.  
*Lancet*, 2020;395(10229):1054-1062.
65. **Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu et al.**  
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.  
*Lancet*, 2020, 395(10229) :1054-106.
66. **Ashutosh K, Muneeb A. F, Vikas P, Khursheed R, Ravi K. N, Pranav P, et al.**  
Relevance of SARS-CoV-2 related factors ACE2 and TMPRSS2 expressions in gastrointestinal tissue with pathogenesis of digestive symptoms, diabetes-associated mortality, and disease recurrence in COVID-19 patients.  
*Medical Hypotheses* 2020, 144 (1102712): 1-5.
67. **Shitao Rao, Alexandria Lau, Hon-Cheong So.**  
Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits, 2020;43(7):1416-1426.

68. **Ferdinando D'Amico, Daniel C. Baumgart, Silvio Danese, and Laurent Peyrin-Biroulet.**  
Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management.  
*Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020; 18(8):1663-1672.
69. **Jilei Zhang, Shari Garrett, Jun Sun.**  
Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19.  
*Genes & Diseases*, 2021 Jul; 8(4):385-400.
70. **Q Liu, R S Wang, G Q Qu, Y Y Wang, P Liu, Y Z Zhu, et al.**  
Gross examination report of a COVID-19 death autopsy.  
*J Forensic Med.* 2020; 36(1):21-23.
71. **Fei Xiao, Meiwen Tang, Xiaobin Zheng, Ye Liu, Xiaofeng Li, and Hong Shan,**  
Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2.  
*Gastroenterology* 2020 May; 158(6): 1831-1833.
72. **Saleh A Alqahtani, and Jorn M Schattenberg.**  
Liver injury in COVID-19: The current evidence.  
*United European Gastroenterology Journal*, 2020, 8(5) 509-519.
73. **Anna Bi, Ivo P, Frank B, Han M, Alberto F, Fabio F, et al.**  
Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis, *Hepatology*, 2020; 72 (5):1864-1872.
74. **Qing Ye, Bili Wang, Ting Zhang, Jian Xu, Shiqiang Shang.**  
The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19.  
*Am J Physiol Gastrointest, Liver Physiol* 2020, 319(2):245-252.
75. **Kishan P. P, Puja A. P, Rama R. V, Alexander T. Hewlett, Rohit J, Ran J, et al.**  
Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19.  
*Journal of Clinical Virology* 2020, 128 (104386): 1-5.

76. **Addajou Tarik· Rokhsi Soukaina· Mrabti Samir· Sair Asmae· Benhamdane Ahlame· Berraida Rida et al.**  
Gastrointestinal manifestations during COVID-19 virus infection: A Moroccan prospective study.  
*Arab Journal of Gastroenterology, 2021;22(4):305-309.*
77. **Yu Shi , Gang Wang , Xiao-Peng Cai , Jing-Wen Deng, Lin Zheng, et al.**  
An overview of COVID-19.  
*J Zhejiang Univ Sci B, 2020, 21(5):343-360.*
78. **Shahnaz S, Osama A, Shazia M. S, PericaD, Joseph D. F, Joseph K. L, et al.**  
AGA Institute Rapid Review of the GI and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19.  
*Gastroenterology, 2020, 159 (1):320-334.*
79. **Tao C, Di W, HuilongC, Weiming Y, DanleiY, Guang C, et al.**  
Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study.  
*BMJ, 2020, 368 (1091): 1-14.*
80. **Wenjie Yang, Qiqi Cao, Le Qin, Xiaoyang Wang, Zenghui Cheng, Ashan Pan, et al.**  
Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19):A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China.  
*Journal of Infection2020, 80 (4) 388-393.*
81. **Yuan Tian, Long Rong, WeidongNian, Yan He.**  
Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission.  
*Aliment PharmacolTher. 2020, 51(9):843-851.*
82. **Song Su,Jun Shen, Liangru Zhu, Yun Qiu, Jin-Shen He, Jin-Yu Tan, et al.**  
Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges.  
*Therapeutic Advances in Gastroenterology,2020, 13: 1756284820934626, 1-12.*

