

Année 2022

N° : MS60/22

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en : GASTRO ENTEOLOGIE

Intitulé

***PREVALENCE ET PRONOSTOIC DES MANIFESTATIONS
DIGESTIVES AU COURS DU SARS COV2 : EXPERIENCE
D'UN SERVICE MAROCAIN***

Présenté par :
Docteur Salma OUAHID

Sous la direction du :
Professeur Mouna Tamzaourte



Remerciements

A mon très cher père

*Merci papa pour ta tendresse que je vois dans tes yeux et qui
m'accompagne là où que je vais*

*Ce travail est le gage de ma profonde reconnaissance à toi qui tout au long
de ma route m'a assistée sur tous les plans*

Je te dédie ce travail

A ma très chère maman

A ma maman chérie, qui a œuvré pour ma réussite.

Femme courageuse et exemplaire, tes prières ne sauraient rester veines.

A mon très cher mari

A L'homme de ma vie, mon confident éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir

Les moments que nous avons partagés durant toutes ces années sont inoubliables. Que notre bonheur et amour soient éternels.

A ma petite fille Lilia

Ma très chère fille, tu es la réponse à toutes mes prières et mes souhaits. Je prie pour qu'en vieillissant, tu sois aussi un miracle pour les autres

Tu me donnes de l'espoir dans la vie d'incertitude. Je te dédie ce travail ma petite perle.

A mes deux frères YASSINE et SAAD

*En témoignage de l'attachement, de l'amour, et de l'affection que je porte
pour vous*

*Sur ces quelques mots, je vous dédie pour l'éternité l'amour d'une soeur
dont vous faites la fierté*

A mes frères, je dois la force, l'exemple et le soutien

À Toute ma famille et mes amis

*Pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,
Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit
de votre soutien infailible,*

Merci d'être toujours là pour moi.

A mon Maître le Professeur AOURARH AZIZ

Professeur d'hépatogastroentérologie

Et chef de service Gastro-entérologie I de l'hôpital militaire d'instruction

Mohammed V de Rabat.

J'ai eu la chance d'évoluer et d'apprendre ma spécialité dans votre service. Vous avez guidé nos premiers pas en hépatogastro-entérologie grâce à vos compétences larges, votre disponibilité régulière et vos qualités humaines. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude.

A mon maître le professeur BENKIRANE AHMED

Professeur d'hépatogastroentérologie

Service de Gastro-entérologie II de l'hôpital militaire d'instruction

Mohammed V de Rabat

Je suis sensiblement émue par votre gentillesse. En travaillant auprès de vous, j'ai apprécié votre vigueur scientifique, votre conscience professionnelle et votre sympathie.

Trouvez ici l'expression de mon profond respect et mes remerciements les plus sincères.

*À l'intention de mon maître le professeur HASSAN SEDDIK
Service de Gastro-entérologie II de l'hôpital militaire d'instruction
Mohammed V de Rabat*

*Nous vous dédions ce travail, comme symbole de remerciement pour votre
disponibilité et pour le temps que vous nous avez consacré. Nous vous
exprimons notre grande admiration pour vos hautes
Qualités morales, humaines et professionnelles. Nous vous prions de
trouver, dans ce modeste travail,
L'expression de notre sincère reconnaissance et notre respectueuse
admiration.*

*À l'intention de mon maître le professeur MOUNA TAMZAOURTIE
Professeur D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
Service de Gastro-entérologie I de l'hôpital militaire d'instruction
Mohammed V de Rabat*

*Nous tenons à vous dédier ce travail pour les qualités humaines dont vous
avez fait preuve tout au long de la période que j'ai passé sous votre
direction. Votre dévouement au travail, votre gentillesse et votre modestie
imposent le respect. Soyez assuré e de mon estime et ma respectueuse
reconnaissance.*

*A tous les médecins du service de Gastro-entérologie de l'hôpital militaire
d'instruction Mohammed V de Rabat*

*Sans votre dynamisme, votre acharnement et sans l'ambiance amicale qui
nous unit au service et qui fait de nous une vraie famille rien n'aurait été
possible.*

Soyez assurés de mes sincères remerciements.

