

PLAN

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 7 |
| MATERIELS ET METHODES | 9 |
| I. TYPE ET POPULATION D'ETUDE | 10 |
| II. CRITERES D'INCLUSION | 10 |
| III. CRITERES D'EXCLUSION..... | 10 |
| IV. RECUEIL DE L'INFORMATION | 10 |
| V. ANALYSE STATISTIQUE..... | 10 |
| RESULTATS | 15 |
| I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE..... | 16 |
| II. SYMPTOMATOLOGIE DIGESTIVE..... | 17 |
| III. SYMPTOMATOLOGIE EXTRA DIGESTIVES | 18 |
| IV. BILAN BIOLOGIQUE | 22 |
| A. NFS | 22 |
| B. BILAN HEPATIQUE | 23 |
| V. PROTOCOLE THERAPEUTIQUE | 24 |
| VI. EVOLUTION ET GUERISON | 24 |
| DISCUSSION | 26 |
| I. GENERALITES SUR SARS-COV2 | 27 |
| A. HISTORIQUE | 27 |
| B. VIROLOGIE | 29 |
| C. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES..... | 32 |
| D. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION PAR COVID 19 | 35 |
| II. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE..... | 38 |
| A. AGE et SEXE | 1 |
| B. GROUPAGE..... | |
| III. LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES AU COURS DE L'INFECTION COVID19 :.... | 40 |
| A. Mécanisme..... | 40 |

| | |
|---|----|
| B. MANIFESTATIONS GASTRO ENTEROLOGIQUES | 42 |
| C. MANIFESTATIONS HEPATIQUES | 44 |
| D. MANIFESTATIONS PANCREATIQUES | 44 |
| CONCLUSION | 46 |
| RESUME | 48 |
| REFERENCES/BIBLIOGRAPHIE{CITATION}..... | 52 |

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : répartition des cas selon les tranches d'âge

Figure 2 : répartition des patients selon les antécédents

Figure 3 : répartition des cas selon leurs groupages ABO

Figure 4 : la prévalence du phénotype Rh D chez la population étudiée

Figure 5 : répartition des patients selon les manifestations digestives

Figure 6 : prévalence de l'association entre les symptômes digestifs et extra digestifs

Figure 7 : répartition des patients selon les anomalies d'hémogramme

Figure 8 : prévalence des anomalies du bilan hépatique

Figure 9 : particule du CORONAVIRUS en microscopie électronique

Figure 10 : structure du SARS-COV 2. (A) : illustration du virion SARS-COV2 créé aux Centers for Disease and Prevention. (B) Représentation schématique de la structure du SARS-COV2 . (C) une image au microscope électronique d'une fine section de SARS COV 2

Figure 11 : (A) structure de la particule, du virion et (B) de l'organisation génomique du SARS COV 2

Figure 12 : les étapes de réplication du SARS-COV 2

Figure 13 : Phylogénie et émergence des coronavirus

Figure 14 : Tableau comparatif des données épidémiologiques des différentes séries

Figure 15 : Tableau comparatif des types de groupage (ABO et Rh) des différentes séries

Figure 16 : Tableau comparatif des symptômes digestifs des différentes séries

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ADAM17 : Domaine 17 de la désintégrine et la métalloprotéase
- ALAT : Alanine aminotransférase AngII : Angiotensine 2 AngII-AT1R : AngII-angiotensin receptor type 1
- ARA : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ARDS : Acute Respiratory Distress Syndrome
- ARN : Acide Ribo Nucléique
- ARNm : Acide Ribo Nucléique messenger
- AT1 : Angiotensine 1
- ATB : Arbre trachéobronchique CatB/L : catB/L-alanine-DL-glutamate épimérase
- CD14 : Cluster de Différenciation 14
- CD16 : Cluster de Différenciation 16 CoV : Coronavirus
- Covid-19 : Maladie du coronavirus 2019
- CRP : Protéine C réactive CT-SCAN : Tomodensitométrie
- ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control ER : Réticulum endoplasmique
- ERGIC : Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment
- GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
- gp130 : Glycoprotéine 130
- ICTV : Comité International de Taxonomie des Virus
- IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- IFN γ : Interferon gamma

| | |
|----------------|--|
| IL-6 AMP | : Interleukine-6 amplifier |
| IL-6 | : Interleukine-6 |
| IL-8 | : Interleukine-8 |
| LBA | : Lavage bronchoalvéolaire |
| MCP-1 | : Monocyte Chemoattractant Protein-1 |
| MERS-CoV | : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient |
| mIL-6R | : Membrane-bound IL-6 receptor |
| NF- κ B | : Nuclear Factor-kappa B |
| NSP | : Protéine non structurale OMS : Organisation mondiale de la santé |
| ORF | : Open Reading Frame |
| PPRs | : Pattern Recognition Receptors |
| RBM | : Receptor Binding Motif |
| RDB | : Receptor Binding Domain |
| RdRp | : ARN polymérase ARN-dépendante |
| RT-PCR | : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction |
| SARS-CoV | : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviru |

INTRODUCTION

A. INTRODUCTION :

L'épidémie liée au virus SARS-CoV-2 propagée à partir de la province du Hubei, en Chine et devenue une véritable pandémie mondiale. Les symptômes courants de cette maladie sont la fièvre, la toux, la fatigue, l'essoufflement et la perte d'odeur et de goût. S'exprimant souvent par des symptômes bénins, ces symptômes évoluent parfois vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë secondairement à la tempête de cytokines.

Les symptômes digestifs à type de diarrhée, vomissements et douleurs abdominales, se distribuent de façon variable entre les séries mais pourraient concerner **entre 15 et 30 %** de patients symptomatiques pouvant dérouter le diagnostic s'ils précèdent les symptômes respiratoires. Ces symptômes seraient corrélés à l'excrétion dans les selles du virus et expliqueraient la possible contamination oro-fécale. La gestion des effets secondaires digestifs des médicaments est également primordiale pour l'observance thérapeutique et la clearance du virus mais ce n'est pas l'intérêt de notre étude.

L'objectif de notre étude est de décrire les manifestations digestives au cours de l'infection par SARS-CoV-2 à savoir les atteintes gastro-entérologiques, hépatiques, pancréatiques.

MATERIELS ET METHODES

I. Type et population d'étude :

Le présent travail consiste en une étude prospective descriptive monocentrique des différents cas de Covid 19 positifs confirmés par la rt PCR, pris en charge au sein d'un hôpital de campagne à Fès durant la période s'étalant du 3 Mai 2020 au 09 Juin 2020.

II. Critère d'inclusion :

Rt PCR positif chez les cas contacts et les cas symptomatique durant la période étalée du 3 Mai 2020 au 09 Juin 2020.

III. Critère d'exclusion :

RT PCR trouvé négatif malgré la présence des manifestations cliniques.

IV. Recueil de l'information :

Il a été réalisé à partir des fiches d'exploitation (annexe1). Les données recueillies étaient :

- Les caractéristiques socio démographiques : âge, sexe, groupage
- Les éléments cliniques : symptômes.
- Les données para cliniques : NFS, bilan hépatique, bilan inflammatoire...

V. Analyse statistique :

On a fait une étude descriptive de toutes les variables (âge, sexe, groupage, symptômes,). Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart type et les variables qualitatives ont été décrits en termes de pourcentages.

Le codage et le traitement des données ont été faits sur Excel.

FICHE D'EXPLOITATION :

Identité :

A. Nom et prénom :

B. Age :

C. Sexe : H F

D. Adresse :

E. Origine :

F. Date et motif d'hospitalisation :

Antécédents

- Médicaux :

– Diabète :

– HTA :

– Asthme :

– BPCO :

– cardiopathie :

– autre pathologie chronique :

- chirurgicaux :

- toxiques et médicamenteux :

• notion de contact : Oui Non

Manifestations cliniques :

- **Forme symptomatique :** Oui Non
- **toux :** Oui Non
- **dyspnée :** Oui Non
- **douleur thoracique :** Oui Non
- **fièvre :** Oui Non
- **anosmie :** Oui Non
- **agueusie :** Oui Non
- **diarrhée :** Oui Non
- **nausée :** Oui Non
- **vomissement :** Oui Non
- **douleurs abdominales :** Oui Non
- **Céphalée :** Oui Non
- **D respiratoire :** Oui Non
- **D hémodynamique :** Oui Non
- **Autres :**
- **délai en jour avant admission :**

Bilan biologique de l'admission :

• **NFS :**

Hb :..... GB :..... PNN :..... Lymphocyte :.....
plaquettes :..... Monocytes :..... Eosinophile :.....

• **Bilan Inflammatoire :**

LDH :..... ASAT : ALAT : Bilirubine T :
..... Bilirubine D :

CRP : D-dimères : Troponine :

Test Rapide réalisé :

- Oui Non
- Résultats :

Evolution de la maladie :

[Empty box for evolution of the disease]

Protocole utilisé+traitement adjuvant :

[Empty box for protocol and adjuvant treatment]

Efficacité :

Clinique :

- délai de d'amélioration complète des signes cliniques en jour :
- délai d'apyrexie en jour :
- délai d'indépendance en oxygène en jour :

- Biologique :

- délai de négatification de la CRP en jour :
- délai de normalisation des Lymphocytes :

RESULTATS

Notre étude a porté sur 102 cas confirmés SARS-COV 2, par rt PCR positif, ayant bénéficié d'une prise en charge au sein d'un hôpital de campagne à Fès, entre Mai 2020 et Juin 2020.

I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

A. AGE

L'âge moyen était de 36,05 ans, avec des extrêmes allant de 24 ans à 54 ans , et un écart type de 7.07 ans.