- 83. Paul L R Andrews, Weigang Cai, John A Rudd, Gareth J Sanger.**  
COVID-19, nausea, and vomiting.  
*J Gastroenterol Hepatol.* 2021, 36(3):646–656.
- 84. Tongyue Zhang, Danfei Liu, Dean Tian, Limin Xia.**  
The roles of nausea and vomiting in COVID-19: did we miss something.  
*J Microbiol Immunol Infect.* 2021, 54(4):541–546.
- 85. U Saeed, H B Sellevoll, V S Young, G Sandbaek, T Glomsaker, T Mala,**  
Covid-19 may present with acute abdominal pain  
*Br J Surg.* 2020, 107(7): 186–187.
- 86. Tracey A. Martin, David W. Wan, Kaveh Hajifathalian, SunenaTewani, Shawn L. Shah, Amit Mehta, et al.**  
Gastrointestinal Bleeding in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Matched Case–Control Study.  
*Am J Gastroenterol.* 2020, 115(10):1609–1616.
- 87. Jasbir Makker, Nikhitha Mantri, Harish K Patel, Hafsa Abbas, Ahmed Baiomi, Haozhe Sun, et al.**  
The Incidence and Mortality Impact of Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized COVID-19 Patients.  
*Clin Exp Gastroenterol.* 2021, 14 (2021) :405–411.
- 88. Aurelio M, Federico De G, Marco Vincenzo L, Roberto P, Roberto F, Sandro Ae, et al.**  
Upper gastrointestinal bleeding in COVID-19 inpatients: Incidence and management in a multicenter experience from Northern Italy.  
*Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021, 45(3):101521: 1–8.
- 89. Muge Gulenand Salim Satar.**  
Uncommon presentation of COVID-19: Gastrointestinal bleeding.  
*Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020; 44(4): 72–76.

90. **Reem J Al Argan, Safi G Alqatari, Abir H Al Said, Raed M Alsulaiman, Abdulsalam Noor, Lameyaa A Al Sheekh, et al.**  
Gastrointestinal perforation secondary to COVID-19: Case reports and literature review.  
*Medicine (Baltimore)* 2021;100(19): 1-17.
91. **Joris Paul Bulte, Nynke Postma, Menno Beukema, Bas Inberg, Drs. Abe Gerrit Stegeman, Hans van der Hoeven.**  
COVID 19 and the risk of gastro-intestinal perforation: A case series and literature review, *Journal of critical care* 2022;67:100-103.
92. **Asad Ali Kerawala, Bhagwan Das, Ahda Solangi.**  
Mesenteric ischemia in COVID-19 patients: A review of current literature.  
*World J Clin Cases* 2021 June 26; 9(18): 4700-4708.
93. **Dragos S, Laura Carina T, Geta V, Anca Pantea S, Ana Maria D, Andra I S, et al.**  
Acute Mesenteric Ischemia in COVID-19 Patients.  
*J. Clin. Med.* 2022, 11(200): 1-22.
94. **Pedram Keshavarz, Faranak Rafiee, Hadiseh Kavandi, Sogand Goudarzi, Firouzeh Heidari, Ali Gholamrezanezhad.**  
Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation.  
*Clinical Imaging*, 2021, 73:86-95.
95. **Sathish Kandasamy.**  
An unusual presentation of COVID-19: Acute pancreatitis.  
*Annals of Hepatobiliary Pancreatic Surgery*, 2020; 24(4):539-541.
96. **Beata Jabłońska, Marek Olakowski, Sławomir Mrowiec.**  
Association between acute pancreatitis and COVID-19 infection: What do we know.  
*World J Gastrointest Surg* 2021 June 27; 13(6): 548-562.
97. **Jayanta Samanta, Rohit Gupta, Mini P. Singh, Itish Patnaik, Ashok Kumar, Rakesh Kochhar.**  
Coronavirus disease 2019 and the pancreas.  
*Pancreatology*. 2020; 20(8): 1567-1575.