*A toute l'équipe paramédicale du service de Gastro-entérologie de l'hôpital
militaire d'instruction Mohammed V*

*Veillez trouver ici ma reconnaissance et mes sincères remerciements pour
votre aide et votre soutien précieux qui m'ont secondé tout au long de ma
formation.*



Liste des illustrations

Liste des abréviations

ACE2	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ARN	: Acide Ribo Nucléique
Covid-19	: Maladie du coronavirus 2019
CPA	: Cellules présentatrices d'antigènes
CPK	: Créatine phosphokinase
CRP	: Protéine C réactive
IC	: insuffisance cardiaque
IR	: insuffisance respiratoire
IRC	: insuffisance rénale chronique
LDH	: Lactases déshydrogénases
MERS-CoV	: Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de sante
RT-PCR	: Reverse Transcription- Polymérase Chain Réaction
SARS-CoV	: <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Liste des Tableaux

Figure 1: Distribution des deux groupes.....	8
---	---

Liste des Tableaux

Tableau I : Les caractéristiques de la population étudiée	10
Tableau II: prévalence des symptômes gastro-intestinaux dans l'ensemble de la population	11
Tableau III: Caractéristiques cliniques des patients atteints de COVID-19 avec et sans symptômes gastro-intestinaux.....	13
Tableau IV: Comparaison de la sévérité chez les deux groupes atteints de COVID19.....	15



Sommaire

I. Introduction	1
II. Matériels et méthodes	3
1. Population étudiée	4
1.1. Type d'étude	4
1.2. Critères d'inclusion	4
1.3. Critères d'exclusion	4
2. Évènements étudiés	4
3. Analyse statistique	5
III. Résultats	7
A. Statistiques descriptives	8
1. Caractéristiques démographiques :	8
2. Les données cliniques :	9
2.1 Les antécédents	9
2.2 Les manifestations digestives :	11
2.3 Les manifestations extra digestifs	12
3. Les données biologiques	14
B. Statistiques analytiques	14
IV. Discussion	16
1. Épidémiologie	18
1.1. Incidence	18
1.2. Âge et sexe	18

1.3. La période d'incubation	18
1.4. Réservoir	19
1.5. Transmission	19
2. Tropisme digestif du SARS-CoV-2 et potentiel de transmission féco-orale	21
3. Manifestations gastro-intestinales liées au SARS-CoV-2.....	22
3.1. La diarrhée	23
3.2. La douleur abdominale.....	24
3.3. Nausées et/ou vomissements.....	25
4. Autres manifestations cliniques.....	25
5. Evolution et pronostic.....	27
V. Conclusion.....	29
VI. Résumés	31
VII. Bibliographie	35



I. Introduction

La pandémie causée par le virus corona 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV-2), initialement appelé nouveau coronavirus 2019 et appelé COVID 19 par l'Organisation mondiale de la santé, a touché le monde entier depuis décembre 2019 et provoqué une crise massive pour la santé mondiale .

Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 est un virus à ARN monocaténaire membre du genre Beta coronavirus[2].

Le SARS-COV-2 est principalement une maladie respiratoire, mais les symptômes gastro-intestinaux (GI) tels que les vomissements, la diarrhée et les douleurs abdominales sont de plus en plus reconnus comme des manifestations importantes du COVID 19. La distribution des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotension de type 2 dans plusieurs organes du corps et fortement dans le tractus gastro-intestinal et le foie fournit une explication possible des symptômes digestifs. Les symptômes gastro-intestinaux peuvent coexister ou même précéder les manifestations respiratoires. Rarement les patients COVID 19 peuvent présenter uniquement des symptômes gastro-intestinaux sans symptômes respiratoires [3,4].

On s'intéresse de plus en plus à savoir si les symptômes gastro-intestinaux sont associés à une maladie grave et on ne sait toujours pas si la présence de symptômes gastro-intestinaux est associée à de mauvais résultats dans le SARS-COV-2 ou non.