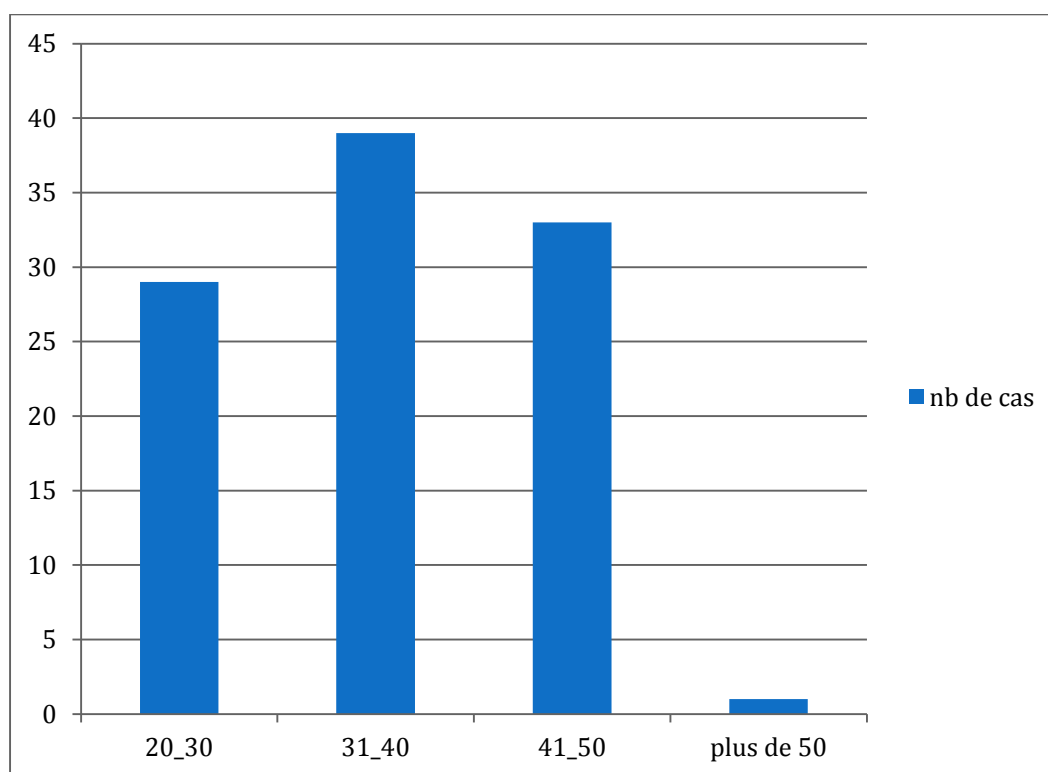


Figure 1 : Répartition des cas selon les tranches d'âge

B. LE SEXE :

Notre population d'étude était exclusivement masculine.

II. ANTÉCÉDANTS :

Parmi 102 patients, 78 cas n'avaient aucun antécédent particulier, le tabagisme a été retrouvé chez 10 patients, des antécédents de diabète, HTA, dépression et asthme ont été retrouvés chez un seul patient pour chacun.

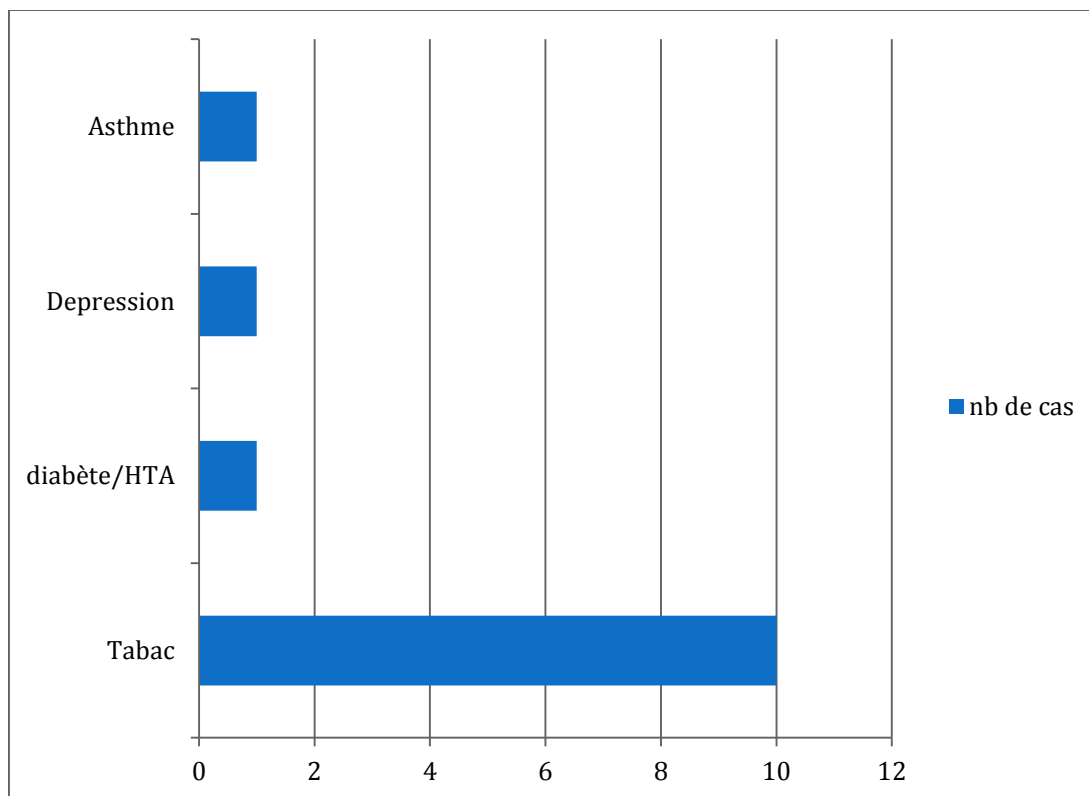


Figure 2 : répartition des patients selon les antécédents

III. GROUPAGE

A. PRÉVALENCE DU SYSTÈME ABO :

Dans notre population le groupe O était le plus retrouvé, il représentait 45% de la population.

Notre série avait démontré que le groupe sanguin A prenait la deuxième position après le groupe O avec une prévalence de 35%.

Dans notre étude, 13 patients avaient le groupe B soit 13%.

Dans notre série, le groupe AB représentait juste 7%

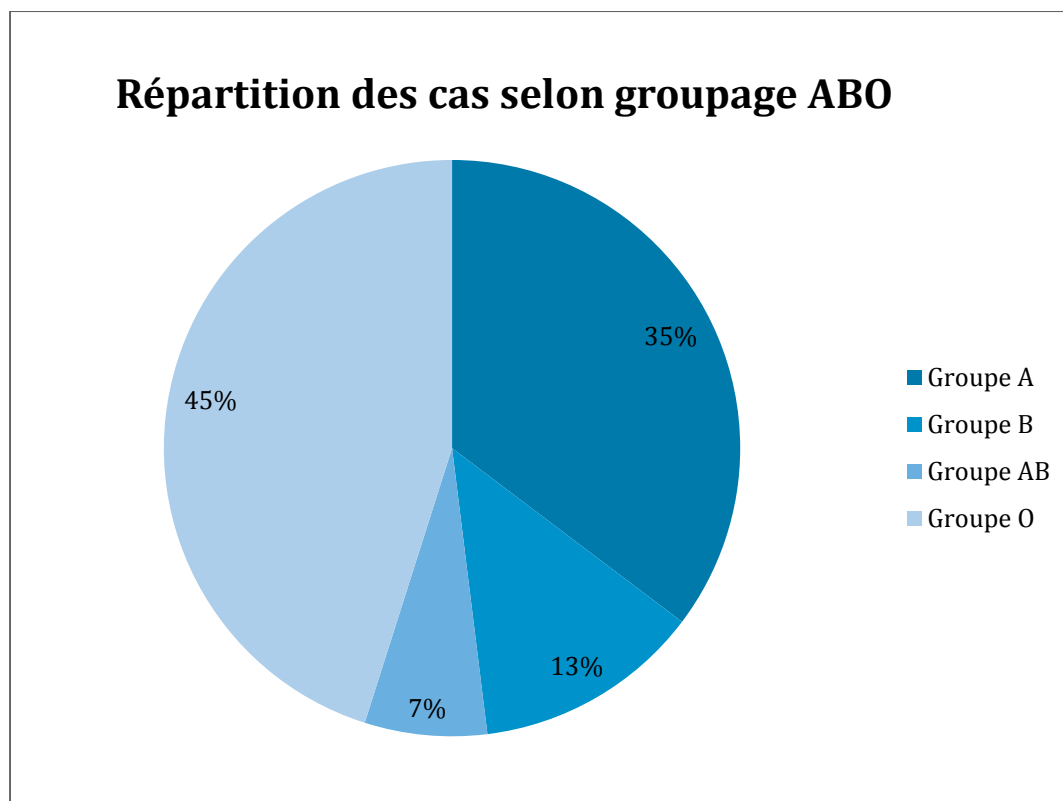


Figure 3 : Répartition des cas selon leurs groupages ABO

B. PRÉVALENCE DU SYSTÈME RHD :

Dans notre étude les patients Rh D positif étaient prédominants avec une prévalence de 98%, alors que les patients Rh D négatif ne représentent que 2% de la population étudiée.

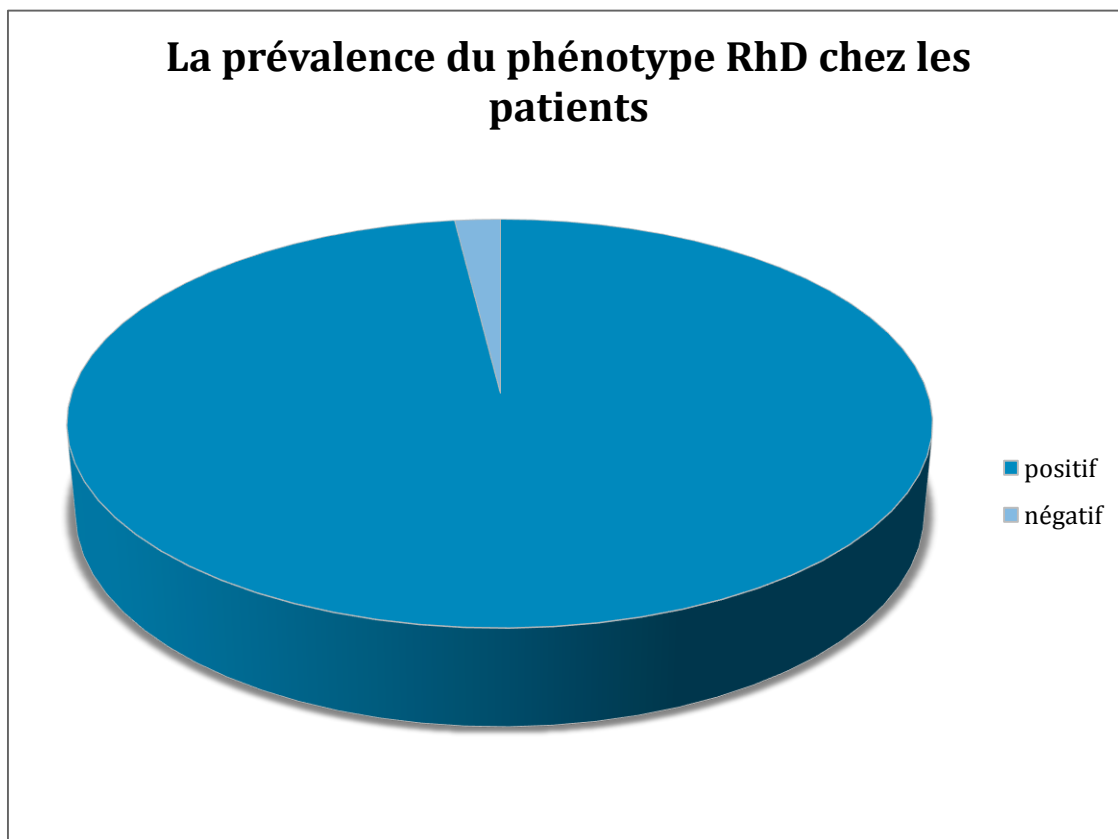


Figure 4 : La prévalence du phénotype Rh D chez la population étudiée

IV. LA SYMPTOMATOLOGIE DIGESTIVE:

On note que dans la population étudiée, 13 % des cas étaient asymptomatique et étaient confirmés positifs dans le cadre d'un dépistage des contacts d'un cas indexé positif.