98. **Julia McNabb–Baltar, David X. Jin, Amit S. Grover, Walker D. Redd, Joyce C. Zhou, Kelly E. Hathorn, et al.**  
Lipase Elevation in Patients With COVID-19.  
*The American Journal of Gastroenterology*: 2020, 115(8): 1286–1288.
99. **J. Caballero, L. González, E. Cuéllar, E. Herrero, C. Algar, V. Jodra, et al.**  
Multicentre cohort study of acute cholecystitis management during the COVID-19 pandemic.  
*European Journal of Trauma and Emergency Surgery* (2021) 47(3):683–692.
100. **Giuseppe Famularo, Pier Luigi Spada.**  
COVID-19-related cholecystitis.  
*Clinics and research in Hepatology and Gastroenterology*, 2021 Mar;45(2):101635.
101. **E. Somuncu, Y. Kara, M. Celal Kızılkaya, E. Bozdağ, Z. Betül Yıldız, C. Özkan, et al.**  
Percutaneous cholecystostomy instead of laparoscopy to treat acute cholecystitis during the COVID-19 pandemic period: single center experience.  
*Turkish Journal of trauma and emergency surgery*, 2021; 27(1):89–94.
102. **Palmieri A, Palmieri AM, Hernandez LA, Canchila E.**  
Acute Acalculous Cholecystitis in a Patient with Covid – 19.  
*Adv Res GastroenteroHepatol*, 2020;16(3): 555936.
103. **Mingliang Ying, Bin Lu, Jiangfeng Pan, Guanghong Lu, Shaobin Zhou, Dingjun Wang, et al.**  
COVID-19 Investigating and Research Team, COVID-19 with acute cholecystitis: a case report, *BMC Infectious Diseases* (2020), 20 (1):437.
104. **Fuad I. Abaleka, Bisrat Nigussie, Genanew Bedanie, Amir Mohammed, Selin Galiboglu,**  
Acute Acalculous Cholecystitis Due to COVID-19, an Unusual Presentation.  
*Cureus*, 2021, 13(6):15431.
105. **Dinesh Jothimani, Radhika Venugopal, Mohammed Forhad Abedin, Ilankumaran Kaliamoorthy, Mohamed Rela.**  
COVID-19 and the liver.  
*Journal of Hepatology*, 2020;73(5):1231–1240.

- 106. Huang H, Li H, Chen S, Zhou X, Dai X, Wu J, et al.**  
Prevalence and Characteristics of Hypoxic Hepatitis in COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit: A First Retrospective Study.  
*Front. Med, 2021, 7 (607206): 1-8.*
- 107. Balaja W R, Jacob S, Hamidpour S, Amgad M.**  
COVID-19 Presenting as Acute Icteric Hepatitis.  
*Cureus, 2021, 13(7): 16359.*
- 108. Ezequiel Ridruejo, Alejandro Soza.**  
The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know.  
*Annals of Hepatology, 2020;19(4):353-358.*
- 109. Shio-Shin Jean, Ping-Ing Lee, Po-Ren Hsueh.**  
Treatment options for COVID-19: The reality and challenges.  
*Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2020, 53(3): 436-443.*
- 110. Parastoo Tarighi, Samane E ftekhari, Milad Chizari, Mahsa Sabernavaei, Davod Jafari, Parastoo Mirzabeigi.**  
A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment,  
*European Journal of Pharmacology, 2021, 895:173890.*
- 111. Stephen Varghese Samuel, Surekha Viggewarpu, Benny Paul Wilson, Kango Gopal Gopinath.**  
Acute colonic pseudo-obstruction in two patients admitted with severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 pneumonia.  
*IDCases, 2021 ;25 : e01205.*
- 112. Tokuo Fujisawa, Nobuaki Mori, Ryo Suzuki.**  
Acute colonic pseudo-obstruction with COVID-19.  
*ID Cases, 2021; 25: e01193.*
- 113. Jane Y Tong, Amanda Wong, Daniel Zhu, Judd H Fastenberg, Tristan Tham.**  
The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.  
*Otolaryngol Head Neck Surg. 2020, 163(1):3-11.*