Notre travail avait pour objectif de déterminer la prévalence des manifestations gastro-intestinales liées à la COVID 19 et leur impact sur le pronostic de la maladie.



II. Matériels et méthodes

1. Population étudiée

1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, , observationnelle, réalisée en double aveugle menée au sein du service de gastro entérologie 1 de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V, entre octobre 2020 et Janvier 2021.

1.2. Critères d'inclusion

Suite à l'accord du comité d'éthique et après le consentement libre et éclairé des membres, étaient inclus tous les patients hospitalisés pour une infection à COVID-19 confirmée par une RT-PCR avec l'un des symptômes suivants : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.

Les patients inclus ont été divisés en deux groupes :

- **Groupe I** patients covid19 avec manifestations digestives.
- **Groupe II** patients COVID 19 sans manifestations digestives.

1.3. Critères d'exclusion

On a exclue les patients ayant développé des symptômes digestifs après prise médicamenteuse ou d'autres facteurs influents et en éliminant toutes autres urgences abdominales par réalisation chez tous nos patients avec douleur abdominale aigue : un dosage de lipase avec scanner abdominal (qui sont revenu normaux).

2. Évènements étudiés

Un questionnaire pré établi a permis d'identifier tous les signes digestifs présentés par les patients.

Toutes les données anamnestiques, cliniques, biologiques et morphologiques ont été recueillies et analysées.

Les paramètres utilisés pour l'évaluation de la sévérité de la maladie virale sont :

- la clinique
- la durée d'hospitalisation
- le séjour en réanimation
- la mortalité
- le recours à la ventilation mécanique (VM) ou la ventilation non invasive (VNI)
- les complications.

3. Analyse statistique

Le recueil des données et l'analyse statistique ont été réalisés grâce au logiciel JAMOV 2.0.0

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentages.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type et en médiane et intervalles interquartiles.

Les données qualitatives ont été comparées par le test de Chi², et les données quantitatives par le test t de Student.

Le seuil de significativité a été établi à une valeur de p à 0,05.

Fiche d'Exploitation

Nom et prénom :

Age :

Sexe :

Comorbidités et terrain :

Diabète HTA Néphropathie chronique Hépatopathie chronique Cardiopathie
Autres :

Manifestations cliniques :

1. Constantes à l'admission :

Conscience : Température : TA :
FC : FR : SO2 à l'AA : SIRS :

2. Manifestations respiratoires :

Toux (sèche ou productive) Rhinorrhée Pharyngite Dyspnée Syndrome grippal Fièvre Pharyngite

3. Manifestations digestifs ++ :

Diarrhées Vomissements

Nausées Anorexie

Douleurs abdominales : aigue / chronique, Type de la douleur :

Autres : ...

4. Autres manifestations cliniques {

Dermatologique : Neurologique :

Psychique : Autres :

Données biologiques :

CRP : GB : ... Formule : (PNN : Lymphocytes :) PCT :

Hémoglobine : Hématocrite : Plaquettes : TP :

Bilan hépatique : ASAT : ALAT : GGT : PAL : Bili T :

Urée : Créatinine : LDH :

Lactate : D-Dimères : Fibrinogène : Autres :

Evolution :

Guérison

Aggravation : transfert en USI ou réanimation

Décès



III. Résultats

A. Statistiques descriptives

1. Caractéristiques démographiques :

Les patients présentant un sars cov2 avec manifestations digestives représentaient 37,3% de l'ensemble des malades inclus (groupe I = 34 patients) . Le groupe II comportait 57 patients (62,6%).