48 des cas étudiés (soit 47%) avaient des manifestations digestives à l'admission, les diarrhées étaient le symptôme digestif le plus fréquent (57%), l'agueusie (13 cas soit 13%) en deuxième position, et les ballonnements (2cas) avec les douleurs abdominaux (un seul cas).

Néanmoins, 31 cas (30%) présentaient des signes extra-digestifs associés, tandis que 17 cas (17%) la symptomatologie digestive était leur seul motif de consultation.

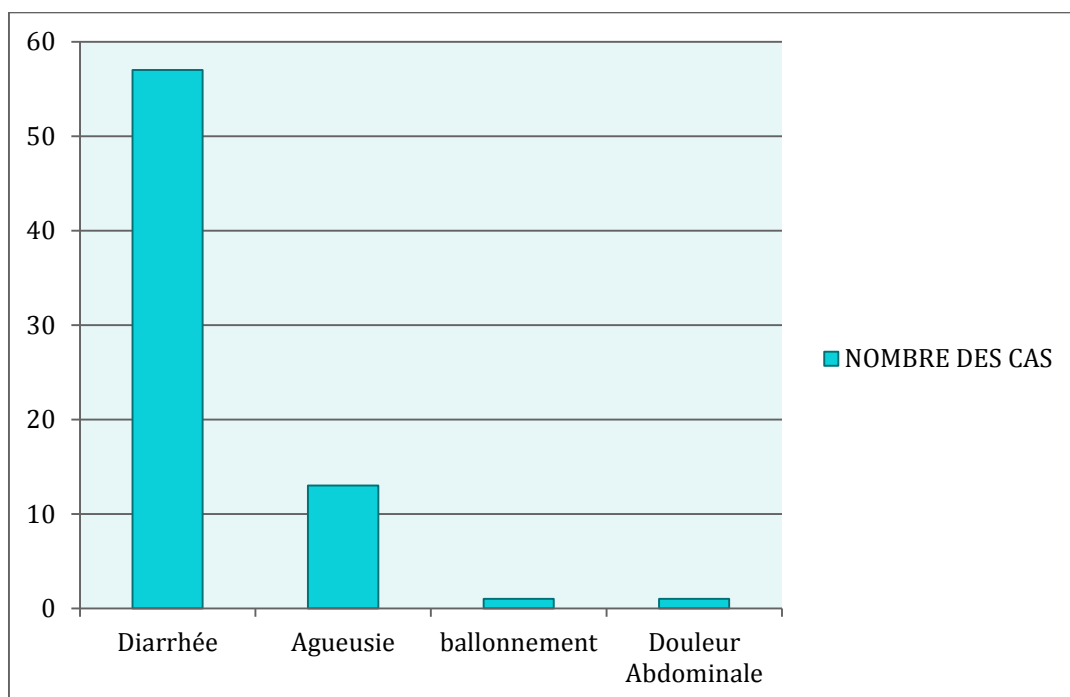


Figure 5 : Répartition des patients selon les manifestations digestives

V. SYMPTOMATOLOGIE EXTRA DIGESTIVE:

Hors des symptômes digestifs, certains patients ont déclarés avoir d'autres manifestations extra- digestifs surtout respiratoires citant notamment : la toux, la perte d'odorat ou anosmie, l'oppression thoracique, les céphalées, vertiges, l'asthénie et les myalgies.

Ces symptômes étaient répartis selon leur association à des signes digestifs ou pas (Figure) :

17cas (soit17%) avaient des signes extra digestifs seuls avec ou sans fièvre.

Chez 34 cas (34%) les symptômes extra digestifs étaient associés à des signes digestifs.

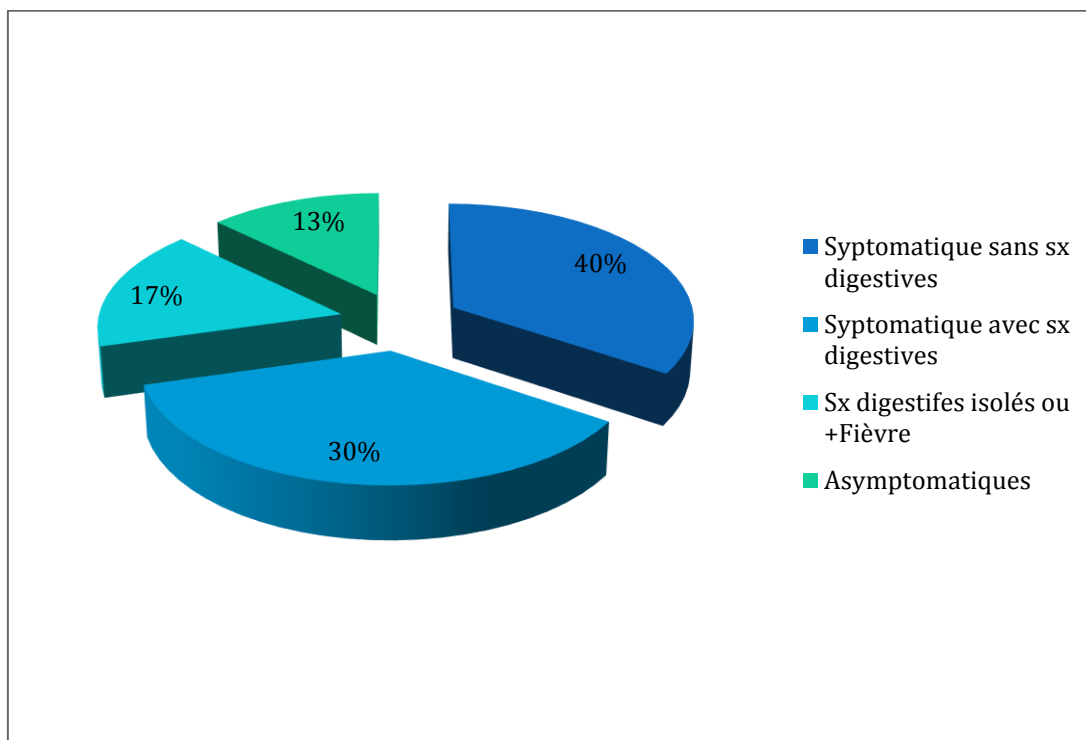


Figure 6 : Prévalence de l'association entre les symptômes digestifs et extra digestifs

VI. BILAN BIOLOGIQUE :

A noter que : 79 cas (77,5%) avaient des bilans sans anomalies notées.

A. NFS :

Les anomalies les plus retrouvés sont :

- ❖ La thrombopénie chez 6 cas (5%)
- ❖ La lymphopénie chez 5 cas (4%)
- ❖ La leucocytose chez 3 cas (2,91%)
- ❖ L'augmentation du taux des monocytes chez un cas (1%)
- ❖ La Thrombocytose chez un cas (1%)
- ❖ La lymphocytose chez un cas (1%)

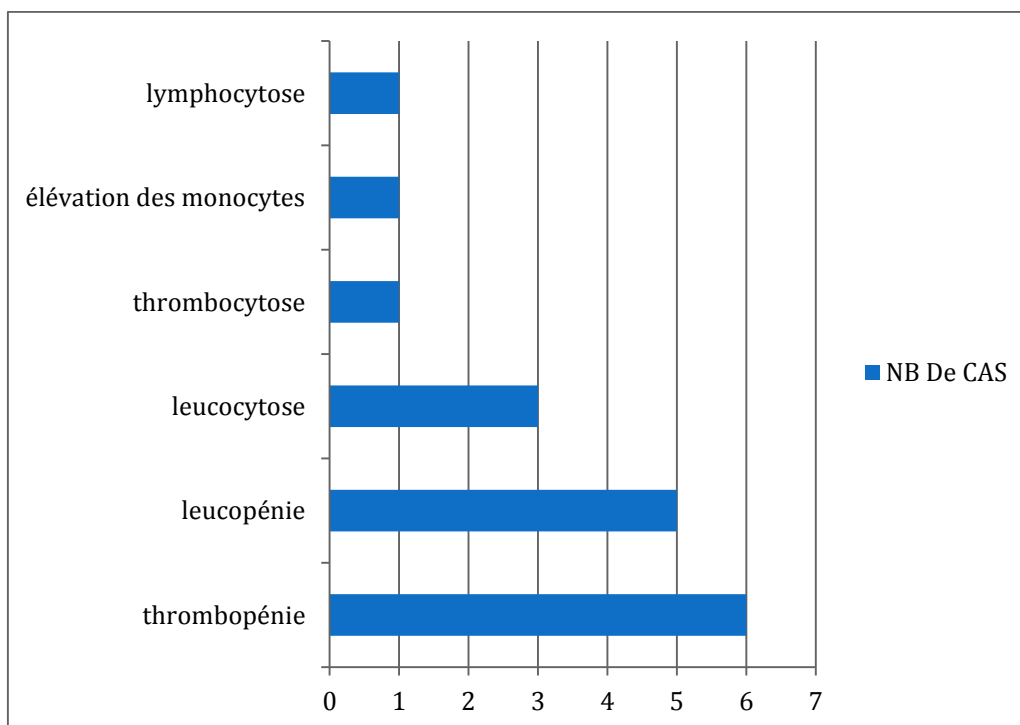


Figure 7 : Répartition des patients selon les anomalies d'hémogramme

B. Bilan hépatobiliaire :

On a noté :