114. **Jerome R. Lechien, Julien W. Hsieh, Tareck Ayad, Nicolas Fakhry, Stephane Hans, Carlos M. Chiesa-Estomba, Sven Saussez.**  
Gustatory dysfunctions in COVID-19  
*European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 2020, 277 (8):2397-2398.*
115. **Fengqiong Liu, Shanliang Ye, Xin Zhu, Xuesong He, Shengzhou Wang, et al**  
Gastrointestinal disturbance and effect of fecal microbiota transplantation in discharged COVID-19 patients.  
*J Med Case Rep.2021; 15 (60): 1-9.*
116. **Richard H. Hunt, James E. East, Angel Lanas, Peter Malfertheiner, Jack Satsangi, Carmelo Scarpignato, et al.**  
COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist.  
*Dig Dis.2021;39(2):119-139*
117. **Christopher K C Lai, Wilson Lam.**  
Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19.  
*BiochemBiophys Res Commun, 2021, 538:226-230.*
118. **Xue Liu, Chao Liu, Gang Liu, Wenxin Luo and Ningshao Xia.**  
COVID-19: Progress in diagnostics.  
*Therapy and vaccination, 2020; 10(17): 7821-7835.*
119. **Meral Yüce, Elif Filiztekin, Korin Gasia Ozkaya.**  
COVID-19 diagnosis A review of current methods.  
*Biosensors and Bioelectronics (2021), 172: 112752.*
120. **Humzah Jamshaid, Fatima Zahid, IntisarudDin, Alam Zeb, Han Gon Choi, Gul Majid Khan, et al.**  
Diagnostic and Treatment Strategies for COVID-19.  
*AAPS PharmSciTech, 2020, 21(222) :1-14.*

121. **Ranran Cao, Lirong Bao, Ming Pan, Cheng Zhang, Hongyu Liao, Li Liu, Yan Li and Mingyuan Li.**  
Detection of SARS-CoV-2 in fecal samples with different pretreatment methods and PCR kits.  
*BMC Microbiology* 2021, 21(1):56.
122. **Laboratoire Drouot.**  
Tests sérologiques COVID-19.  
Disponible sur  
<https://www.labodrouot.com/covid19-serologie>. (Consulté le 12 janvier 2022)
123. **Yu Jun Wong, Malcolm Tan, Qishi Zheng, James Weiquan Li, Rahul Kumar, Kwong Ming Fock, et al.**  
A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury.  
*Ann Hepatol.* 2020, 19(6): 627-634.
124. **Isabel Garrido, Rodrigo Liberal, Guilherme Macedo.**  
Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020.  
*Alimentary Pharmacology Therapeutics*, 2020 Jul;52(2):267-275.
125. **I-Cheng Lee, Teh-laHua, Yi-Hsiang Huanga.**  
Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19.  
*J Chin Med Assoc.* 2020;83(6):521-523.
126. **Jian Wu, Shu Song, Hong-Cui Cao, Lan-Juan Li.**  
Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis.  
*World J Gastroenterol.* 2020, 26(19):2286-2293.
127. **Harsh Goela, Farah Harmoucha, KawishGargc, Pooja Saraiyaa, Timothy Dalya, Ashish Kumardet al.**  
The liver in COVID-19: prevalence, patterns, predictors, and impact on outcomes of liver test abnormalities.  
*European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2020,33 (1): 274-281.