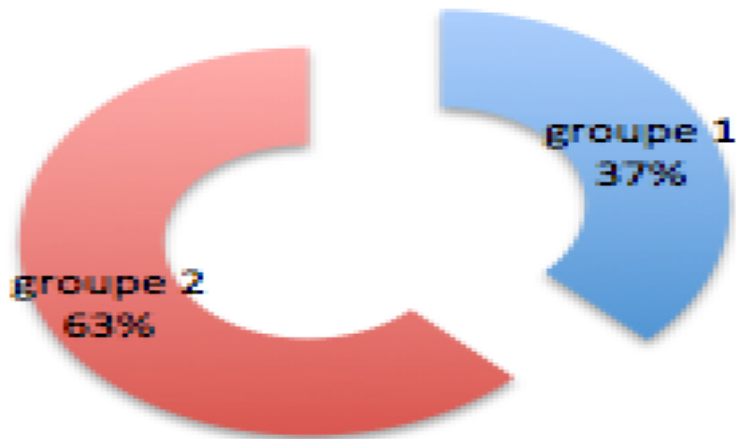


Figure 1: Distribution des deux groupes

L'âge

L'âge moyen était de $57,5 \pm 10,6$ ans chez les patients du groupe I et de $63,1 \pm 14,3$ ans chez les patients du deuxième groupe.

Le sexe

Dans le premier groupe : 23,5 % des patients étaient de sexe féminin et 76,47% étaient de sexe masculin.

Au sein du groupe II : 24,6 % des patients étaient de sexe féminin et 75,4% étaient de sexe masculin.

2. Les données cliniques :

2.1 Les antécédents

35,3 % des patients du groupe I et 24,6% des patients du groupe II ne présentaient aucun antécédent.

Tabagisme

29,4% des patients du groupe I et 22,8% des patients du groupe II étaient tabagiques

Hypertension artérielle et diabète

Un antécédent d'hypertension artérielle était noté chez 23,5% des patients du groupe I et chez 26,3 % des patients du groupe II.

L'antécédent de diabète était présent chez 38,2% des patients du groupe I et 38,6% des patients du groupe II.

Insuffisance cardiaque

14,7 % souffrait d'insuffisance cardiaque dans le groupe I versus 17,5 % dans le groupe II

Insuffisance respiratoire chronique

Un antécédent d'insuffisance respiratoire chronique était présent chez 5,9% des patients du groupe I et chez 12,3 % des patients du groupe II,

Insuffisance rénale chronique

6 patients du groupe II souffraient d'insuffisance rénale chronique tandis qu'aucun patient du groupe I n'avait cet antécédent

Variables	Groupe N=34	Groupe 2 N=57
Age	57,5 ± 10.6	63,1± 14.3
Sexe		
• masculin	26(76.5)	43(75.4)
• féminin	8 (23.5)	14(24.6)
ATCD		
• Aucun	12 (35.3)	14 (24.6)
• HTA	8 (23.5)	14 (26.3)
• Diabète	13 (38.2)	22 (38.6)
• Tabac	10 (29.4)	13 (22.8)
• IRC	0 (0.0)	6 (10.5)
• IR	2 (5.9)	7 (12.3)
• IC	5 (14.7)	10(17.5)

Tableau I : Les caractéristiques de la population étudiée

2.2 Les manifestations digestives :

Les manifestations digestives étaient révélatrices de la maladie dans 37.4 % des cas et isolés sans signes respiratoires dans 2.19 % des cas.

Les principaux symptômes digestifs étaient

- la diarrhée (25.3 %)
- les nausées (14.3 %),
- les vomissements (11 %),
- la douleur abdominale (15.4 %).

Variables	Valeurs
	N =60
Diarrhée	23 (25.3)
Vomissements	10 (11)
Nausées	13(14.3)
Douleur abdominale	14 (15.4)

Tableau II: prévalence des symptômes gastro-intestinaux dans l'ensemble de la population

2.3 Les manifestations extra digestifs

La fièvre était le symptôme le plus fréquent. On la retrouve chez 24 % des patients dans le groupe 1 avec un pic médian de 38,3°C ; seulement 12% avaient une température > 39 ° C

Le groupe 1 compte 22 malades avec une toux soit 64,7 %.

La dyspnée était présente chez 50 % des patients du groupe I et 70,2 % des patients du groupe II.

Des manifestations ORL a type de pharyngite étaient présentes chez seulement 26,5 % des malades avec symptômes gastro intestinaux.

Une obstruction nasale était source de plainte chez 29,4 % des patients du groupe 1 versus 21,1 % des patients du groupe 2.