- ❖ Une élévation modérée ne dépassant pas deux fois la normale du taux des ASAT chez 2 cas, et du taux des ALAT chez 1 cas
- ❖ Une élévation du gamma glutamyl transférase est retrouvée chez un cas (1%)
- ❖ Une élévation de la bilirubine totale a été retrouvée chez 4 cas (4%)

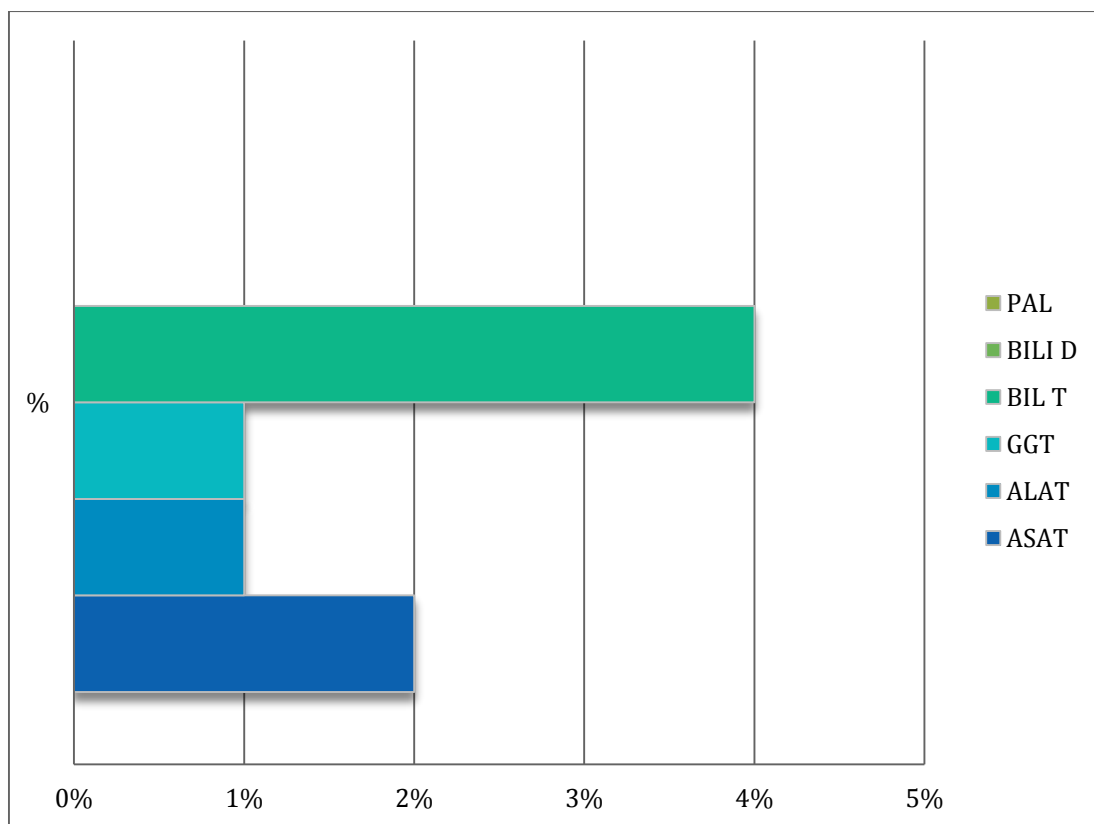


Figure 8 : Prévalence des anomalies du bilan hépatique

VII. Protocole Thérapeutique :

Un bilan pré-thérapeutique, comportant notamment un ECG, doit être fait au préalable pour éliminer toute contre-indication au traitement.

- Les cas asymptomatiques sont mis sous traitement pendant une durée de 7 jours, avec un isolement d'une durée totale de 10 jours ;
- Les cas symptomatiques sont mis sous traitement et isolés pendant une durée de 10 jours. La durée de traitement peut être prolongée de 5 jours.
- Le traitement chez l'adulte comporte :
 1. Sulfate d'hydroxy-chloroquine : 200 mg 3 fois/j; pendant 7 jours pour les patients asymptomatiques et 10 jours chez les symptomatiques bénins.
 2. Azithromycine : 500 mg à J1, puis 250 mg/jour de J2 à J7 ;
 3. Vitamines C : 1 à 2 g par jour pendant 7 jours.
 4. Vitamine D : une dose de charge de vitamine D dès le diagnostic de Covid-19,
 5. Sulfate de Zinc : 25 mg 1 cp/ jour pendant 7 jours.
 6. Anticoagulants à dose préventive.

VIII. Evolution et Guérison :

En ce qui concerne les cas asymptomatiques, la guérison doit être constatée par un médecin et ne peut être évoquée qu'à l'issue de 7 jours de traitement sans l'apparition du moindre symptôme évocateur de la maladie.

Quant aux cas asymptomatiques, la guérison ne peut être évoquée qu'à l'issue de 10 jours de traitement avec absence de tout signe clinique et une apyrexie de 3 jours consécutif.

Ainsi, en ce qui concerne notre série, l'évolution était favorable pour tous les cas.

Selon la déclaration d'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :La RT-PCR est également utilisée comme critère de guérison .

En effet, et d'après le circulaire N38 du 20 Mai 2020, est considéré guéri, tout cas confirmé de Covid-19, qui présente à l'issue de la période de traitement de 10 jours, les 3 critères suivants :

- Amélioration nette du tableau clinique avec une apyrexie pendant 3 jours consécutifs (en dehors d'une prise d'antipyrétiques).
- Normalisation du bilan biologique.
- Un test moléculaire de contrôle négatif pour leSARS-CoV-2, réalisé à J9.

Pour nos cas la négativation du PCR était constaté dans le J6+/-1 chez les cas asymptomatiques, tandis que les cas symptomatiques n'ont pas été déclarés guéris qu'après le 9^{ème} jour et leur PCR était négative à J9-J11.

DISCUSSION

I. Généralités sur SARS-COV2 :

A. Historique

Le genre « coronavirus » a été créé en 1967 et a regroupé à partir de critères essentiellement morphologiques des virus animaux connus depuis les années 1930 (virus de la bronchite infectieuse ou IBV, virus de l'hépatite murine ou MHV, virus de la gastroentérite porcine ou TGEV) et des virus alors récemment identifiés chez l'homme (souches B814, 229E, OC43, OC48, 692) . [1] [2]

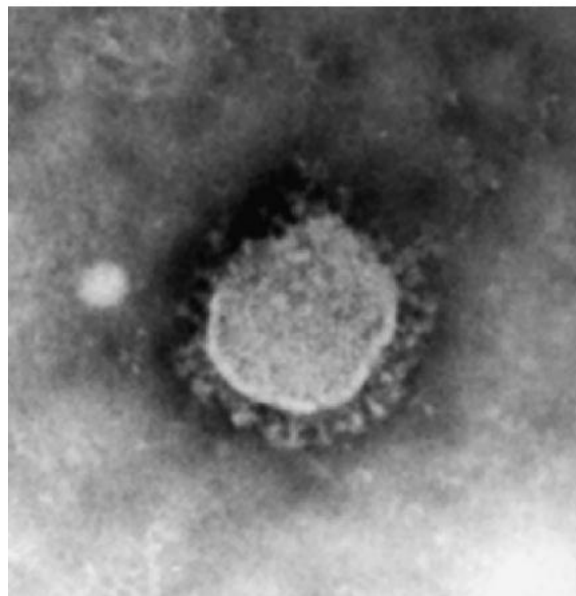


Figure 9: Particule du CORONAVIRUS en microscopie électronique[1]

Le terme « coronavirus » évoque l'aspect en couronne des virions en microscopie électronique (Fig. 9).

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 répllication, mais ils diffèrent dans leur morphologie, la structure de leur capsid, et la taille de leur génome, qui va de 13 000 nucléotides pour les *ARTERIVIRUS* à 31 000 nucléotides pour les *CORONAVIRUS*. 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 [3].

La famille des coronavirus est responsable d'infections respiratoires chez les mammifères et les oiseaux. Il s'agit de virus à ARN, regroupés en quatre sous-familles : *Alphacoronavirus*, *Betacorona*, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus*. Chez l'homme, quatre sont responsables de pathologies bénignes chez les patients immunocompétents (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HKU1) [4]. Deux sont responsables de pathologies sévères et potentiellement mortelles : le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV, identifiés respectivement en 2003 et 2012 [5][6].

Le SARS-CoV-1 avait provoqué la mort de 774 personnes en 2002-2003 après avoir infecté 8096 personnes, essentiellement en Chine dans la province de Guangdong et à Hong Kong. Le taux de létalité était estimé à 9,6 %.

Le MERS-CoV a été responsable en 2012 d'une épidémie localisée au Moyen-Orient. Le taux de létalité était de 38 %. En 2015, une seconde épidémie, en Corée du Sud avait fait 36 morts sur 186 cas confirmés [7].

L'origine de ces deux virus était zoonotique : le SARS-CoV-1 avait probablement été transmis à l'homme à partir de la civette, du raton laveur ou du furet et le MERS-CoV à partir du dromadaire [8]. L'hôte naturel était dans les deux cas la chauve-souris [9].

En décembre 2019, l'apparition de plusieurs cas de pneumopathies d'origine inconnue dans la province de Hubei en Chine a conduit à l'identification, en janvier 2020, d'un nouveau coronavirus [10], appelé SARS-CoV-2 par le groupe de travail Coronavirus du Comité international de taxonomie des virus [11].

Il s'agit d'un Betacoronavirus probablement transmis à l'homme par le pangolin[12]. La transmission interhumaine a entraîné la propagation du virus vers la Thaïlande puis vers d'autres pays, causant une pandémie aujourd'hui[13]. Le SARS-CoV-2 provoque une maladie respiratoire parfois sévère, nommée « COVID-19 » par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)[14]

B. VIROLOGIE :

1) Structure du virus:

Virus sphérique, enveloppé de 60–220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur, la glycoprotéine Spike (S) (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique) (figure1) , l'enveloppe, la membrane et la nucléocapside elle-même, icosaédrique à symétrie cubique. Cette dernière contient une molécule de génome viral : de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif (29 881 paires de bases)[15] .