128. **Yu Jun Wong, Malcolm Tan, Qishi Zheng, James Weiquan Li, Rahul Kumar, Kwong Ming Fock, et al.**  
A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury.  
*Annals of Hepatology, 2020, 19(6):627-634.*
129. **B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, et al.**  
A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.  
*N Engl J Med 2020; 382 (19):1787-1799.*
130. **Praveen Kumar-M, Shubhra Mishra, Daya Krishna Jha, Jayendra Shukla, Arup Choudhury, RitinMohindra, et al.**  
Coronavirus disease (COVID-19) and the liver: a comprehensive systematic review and meta-analysis.  
*Hepatol Int. 2020, 14(5):711-722.*
131. **Qingxian Cai, Deliang Huang, Hong Yu, Zhibin Zhu, Zhang Xia, Yinan Su, et al.**  
COVID-19: Abnormal liver function tests.  
*Journal of Hepatology, 2020, 73(3), 566-574.*
132. **Ling Xu, Jia Liu, Mengji Lu, Dongliang Yang, Xin Zheng.**  
Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections.  
*Liver International. 2020; 40(5):998-1004.*
133. **Dongdong Yu, Qingru Du, Shengguang Yan, Xu Guang Guo, Yehao He, Guodong Zhu, et al.**  
Liver injury in COVID-19: clinical features and treatment management.  
*Virology, 2021 Jun 9 ;18(1) :121.*
134. **Alain Mina, Koen van Besien, Leonidas C. Platanias.**  
Hematological manifestations of COVID-19.  
*Leukemia & Lymphoma, 2020, 61:12, 2790-2798.*
135. **Evangelos Terpos, Ioannis Ntanasis-Stathopoulos, Ismail Elalamy, Efstathios Kastiris, Theodoros N. Sergentanis, Marianna Politou.**  
Hematological findings and complications of COVID-19.  
*Am J Hematol.2020; 95(7):834-847.*

136. **Abro B, Bhatti J M, Siddiqui.**  
A Clinical Outcome of COVID-19 Patients Presenting with Gastrointestinal Symptoms.  
*Cureus, 2021, 13(6): e15710.*
137. **Ghazal Zoghi, Seyed Hamid Moosavy, Sadegh Yavarian, Mehdi HasaniAzad, Farid Khorrami, Masoud SharegiBrojeni, et al.**  
Gastrointestinal implications in COVID-19.  
*BMC Infect Dis. 2021,21(1) : 1135.*
138. **SílviaLetícia de Oliveira Toledo, Leilismara Sousa Nogueira, Maria dasGraças Carvalho, Danyelle Romana Alves Rios, Melina de Barros Pinheiro.**  
COVID-19: Review and hematologic impact.  
*ClinicaChimicaActa (2020), 510:170-1766.*
139. **Giuseppe Lippi, Mario Plebani, Brandon Michael Henry.**  
Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019(COVID-19) infections: A meta-analysis.  
*ClinicaChimica Acta, 2020, 506:145-148.*
140. **PanyangXu, Qi Zhou, Jiancheng Xu.**  
Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients.  
*Annals of Hematology (2020), 99(6):1205-1208.*
141. **Petek E. Taneri, Sergio A. Gómez-Ochoa, Erand Llanaj, Peter F. Raguindin, Lyda Z. Rojas, Zayne M. Roa-Díaz, et al.**  
Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis.  
*European Journal of Epidemiology, 2020, 35(8):763-773.*
142. **Gaetano B, Federica Bde A, Nicola A, Marco V Lenti, Chiara B,S Merli, et al.**  
Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance.  
*Clinical and Experimental Medicine, 2021, 21(2):239-246*
143. **Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, et al.**  
Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.  
*The Lancet (2020), 395(10223):507-513.*

144. **Nurshad Ali.**  
Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19.  
*J Med Virol, 2020;92(11):2409-2411.*
145. **Preethi Ramachandran, Ifeanyichkwu Onukogub, Snigdha Ghantab, Mahesh Gajendran, Abhilash Perisettid, Hemant Goyale et al.**  
Gastrointestinal Symptoms and Outcomes in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Dig Dis 2020;38(5):373-379.*
146. **Andrea Ticinesi, Antonio Nouvenne, Beatrice Prati, Loredana Guida, Alberto Parise, Nicoletta Cerundolo, et al.**  
The Clinical Significance of Procalcitonin Elevation in Patients over 75 Years Old Admitted for COVID-19 Pneumonia.  
*Mediators Inflamm, 2021:5593806, 1-10.*
147. **Chen R, Yu Y-l, Li W, Liu Y, Lu J-x, Chen F, et al.**  
Gastrointestinal Symptoms Associated with Unfavorable Prognosis of COVID-19 Patients: A Retrospective Study.  
*Front. Med. 2020, 7:608259, 1-9.*
148. **Linlin Cheng, Haolong Li, Liubing Li, Chenxi Liu, Songxin Yan, Haizhen Chen, et al.**  
Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis, *J Clin Lab Anal. 2020; 34:23618, 1-18.*
149. **Jenifer Gómez-Pastora, Mitchell Weigand, James Kim, Xian Wu, Jacob Strayer, Andre F. Palmer.**  
Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator.  
*Clin Chim Acta. 2020, 509: 249-251.*
150. **Amin Mahsouli, Melissa Grillo, Nadia AminiSouad, Emmanuel Coche, Benoît Ghaye.**  
Imagerie thoracique de la COVID-19.  
*Louvain Med, 2020, 139, 360-367.*

151. **Devaraju Kanmaniraja, Jessica Kurian, Justin Holder, Molly Somberg Gunther, Victoria Chernyak, Kevin Hsu, et al.**  
Review of COVID-19, part 1: Abdominal manifestations in adults and multisystem inflammatory syndrome in children.  
*Clin Imaging, 2021, 80: 88-110.*
152. **R Bhayana, A Som, M D Li, D E Carey, Mark A Anderson, et al.**  
Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations.  
*Abdominal Radiology, 2020, 297(1):207-215.*
153. **Daniel T. Barkmeier, Erica B. Stein, Katherine Bojicic, Bamidele Otemuyiwa, Dharshan Vummidi, Aamer Chughtai, et al.**  
Abdominal CT in COVID-19 patients: incidence, indications and findings.  
*Abdominal Radiology, 2021; 46(3):1256-1262.*
154. **N Horvat, P V. Alves Pinto, J de A. Batista Araujo-Filho, J M.M. Magalhaes Santos, A.B.Dias, J A. Miranda, et al.**  
Abdominal gastrointestinal imaging findings on computed tomography in patients with COVID-19 and correlation with clinical outcomes.  
*European Journal of Radiology Open 2021; 8:100326.*
155. **Shlomit Goldberg-Stein, Adam Fink, Viktoriya Paroder, Mariya Kobi, Judy Yee, Victoria Chernyak.**  
Abdominopelvic CT findings in patients with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19),  
*AbdomRadiol (NY), 2020, 45(9):2613-2623.*
156. **J.-M. Gorneta, M.L. TranMinha, F. Leleub, D. Hassida.**  
Que doivent savoir les chirurgiens à propos des troubles digestifs et des anomalies paracliniques induits par le COVID 19 ?  
*Journal de Chirurgie Viscérale (2020) 157, 52-59.*
157. **Daniel Vasile Balaban, Oana Madalina Baston, Mariana Jinga.**  
Abdominal imaging in COVID-19.  
*World J Radiol 2021 July 28; 13(7): 227-232.*

158. **Mohsen Ahmed Abdelmohsen, Buthaina M. Alkandari, Vikash K. Gupta and Ahmed Adel ElBeheiry.**  
Diagnostic value of abdominal sonography in confirmed COVID-19 intensive care patients, *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* (2020), 51:198.
159. **Apoorva Gogna , Praveen Yogendra , Sally Hsueh Er Lee·Atiqah Aziz , Elizabeth Cheong , Lai Peng Chan .**  
Diagnostic Ultrasound Services During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *AJR Am J Roentgenol*, 2020;215(5):1130-1135.
160. **Pieter Sinonquel, Philip Roelandt, Ingrid Demedts, Laura Van Gerven, Christophe Vandenbriele, Alexander Wilmer, et al.**  
COVID-19 and gastrointestinal endoscopy: What should be taken into account? *Digestive Endoscopy*, 2020 Jul;32(5):723-731
161. **Vanella G, Capurso G, Burti C, Lorella Fanti, Luigi Ricciardiello, Andre Souza Lin.**  
Gastrointestinal mucosal damage in patients with COVID-19 undergoing endoscopy: an international multicentre study. *BMJ Open Gastro* 2021, 8: e000578, 1-11.
162. **Vishwajit Deshmukh, Rohini Motwani, Ashutosh Kumar, Chiman Kumari, Khursheed Raza.**  
Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *Journal of clinical pathology*, 2021, 74(2):76-83.
163. **Enrik John T Aguila, Ian Homer Y Cua , Joy Arabelle C Fontanilla, Vince Lenard M Yabut, Marion Frances P Causing.**  
Gastrointestinal Manifestations of COVID-19: Impact on Nutrition Practices. *Nutrition in Clinical Practice*, 2020; 35(5):800-805.
164. **Chia Siang Kowand, Syed Shahzad Hasan.**  
The use of antimotility drugs in COVID-19 associated diarrhea. *J Infect*. 2021 Feb; 82(2):19.
165. **Adriane E.C. Antunesa, Gabriel Vinderolab, Douglas Xavier-Santosa, Katia Sivieri,**  
Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. *Food Research International*, 2020 Oct; 136: 109577.