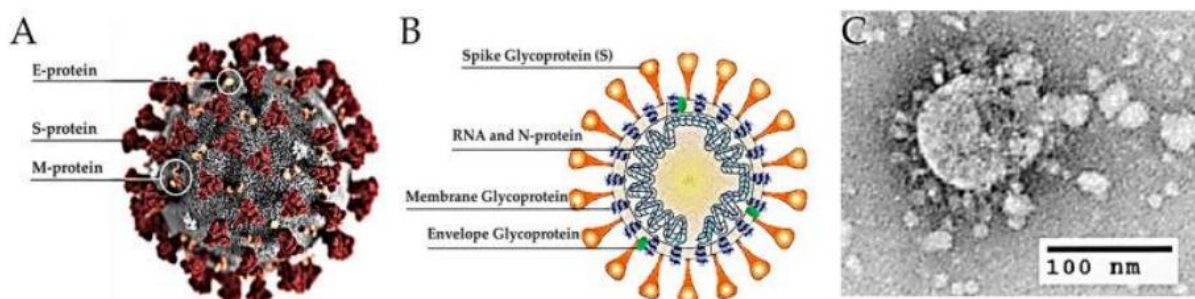


Figure 10 :Structure du SRAS-CoV-2. (A) Illustration du virion SARS-CoV-2 créé aux Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (B) Représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2. (C) Une image au microscope électronique d'une fine section de SRAS.[16]

2) **Génome :**

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte.

L'étude de Wu et al. a montré une similitude génomique et phylogénétique avec le Sars-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S [17]. Zhang et al. ont analysé le génotype de différents patients atteints du Covid-19 et ils ont constaté des modifications rares et spontanées du génome viral [18]. L'étude de Tang et al. a analysé 103 génomes de patients infectés par le Covid-19 et a permis d'identifier deux souches de Sar-CoV-2 : la souche L et la souche S. La souche L est plus agressive et contagieuse [19].

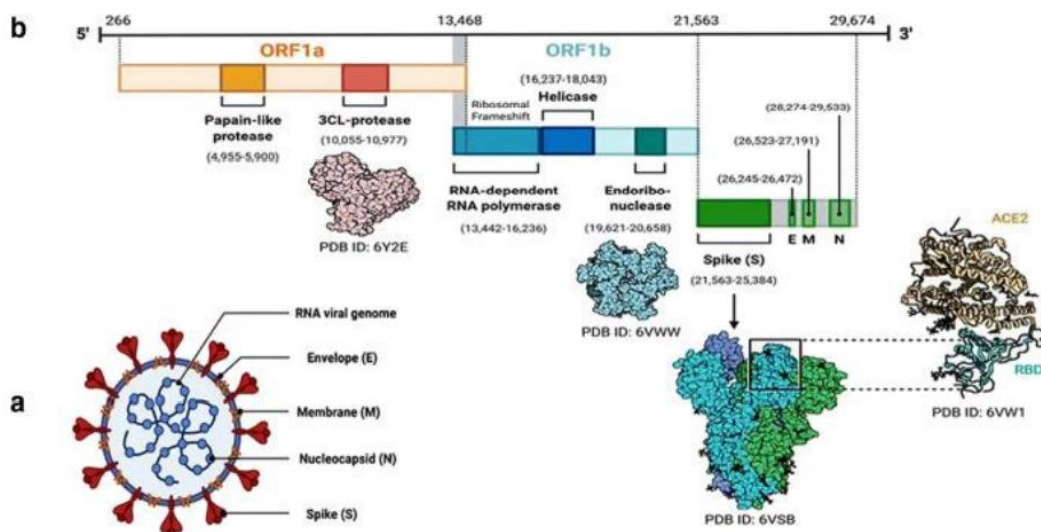


Figure 11 : (A) Structure de la particule, du virion et (B) de l'organisation génomique du SRAS-CoV-2 [17]

3) La réplication et pathogénèse

Le cycle de multiplication de Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus. Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2 (Angiotensin-converting enzyme), récepteur cellulaire de l'hôte. En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptad repeat 1 (HR1) [20] et HR2 [21]. Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du génome, la synthèse des protéines. Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. Formation de bourgeons, les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées.

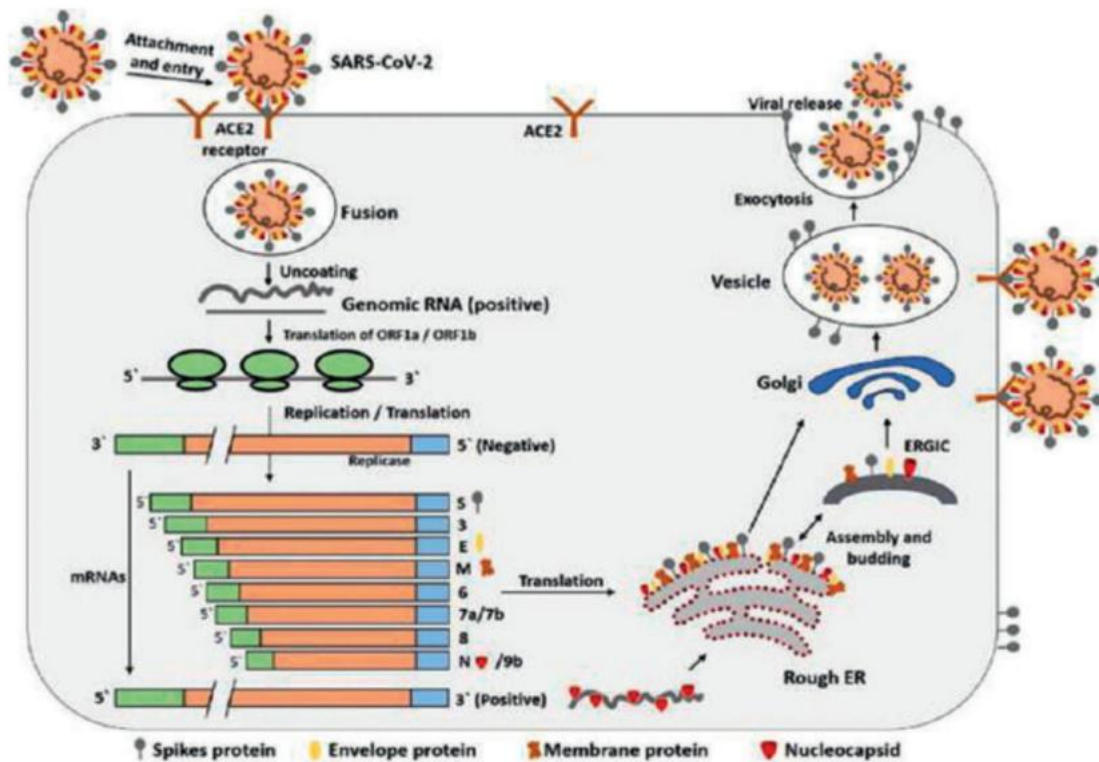


Figure 12 : les étapes de réplication du SARS COV 2[22]

C. Données Epidémiologiques :

1. Contagiosité :

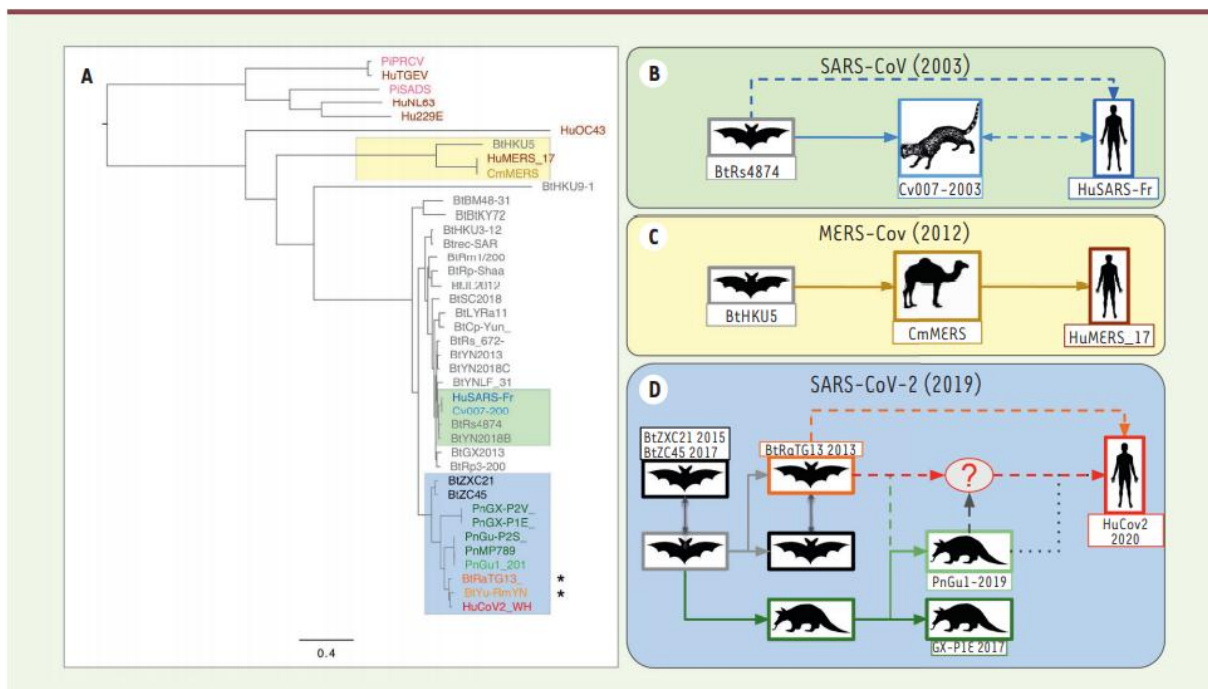
Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre le virus. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Il faut dire que le confinement réduit sensiblement ce fameux indice. Des études supposent que le risque de contamination est plus important les premiers jours d'apparition des signes cliniques et pourrait persister plus de trois semaines [23].

2. Réservoir

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Cependant, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement

nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV [24] [25] (Figure 13)

Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie)[26] [27].



3. Transmission

Initialement, on pensait que ce virus est transmis de l'animal à l'homme, puisque plus de la moitié des sujets atteints avaient fréquenté le marché de fruits de mer, cependant les jours suivants ont permis d'écarter cette hypothèse.

Actuellement, il est admis que la **transmission interhumaine est la principale voie de transmission**[29] . Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation de

gouttelettes/sécrétions d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées. Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés[30] [31].

Par ailleurs, l'isolement d'ARN viral dans le sang et les selles a évoqué la possibilité d'une contamination sanguine ou oro-fécale qui n'a toutefois pas été démontrée à ce jour[32].

4. Durée d'incubation :

Dans l'étude de Guan et al. portant sur 1099 patients vus rétrospectivement, la durée médiane d'incubation, définie comme l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des symptômes, était estimée à 4 jours (IQR 2-7) [33].

Dans l'étude de Qun et al., elle était estimée à 5,2 jours (4,1-7) et pour 95 % des patients, les symptômes apparaissaient dans les 12,5 jours suivant le contage [34].

Enfin, dans une autre étude reprenant 181 cas d'infection à SARS-CoV-2, la durée médiane d'incubation était estimée à 5,1 jours et 97,5 % des patients développaient des symptômes dans les 11,5 jours suivant le contage[35].

5. Propriétés physico-chimiques :

Le coronavirus a une forme ronde ou ovalaire avec un diamètre de 60~100nm.

La connaissance des propriétés physico-chimiques provient des études sur le SARS-CoV1 et MERS-CoV. Ainsi, il est inactivé par les rayons ultra-violetts ou par une température à 56 °C pendant 30 min, il est très sensible aux désinfectants tels que l'éther, éthanol 75°, chlore, acide peracétique et le chloroforme [36].

D. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION PAR COVID 19:

1. Mécanismes d'invasion du SARS-CoV-2 des cellules de l'hôte

Actuellement, les patients Covid-19 sont la source principale du SARS-CoV 2, ainsi les patients sévères sont les plus contagieux. Ceux asymptomatiques ou en période d'incubation sont des sources potentielles du virus [37].

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance, mais la persistance dans l'air n'a pas été prouvée de façon formelle, bien que le virus puisse survivre au moins 3 heures après aérosolisation expérimentale et plusieurs jours sur des surfaces inertes [38]. L'ARN viral a également été détecté dans les selles et le sang des patients infectés[39]. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles, il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco orale significative.

Pour sa pénétration, la protéine S du SARS- CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2, un métallo protéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1, pour entrer dans la cellule hôte[40]. 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[41].

L'infection d'une cellule cible par le SARS-CoV-2 se déroule en 6 étapes [42] : attachement, pénétration, décapsidation, réplication, encapsidation et libération (Figure 12).

La réplication virale primaire s'effectue dans la muqueuse des voies aériennes supérieures puis dans les voies aériennes inférieures et **la muqueuse intestinale**, donnant naissance à une virémie modérée.

Certains patients demeurent asymptomatiques à ce stade, d'autres développeront une infection de gravité variable. Les récepteurs ACE2 étant exprimés dans de nombreuses cellules, de nombreux organes peuvent être touchés : muqueuse nasale, bronches, poumon, cœur, reins, **œsophage, estomac, intestins**, peau, vessie et même les testicules.

2. Mécanismes de réponse de l'hôte

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale. L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger reconnus par différents récepteurs (PRRs ou Pattern Recognition Receptors) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4).

Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B) [43]. Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG ou interferon-stimulated genes) [44].

La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale et permet notamment d'inhiber la réplication virale [45], de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées [46].

L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF- α , IL-1, IL-6, chimiokines).

Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable .Une réaction cytokinique excessive peut survenir réalisant un "orage cytokinique", réalisant une inflammation très importante responsable d'une destruction muqueuse en particulier respiratoire, pouvant aboutir au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et au décès [47].

Trois facteurs principaux concourent à cet excès d'inflammation : la réplication virale rapide avec destruction cellulaire, le blocage des récepteurs ACE2 par le virus (augmentation de la perméabilité vasculaire) et l'amplification virale induite par les anticorps : antibody dependant enhancement (ADE). Ce dernier phénomène est présent dans de nombreuses infections virales. Les anticorps permettent au virus de se répliquer plus rapidement et plus largement dans les organes et amplifient l'inflammation dans le même temps[48].

II. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

A. AGE et SEXE

Les études menées à Wuhan ont montré que la majorité des patients atteints de Covid-19 sont des hommes adultes, leurs moyennes d'âge étaient de 55,5 ans, 49 ans et 56 ans [49] [50] . Les sujets âgés ne représentaient que 10,1 %, 14,6 % et 15,1 % des malades [51] [52]. L'atteinte des enfants est moins fréquente et moins grave, néanmoins des auteurs ont décrit l'atteinte des nourrissons moins d'un mois [53] [54].

En ce qui concerne notre série : la totalité des patients était masculine vu le caractère militaire de l'échantillon, ainsi l'âge moyen retrouvé est de 36,04 et la tranche d'âge la plus touchée était entre 31 ans et 40 ans.

Figure 14 : Tableau comparatif des données épidémiologiques des différentes séries

| | Nombre de patients n= | l'âge moyen | la tranche d'âge la plus touchée | Proportion des deux sexes :F=féminin M=masculin |
|---|--------------------------|---------------------|----------------------------------|--|
| Joseph Donamou et al.[55] Guinée | 6044 | 59 ans +/- 14ans | 41_58 ans | M=79% F=21% |
| Matthew J cumming et al[56] New York | 257 | 62 ans | 51_72ans | M=67% F=33% |
| Sayma chaibi et al [73] | 281 | 60 ans | 46_73 ans | M=53% F=47% |
| Notre série | 102 | 36 ans | 31_40ans | M=100% F=0% |

B. GROUPE :

Certaines études suggèrent qu'il y a une relation entre les groupes sanguins ABO et le risque d'atteinte Covid 19 , et même les mécanismes de cette relation restent méconnus , la majorité des séries a démontré que les sujets ayant le groupe A ont un risque plus élevé d'être Covid 19 positif et que le groupe O a le risque le plus faible .

Cela ne contredit pas notre étude même si le groupe O était le plus dominant dans notre étude car les sujets de notre série étaient tous atteints donc on ne peut pas conclure une relation entre le groupage et l'atteinte par Covid 19

Figure 15 : tableau comparatif des types de groupage (ABO et Rh) des différentes séries

| | Groupe A | Groupe B | Groupe AB | Groupe O | Rh + VS Rh - |
|--|----------|----------|-----------|----------|------------------------|
| Zhao J et al.[57] wuhan N= 3694 | 32,2% | 24 ,9% | 9,1% | 33 ,8% | 95 ,4% vs 4,6% |
| Goker H et al.[58] | 57% | 10,8% | 7,5% | 24 ,8% | 86,% vs 14% |
| Sanae Moqran et al.⁵⁹ | 39,67% | 13,22% | 5,79% | 41,32% | 93.39% VS 6 .61% |
| Notre série | 35% | 13% | 7% | 45% | 98% vs 2% |

III. LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES AU COURS DE L'INFECTION

COVID19 :

A. Mécanisme

Le virus SARS-CoV-2 appartient à la famille du SARS CoV (Epidémie 2003) et MERS-CoV (Epidémie 2012), tous responsables d'un SDRA. Ainsi, La maladie se manifeste cliniquement par la fièvre et les symptômes respiratoires essentiellement. On a initialement décrit de multiples symptômes gastro-intestinaux. [60] [61]

Dans une étude récemment posté (le 28 avril 2021) Mark Donowitz et al[62] suggèrent que la diarrhée induite par le virus de COVID 19 est inflammatoire et calcium dépendante.

L'étude citée a été basée sur deux expériences en temps réel : la première consiste à exposer des cellules entérocytaires (du duodénum et du jéjunum) directement au virus vivant de covid 19 tandis que dans la deuxième on a utilisé des particules pseudo virales (VLP) et qui contient les mêmes gènes et protéines responsables de l'infection COVID 19.

➤ D' Après ces études on a constaté qu'une exposition aigue et brève des entérocytes au virus Covid 19 :

Une forte concentration d'ARNv a été détectée dans les lysats cellulaires et dans les supports basolatéral jusqu'à 5 jours après exposition.

Deux jours après l'exposition virale, les mesures de concentration des médiateurs inflammatoires on a trouvé que les concentrations d'IL-6, d'IL-8 ont significativement augmenté dans les milieux tandis que les taux d'ARNm de l'ACE2, de l'NHE3 et de l'ARD ont été réduits, mais il n'y a pas eu de changement dans l'ARNm du CFTR (un gène qui code pour une protéine qui prend le même nom et responsable des chaines d'anions)

Les études virales en direct ont été imitées par certaines études avec exposition aux particules pseudo virales pendant 48H : VLPs avec Spike D614G.

Ces particules ont été liées à la surface apicale des cellules entéroïdes ; cela a entraîné une diminution des taux d'ARNm de l'ECA2, du NHE3, du DRA et du CFTR ; sans modification de la sécrétion active d'anions.

Le prétraitement des entérocytes par IL6 ET IL 8 entraîne par contre une sécrétion active d'anions. cette sécrétion est inhibée par des canaux calcium dépendantes CaCC , et pas par des inhibiteurs spécifiques du CFTR ce qui provoquent une inhibition de l'absorption du NaCl expliquant ainsi une diarrhée causée par Covid 19.

Ce tropisme digestif est lié à la similarité de 79 % entre le SARS-CoV-2 avec la famille SARS-CoV quant au récepteur ACE 2. Ce récepteur est présent sur les membranes cellulaires principalement des pneumocytes mais aussi d'autres cellules de l'organisme y compris **les cellules épithéliales gastro-intestinales, hépatocytes, cholangiocytes et cellules pancréatiques** [63] [64] .

L'ARN du SARS-CoV-2 a été identifié dans des échantillons de sang mais aussi de selles des patients atteints de Covid-19, même après élimination du virus des voies aériennes supérieures. Cela suggère que le virus peut infecter activement et se répliquer dans le tractus gastro-intestinal, **soupçonnant ainsi le risque de la transmission oro-fécale** du virus et l'intérêt dans ce cas de la prévention de la transmission oro-fécale pour le contrôle de la propagation de la maladie[65] [66].

B. Manifestations Gastro entérologiques :

Les différentes publications des séries chinoises et européennes suggèrent que le SARS-CoV-2 est responsable d'une symptomatologie digestive très polymorphe **précédant parfois l'apparition des symptômes respiratoires**. Dans la cohorte de 552 hôpitaux chinois regroupant 1099 patients, les auteurs ont observé des nausées ou vomissements dans 5 % des cas et une diarrhée dans 3,8 % des cas [67] [68] [69]. Les études européennes plus récentes montrent des fréquences plus élevées de la diarrhée autours de 10 à 30 %.