166. **John G. Bartlett.**  
Antibiotic-Associated Diarrhea  
*N Engl J Med, 2002 Jan 31;346(5):334-339*
167. **Enrik John T. Aguila, Ian Homer Y. Cua.**  
Repurposed GI Drugs in the Treatment of COVID-19.  
*Dig Dis Sci. 2020;65(8):2452-2453.*
168. **Christopher V Almario, William D Chey, Brennan M R Spiegel.**  
Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors.  
*American Journal of Gastroenterology 2020;115(10):1707-1715.*
169. **Seung Won Lee, Eun Kyo Ha, Abdullah ÖzgürYeniova, Sung Yong Moon, So Young Kim, Hyun Yong Koh et al.**  
Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matchin.  
*Gut, 2021;70(1):76-84.*
170. **Enrik John T Aguila, Ian Homer Y Cua, Nikko Theodore V Raymundo.**  
The Dilemma in the Management of Gastrointestinal Bleeding During the COVID-19 Pandemic.  
*Gastroenterology, 2021 Apr;160(5):1889-1890.*
171. **Hemant Goyal, Sonali Sachdeva, Abhilash Perisetti, Rupinder Mann, Saurabh Chandan, Sumant Inamdar et al.**  
Management of gastrointestinal bleeding during COVID-19: less is more.  
*Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021;33(9):1230-1232.*
172. **R Contreras-Omaña, JAlfaro-Reynoso· C Cruz-Chávez, A Velarde-Ruiz Velasco, D I Flores-Ramírez et al.**  
The Progetto Nazionale EmorragiaDigestiva system vs. the Rockall score as mortality predictors in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A multicenter prospective study.  
*Rev GastroenterolMex, 2017;82(2):123-128.*

- 173. Bong Eun Lee.**  
Risk Stratification for Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding.  
*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res (2018), 18(4), 225-230.*
- 174. Rui-Xu Yang, Rui-Dan Zheng, Jian-Gao Fan.**  
Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19.  
*World J Gastroenterol, 26(32): 4753-4762.*
- 175. Antonio Vitiello, Raffaele La Porta, Vilma D'Aiuto, Francesco Ferrara**  
The risks of liver injury in COVID-19 patients and pharmacological management to reduce or prevent the damage induced.  
*EgyptianLiver Journal 2021, 11(11) :1-6.*
- 176. Gong Feng, Kenneth I. Zheng, Qin-Qin Yan, Rafael S. Rios, Giovanni Targher, Christopher D. Byrne, et al.**  
COVID-19 and liver dysfunction: Current insights and emergent therapeutic strategies.  
*J Clin TranslHepatol 2020;8(1):18-24.*
- 177. Dina Zakaria Mohamed, Mai El-Sayed Ghoneim, Sally El-Sayed Abu-Risha, Ramy Ahmed Abdelsalam, Mohamed Abdelhalem Farag.**  
Gastrointestinal and hepatic diseases during the COVID-19 pandemic: Manifestations, mechanism and management.  
*World J Gastroenterol 2021 July 28; 27(28): 4504-4535.*
- 178. Grace Lai-Hung Wong, Vincent Wai-Sun Wong, Alex Thompson, Jidong Jia, Jinlin Hou, Cosmas Rinaldi Adithya Lesmana, et al.**  
Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement.  
*Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020; 5(8):776-787.*
- 179. TarunSahu, Arundhati Mehta, Yashwant Kumar Ratre, Akriti Jaiswal, Naveen Kumar Vishvakarma, et al.**  
Current understanding of the impact of COVID-19 on gastrointestinal disease: Challenges and openings.  
*World J Gastroenterol 2021; 27(6): 449-469.*