De plus, l'excrétion du virus dans les selles a été démontrée par plusieurs études par PCR et semble se prolonger au-delà de la guérison clinique, ce qui permet d'expliquer la possible transmission oro-fécale du virus [70] [71]. Il a été noté que : La diarrhée est souvent liquidienne sans glaires ni sang dépassant rarement 3-4 selles par jours, souvent associée à des nausées et coliques abdominales avec parfois un retentissement chez les sujets fragilisés à type d'insuffisance rénale et hypokaliémie Une anorexie est plus fréquente chez les sujets plus âgés et en cas de maladie sévère[72] . Les douleurs abdominales sont à type de colique ou crampe abdominale accompagnant généralement la diarrhée et présents chez 10 à 25 % des patients [73]

Figure 16 : tableau comparatif des symptômes digestifs des différentes séries

| Etude | Diarrhées | Vomissement | Nausées | douleurs abdominaux | Ballonnement | Ageusie | Anorexie | N= |
|-------------------------|-----------|-------------|---------|---------------------|--------------|---------|----------|------|
| Timothé et al.[74] | 48% | 16,30% | 45,50% | 34,50% | 0% | 0% | 0% | 114 |
| Lei Pan et al.[75] | 34% | 3,90% | 0% | 1,90% | 0% | 0% | 78,64% | 204 |
| shihua lio et al.[76] | 37% | 65% | 73% | 25% | 0% | 0% | 98% | 1141 |
| Wang et al.[77] | 10.10% | 3,6% | 10,1% | 0% | 0% | 0% | 39,9% | 138 |
| Klopfenstein et al [78] | 48% | 34,5% | 45 ,5% | 34,5% | 0% | 0% | 0% | 114 |
| Guan et al.[79] | 3,8% | 5% | 5% | 0% | 0% | 0% | 0% | 1099 |
| Notre série | 47% | 1% | 0% | 2% | 1% | 13% | 0% | 103 |

C. Manifestations Hépatiques :

La majorité des atteintes rapportées dans la Covid-19 sont à type de perturbations des tests hépatiques sans expression clinique. Ces perturbations hépatiques sont plus sévères en cas de maladie respiratoire sévère, de comorbidités ou de poly-médication[80] .

Il a été reporté dans l'étude de Jothimani D et al : Une prévalence entre 14 et 53 % avec perturbations des ASAT et ALAT plus que la bilirubine, avec souvent une élévation modérée ne dépassant pas 5 fois la normale et est transitoire[81]

De même que l'étude de Sayma Chtaibi et al[82] qui était menée en France montrant une élévation du taux d'ASAT et ALAT chez 24,3% et 12,8% des patients respectivement.

Des rares cas de formes aiguës avec cytolysse majeure soit par toxicité directe du virus : Le SARS-CoV-2 pouvant se lier aux cholangiocytes et aux hépatocytes via le récepteur ACE 2, soit d'origine immunologique, soit hépatite hypoxique, comme elle peut être médicamenteuse [83] [84]

En ce qui concerne notre étude, vu que la totalité des patients est jeune , et ils ont des bons conditions physiques , moins de comorbidités et leur atteinte étaient très bénignes avec une évolution 100% favorable : les bilans hépatiques étaient quasi totalement normaux et l'élévation des ASAT, ALAT, GGT, BILI T dans certains cas étaient à moins de 2 fois la normales et transitoires.

D. Manifestations Pancréatiques :

Très peu d'études ont évalué ce risque. Une étude sur 52 patients infectés par le SARS-CoV-2 dans un hôpital chinois sur une période de 5 semaines a suivi les enzymes pancréatiques. Une élévation de l'amylase (> 90 U/l) ou de la lipase (> 70 U/l) était observée chez 9 (17 %) malades[85][86]. Cependant, il reste difficile d'avoir

plus de renseignements concernant la présentation tomodensitométrique ou évolutive. De plus en plus de cas isolés d'authentique pancréatite aigue sont rapportés en général chez des patients obèses. L'élévation des enzymes pancréatiques était souvent associée à une maladie respiratoire plus sévère.

Dans notre cas on n'a pas réalisé des bilans pancréatiques systématiques du fait de l'absence d'indication.

CONCLUSION

L'épidémie liée au virus SARS-CoV-2 propagée à partir de la province du Hubei, en Chine et devenue une véritable pandémie mondiale, touche actuellement plus de 11 millions d'habitants dans 188 pays et territoires et entraînant plus de 500.000 décès dans le monde. Les symptômes courants de cette maladie sont la fièvre, la toux, la fatigue, l'essoufflement et la perte d'odeur et de goût. S'exprimant souvent par des symptômes bénins, ces symptômes évoluent parfois vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë secondairement à la tempête de cytokines.

Les symptômes digestifs à type de diarrhée, vomissements et douleurs abdominales, se distribuent de façon variable entre les séries mais pourraient concerner entre 15 et 50 % de patients symptomatiques pouvant dérouter le diagnostic s'ils précèdent les symptômes respiratoires. Ces symptômes seraient corrélés à l'excrétion dans les selles du virus et expliqueraient la possible contamination oro-fécale. La gestion des effets secondaires digestifs des médicaments est également primordiale pour l'observance thérapeutique et la clearance du virus.

D'après les résultats de notre étude et les autres séries des différents pays : on constate que les symptômes digestifs sont très fréquentes qu'à initialement rapporté, surtout les signes gastro entérologiques dont la diarrhée est le maître symptôme qui apparaît chez plus de la moitié des patients confirmés positif ; l'étude menée par Mark Dowitz et al explique bien le mécanisme de diarrhée lié à l'infection par Covid 19.

Néanmoins , les anomalies du bilan hépatique et pancréatique sont moins rapportés et sont plus suggérés chez les patients à risque d'infection sévère notamment les sujets ayant des comorbidités lourds , ce qui explique nos résultats vu que les patients de notre série sont majoritairement des jeunes adultes militaires sans comorbidités importantes .

RESUME

Resume

Actuellement l'épidémie du SARS COV 2 reconnaît plusieurs vagues et plusieurs variantes du virus lui-même. Tandis que les premières études décrivent des symptômes respiratoires comme les signes les plus redoutables et fréquentes, il semble que l'atteinte digestive est très fréquente qu'à initialement reporté et peut même précéder l'atteinte respiratoire et être isolés. Le mécanisme du tropisme digestif du SARS COV2 reste un sujet de débat et de discussion

L'objectif de notre étude est de déterminer la fréquence des anomalies digestifs notamment gastro entérologiques, hépatiques et pancréatiques

Méthodes : il s'agit d'une étude prospective descriptive monocentrique qui s'est déroulée sur une période de 5 semaines allant du 03 Mai 2020 au 09 juin 2020 dans un hôpital de campagne installé à la ville de Fès. Nous avons inclus dans notre étude tout patient chez qui le test à la recherche du SARS-CoV2 par rt-PCR était positif.

Résultats : Nous avons recruté 102 patients, tous de sexe masculin. L'âge moyen était de 36,05 ans avec des extrêmes allant de 24 ans à 54 ans. La diarrhée était le premier symptôme digestif, retrouvé chez 57 patients soit dans 57% des cas. Les anomalies du bilan hépatique ont été retrouvées chez 7 patients.

Abstract

Currently the SARS COV 2 epidemic recognizes several waves and several variants of the virus itself. While early studies describe respiratory symptoms as the most dreaded and frequent signs, it seems that digestive involvement is very frequent than initially reported and may even precede respiratory involvement and be isolated. The mechanism of the digestive tropism of SARS COV2 remains a subject of debate and discussion

The objective of our study is to determine the frequency of digestive abnormalities, particularly gastroenterological, hepatic and pancreatic.

Methods: This is a prospective descriptive monocentric study that took place over a period of 5 weeks from May 3, 2020 to June 9, 2020 in a field hospital in the city of Fez. We included in our study any patient who tested positive for SARS-CoV2 by rt-PCR.

Results: We recruited 102 patients, all male. The mean age was 36.05 years with extremes ranging from 24 to 54 years. Diarrhea was the main digestive symptom, found in 57 patients, i.e. in 57% of cases. Abnormal liver function tests were found in 7 patients.

ملخص :

في الوقت الحالي

يعرف وباء **SAS COV 2** العديد من الموجات و العديد من أشكال مختلفة من الفيروس نفسه .وفي حين أن الدراسات الأولى تصف أعراض الجهاز التنفسي باعتبارها أكثر العلامات جسامة وتواترا يبدو أن إصابة الجهاز الهضمي شائعة جدا مقارنة بما ورد في الأبحاث الأولية بل وربما قبل إصابة الجهاز التنفسي وقد تكون معزولة .ولا تزال آلية إصابة الجهاز الهضمي في إطار الإصابة بكوفيد 19 موضوعا للمناقشة .

والهدف من دراستنا هو تحديد مدى انتشار حالات الخلل الهضمي بما في ذلك أمراض الجهاز الهضمي والكبد والبنكرياس الأساليب :وقد أجريت هذه الدراسة على أساس تطلعي أحادي المصدر على مدى خمسة أسابيع من 30 أيار/مايو 02020 إلى 90 حزيران/يونيه 02022 في مستشفى ميداني في مدينة فاس .لقد ادرجنا في بحثنا جميع الأشخاص المؤكد اصابتهم بفيروس كورونا عن طريق اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل للنسخ العكسي النتائج :قمنا بتجنيد 102 مريض ، كلهم ذكور . وكان متوسط العمر 36 ، 05سنة مع مستويات قصوى تتراوح بين 24 و 54 سنة .الإسهال كان العرض الأكثر شيوعا وقد عثر عليه بين 57 مريض أو 57 في المائة من الحالات وقد عثر على اختلالات في تحاليل الكبد لدى 7مرضى.

REFERENCES

[1] Huang Y, Lau SK, Woo PC, Yuen KY.

CoVDB: a comprehensive database for comparative analysis of coronavirus genes and genomes. *Nucleic Acids Res* 2007;1362–4962. Electronic.

[2] McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM.

Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1967;57(4):933–40

[3] Cavanagh D.

Nidovirales: a new order comprising Coronaviridae and Arteriviridae. *Arch Virol* 1997;142(3):629–33.

[4] Cui J, Li F, Shi Z-L.

Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181–92.

[5] Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al.

A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1953–66.

[6] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation

of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367(19):1814–20.

[7] Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF.

MERS, SARS, and Ebola: The role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe* 2015;18(4):398–401

[8] Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, et al.

Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med* 2014;370(26):2499–505.

[9] Cui J, Li F, Shi Z-L.

Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*
2019;17:181-92

[10] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.

A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*
2020;382(8): 727-33.

[11] Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin D-Y, Li S, Liu S-L, et al.

SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet*
2020;395(10228):949-50.

[12] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al.

Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199-207.

[13] Okada P, Buathong R, Phuygun S, Thanadachakul T, Parnmen S, Wongboot W, et

al. Early transmission patterns of coronavirus disease 2019 (COVID19) in travellers from Wuhan to Thailand, January 2020. *Euro Surveill*
2020;25(8):2000097

[14] Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports.

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/situation-reports> Consulté le 29 mars 2020.

[15] Jia HP, Look DC, Shi L et al.

ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*.
2005;79(23):14614-21.

[16] BOUZIDI, B. (2020). Enquête de la séro prévalence Covid 19 chez les donneurs de sang dans la région Marrakech-Safi.

[17] Wu F, Zhao S, Yu B et al.

A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*

[18] Zhang L, Shen FM, Chen F, Lin Z.

Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus. *Clin Infect Dis*.

2020;ciaa112.

[19] Tang X, Wu C, Li X et al.

On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*.

2020;nwaa0

[20] Xia S, Zhu Y, Liu M et al.

Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol*. 2020:1-3.

[21] Yu F, Du L, Ojcius DM et al.

Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus

responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes*

Infect 2020;22(2):74-9.

[22] Muhammad Adnan Shereen, Suliman Khan, Abeer Kazmi, et al.

COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human

coronaviruses, *Journal of Advanced Research*, Volume 24, 2020, Pages 91-98, ISSN

2090-1232, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>.

[23] Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D et al.

Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case

series. *Lancet Infect Dis*. 2020; S1473309920302000.

[24] Wit E et al.

SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*.

2016;14:523-34.

Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol.* 2020;30:1346-51.

[26]Zhang T et al.

Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol.* 2020;30:1346-51.

[27] Lam TT-Y et al.

Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020: Mar 26. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0.

[28] Erwan Sallard, José Halloy, Didier Casane et al.

Med Sci (Paris), 36 8-9 (2020) 783-796

DOI: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020123>

[29] Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D et al.

Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020; S1473309920302000

[30] Chen H, Guo J, Wang C et al.

Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet.* 2020;395(10226): 809-15

[31]Tephanie H R, Sarah H W. What are the risks of Covid-19 infection in pregnant women?. *The Lancet.*2020;395(10226):760-2.

[32] Chen W, Lan Y, Yuan X et al.

Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):469-73

[33] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al.

Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. NEJMoa2002032.

[34] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al.

Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. NEJMoa2002032.

[35] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al.

The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020:M20-0504, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-0504>.

[36] General Office of National Health Commission; General Office of National Administration of Traditional Chinese Medicine.

Diagnostic and treatment protocol for Novel Coronavirus

Pneumonia;(Trialversion6). Available online:

<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>: (visité le 31 Mai 2020).

[37] Hoehl S et al.

Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1278-80.

[38] Van Doremalen N et al.

Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*.2020;382(16):1564-7.

[39] Wang W et al.

Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4.

[40] Wang Q et al.

Structural and functional Basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2.
Cell. 2020;181(4):894-904.

[41] Wang X et al.

SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol.2020:1-3.

[42] Wang X et al.

SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol.2020:1-3.

[43] Mancina G et al.

Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2431-40.

[44] Bonny V et al.

COVID-19: Pathogenesis of a multifaceted disease. Rev Med Interne. 2020;41(6):375-89.

[45] Commins SP et al. Immunologic messenger molecules:

cytokines, interferons, and chemokines. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 suppl 2):S53-72.

[46] Commins SP et al. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons,

and chemokines. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 suppl 2):S53-72.

[47] Bonny V et al. COVID-19: Pathogenesis of a multifaceted disease. Rev Med

Interne. 2020;41(6):375-89.

[48] Commins SP et al. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons,

and chemokines. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 suppl 2):S53-72.

[49] Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99

cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395:507e13.

- [50] . Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Epidemiol Health* 2020 ;42:e2020006.
- [51] Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018; 23: 130–37 2020;395:507e13.
- [52] Ryu S, Chun BC. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020006
- [53] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRx*
- [54] Verity R, Okell LC, Dorigatti I et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model–based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;S14733099(20)30243–7
- [55] Joseph Donamou, Almamy Bangoura, Lamine M et al.
Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients COVID–19 admis en réanimation à l'hôpital Donka de Conakry, Guinée : étude descriptive des 140 premiers cas hospitalisés, *Anesthésie & Réanimation*,
<https://doi.org/10.1016/j.anrea.2021.01.001>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352580021000046>)
- [56] Matthew J Cummings, Matthew R Baldwin, Darryl Abrams, et al.
Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID–19 in New York City: a prospective cohort study, *The Lancet*, Volume 395, Issue 10239, 2020, Pages 1763–1770, ISSN 0140–6736,
<[https://doi.org/10.1016/S0140–6736\(20\)31189–2](https://doi.org/10.1016/S0140–6736(20)31189–2).
- [57] Jiao Zhao, Yan Yang, Hanping Huang, et al

, Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility, *Clinical Infectious Diseases*, 2020;, ciaa1150, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1150>

[58] Göker H, Aladağ Karakulak E, Demiroğlu H, et al.

The effects of blood group types on the risk of COVID-19 infection and its clinical outcome [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *Turk J Med Sci*. 2020;10.3906/sag-2005-395. pmid:32496734

[59] Sanae moqran et al.

Les groupes sanguins ABO/RH et risque COVID 19 chez une population marocaine ;

Thèse N° 095/21. 2021

[60] Wong SH et al.

Covid-19 and the digestive system: COVID-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020. Doi : 10.1111/jgh.15047.

[61] Guan W et al.

Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032

[62] Mark Donowitz, ChungMing Tse, Karol Dokladny, Manmeet Rawat, Ivy Horwitz, C

hunyan Ye, Alison Kell, Ruxian Lin, Sun Lee, Chenxu Guo, Shang

Jui Tsai, Andrea Cox, Stephen Gould, Julie In, Steven Bradfute, Nicholas

C. Zachos, Olga Kovbasnjuk

bioRxiv 2021.04.27.441695; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.27.441695>

[63] Jin X et al.

Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastro intestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002-9

[64] Sun J et al.

COVID-19 and liver disease. *Liver Int*. 2020. Doi : 10.1111/liv.14470

[65] Guan W et al.

Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032

[66] Pan L.

Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020 ;115(5):766-73.

[67] Wang F et al.

Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020; S0016- 5085(20)30409-1.

[68] . Sun J et al.

COVID-19 and liver disease. *Liver Int*. 2020. Doi : 10.1111/liv.14470.

[69] Pan L. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in

Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020 ;115(5):766-73.

[70] . Cortegiani A et al.

A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *Journal of Critical Care*.2020;57:279-83.

[71] . Huang C et al.

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.

[72] Center of disease control and prevention.

Outbreak of 2019 novel coronavirus, (2019-nCoV) in Wuhan, China. 2020.
Disponible sur : <https://www.cdc.gov/csels/dls/locs/2020/outbreak-of-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-in-wuhanchina.html>

[73] Pan L.

Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020 ;115(5):766–73.

[74] Timothée Klopfenstein, N'dri Juliette Kadiane-Oussou, Pierre-Yves Royer, et al.

Diarrhea: An underestimated symptom in Coronavirus disease 2019, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*,
<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.04.002>.

[75] Pan, Lei MD, PhD^{1,2}; Mu, et al .

Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study, *The American Journal of Gastroenterology*: May 2020 – Volume 115 – Issue 5 – p 766–773
doi: 10.14309/ajg.0000000000000620

[76] Shihua Luo, Xiaochun Zhang, Haibo Xu,

Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19),
Clinical Gastroenterology and Hepatology,
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.043>.

[77]. 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. In press

[78]. Klopfenstein T, N'dri Juliette Kadiane-Oussou P et al.

Diarrhea: an underestimated symptom in corona virus disease 2019. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2

[79] Guan W, Ni Z, Hu Y, et al.

Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708—20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

[80] Badre W et al.

Le Gastroentérologue face à la pandémie du coronavirus. Société marocaine des maladies de l'appareil digestif. 2020. Disponible sur :

<https://smmad.ma/wpcontent/uploads/2020/03/Gastroente%CC%81rologueCOVID-19-revu>.

[81] Jothimani D et al.

.COVID-19 and Liver. J Hepatol. 2020;S0168-8278(20)30377-9

[82] Chaibi S, et al.

Liver function test abnormalities are associated with a poorer prognosis in Covid-19 patients: Results of a French cohort. Clin Res Hepatol Gastroenterol (2021), <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.10.002>

[83] Huang C et al.

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.

[84] Jothimani D et al.

.COVID-19 and Liver. J Hepatol. 2020;S0168-8278(20)30377-9.

[85] . Badre W et al.

Le Gastroentérologue face à la pandémie du coronavirus. Société marocaine des maladies de l'appareil digestif. 2020. Disponible sur :

<https://smmad.ma/wpcontent/uploads/2020/03/Gastroente%CC%81rologueCOVID-19-revu..>

[86] Xu L et al.

Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. Liver Int. 2020;40(5):998–1004



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+0244011 +0151151 1 +060X01
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/200

سنة 2021

المظاهر الهضمية أثناء الإصابة بعدوى كوفيد - 19 (بصدد 102 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/05/26

من طرف

الآنسة مريم أملال

المزداة في 1995/11/30 بزرارة - تاهلة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

كورونا - كوفيد-19 - إسهال - فقدان حاسة الشم

اللجنة

- الرئيس و المشرف
- السيد علي زينيبي
أستاذ مبرز في الطب الداخلي
- السيد حسن أولغزال
أستاذ مبرز في علم الغدد الصم والأمراض الناشئة عن التحويلات الغذائية
- السيد جلال البنائي
أستاذ مبرز علم الأمراض الجلدية
- السيدة فاطمة البوخريسي
أستاذة مبرز في الكيمياء الإحيائية
- السيد قشنى هشام
أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش
- الأعضاء