180. **Samy Zaky, Mohamed Alborai, Mohamed El Badry, Mohamed A. Metwally, Ahmed Abdelaziz, Yasser Fouad, et al.**  
Management of liver disease patients in different clinical situations during COVID-19 pandemic.  
*Egyptian Liver Journal, 2021, 11(1): 21.*
181. **N A Kennedy, G-Rhys Jones, C A Lamb, R Appleby, I Arnott, R Mark Beattie, et al.**  
British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic.  
*Gut, 2020, 69(6) :984-990.*
182. **Ming Han Cha, Miguel Regueiro, Dalbir S Sandhu.**  
Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review.  
*World Journal of Gastroenterology, 2020;26(19):2323-2332.*
183. **David Tougerona, Pierre Michel, Astrid Lièvec, Michel Ducreux, Sébastien Gaujoux, Boris Guiuf, et al.**  
Management of digestive cancers during the COVID-19 second wave: A French intergroup point of view.  
*Digestive Liver Disease, 2021;53(3):306-308.*
184. **Suyog Patel, Charmy Parikh, Deepak Verma, Ramaswamy Sundararajan, Upasana Agrawal, Niharika Bheemisetty, et al.**  
Bowel ischemia in COVID-19: A systematic review.  
NT J Clin Pract. 2021, 75(12):14930.
185. **Saurabh Kataria, Aftab Sharif, Asad Ur Rehman, Zahoor Ahmed, Abdul Hanan.**  
COVID-19 Induced Acute Pancreatitis: A Case Report and Literature Review.  
*Cureus.2020; 12(7): 9169.*
186. **Vishal Gupta.**  
COVID-19 and Acute Pancreatitis: What Do Surgeons Need to Know.  
*Indian Journal of Surgery, 2020, 82(3):301-304.*

- 187. F Cesare Campanile, M Podda, A Arezzo, E Botteri, ASartori, MGuerrieri, E Cassinotti, et al.**  
Acute cholecystitis during COVID-19 pandemic: a multisocietary position statement.  
*World Journal of Emergency and Surgery, 2020;15(1):38.*
- 188. Dandan Tian, Qing Ye.**  
Hepatic complications of COVID-19 and its treatment.  
*J Med Virol, 2020; 92(10):1818-1824.*
- 189. Stephen Varghese Samuel, SurekhaViggeswarpu, Benny Paul Wilson, KangoGopalGopinath.**  
Acute colonic pseudo-obstruction in two patients admitted with severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 pneumonia.  
*IDCases, 2021, 25:01205.*
- 190. P. Cathébras, J. Goutte, B. Gramont, M. Killian.**  
«COVID long»: une opportunité pour approcher la complexité des syndromes fonctionnels post-infectieux.  
*La Revue de médecine interne, 2021 Jul ; 42(7) : 492-497.*

# قسم الطبيب

بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَقْسَمُ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بَادِلَةً وَسَعِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ

وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ

الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهِ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

## الأعراض الهضمية للكوفيد 19

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/05/17

من طرف

**السيدة رنيا موقفي**

المزادة في 25 يناير 1996 بأكادير

**طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي باكادي**

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

### الكلمات الأساسية :

كوفيد 19- سارس كوف 2 - هضمية - تشخيص - علاج - وقاية

### اللجنة

الرئيسة	السيدة	خ. كراتي
		أستاذة في طب أمراض الجهاز الهضمي
المشرفة	السيدة	ص. أوباها
		أستاذة في علم وظائف الأعضاء
الحكام	السيدة	ن. الطاسي
		أستاذة في طب الأمراض التعفنفة
	السيد	ت. أبو الحسن
		أستاذ في طب التخدير والإنعاش