La fatigue, signe non spécifique, était retrouvée chez 94,1% des patients du groupe 1 et chez 84,2 % des malades du groupe 2

Les manifestations olfactives et gustatives observées chez les deux groupes étaient respectivement : dysgeusie (19,2% vs 16.3) et l'anosmie (19,2% vs 22,4%, p= 0.813)

	Groupe I	Groupe II
Fièvre	24(70,6)	37(64,9)
Toux	22(64,7)	39(68,4)
Dyspnée	17(50)	40(70,2)
Pharyngite	9(26,5)	18(31,6)
Obstruction nasale	10(29,,4)	(2121,1)
Fatigue	32(94,1)	48(84,2)
Dysgeusie	5(19,2)	8(16,3)
Anosmie	5(19,2)	11(22,4)

Tableau III: Caractéristiques cliniques des patients atteints de COVID-19 avec et sans symptômes gastro-intestinaux

3. Les donnes biologiques

Les principales anomalies constatées à la biologie chez les deux groupes (Groupe I vs Groupe II) étaient respectivement : la cytolyse (33.3 % vs 47.2 % $p=0.206$), l'hyper bilirubinémie (37.5 % vs 17.5 %, $p= 0.813$), la lymphopénie (82.5 % vs 73.5 % $p=0.311$) et une hyper plaquetose (5.9% vs 7 % $p=0.83$).

B. Statistiques analytiques

En comparant les 2 groupes, nous avons constaté que les sujets jeunes (moins de 50ans) présentent plus de manifestations digestives que les sujets âgés (**$p=0.012$**).

Au terme de comorbidités et du tabagisme, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Le délai moyen d'hospitalisation était 7 jours pour le Groupe I par rapport à 9 jours pour le Groupe II ($p=0.114$).

Un scanner thoracique a été pratiqué chez tous les patients. Il objective une embolie pulmonaire chez 10 patients dont 4 avaient présenté initialement une douleur abdominale aigue type épigastralgie avec une association retrouvée statistiquement significative (OR : 4.267, IC 95% (1.02-17.8) **$p 0.047$**).

En matière de sévérité de l'atteinte pulmonaire, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes ($p=0.569$).

En terme de mortalité, de sévérité clinique de la maladie, du recours à la ventilation mécanique ou non invasive et même de complications, nous n'avons trouvé aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Variables	Groupe I (N=34)	Groupe II (N=57)	p value
Complications			
SDRA	3(8.8)	7(12.2)	0.467
Etat de choc	1(2.9)	0(0.0)	0.543
Trouble de conscience	0(0.0)	3(5.26)	0.567
Embolie pulmonaire	6(17.6)	4(7)	0.180
Insuffisance cardiaque	1(2.9)	4(7)	0.056
Mortalité	5(15)	13(23)	0.328
Durée d'hospitalisation	7 (7-10)	9(7-14)	0.114
Ventilation mecanique	4(11.8)	13(22.8)	0.191
Ventilation non invasive	12(35.3)	27(47.4)	0.260

Tableau IV: Comparaison de la sévérité chez les deux groupes atteints de COVID19



IV. Discussion

Les coronavirus infectent l'humain et de nombreuses espèces animales (mammifères et oiseaux). Ces derniers ont été isolés en culture cellulaire dans les années 1960, à partir de sécrétions respiratoires d'individus présentant une infection respiratoire aiguë

- SARS-CoV :

Une épidémie hautement contagieuse d'une infection respiratoire qui a provoqué une pneumonie atypique a été signalée pour la première fois dans la province de Guangdong, en Chine, en novembre 2002. L'infection qui s'est d'abord présentée avec des difficultés respiratoires légères et une fièvre aiguë, s'est rapidement transformée en une pneumonie grave quelques jours après l'infection.²⁶ L'infection s'est propagée d'homme à homme, provoquant une « grappe de cas » ou des groupes de maladies parmi le personnel de santé et a été appelée SRAS. Le SRAS-CoV était l'agent causal et s'est rapidement propagé dans 29 pays à travers le monde. [5]

- MERS-CoV :

L'agent causal du MERS a été nommé pour la première fois comme un nouveau coronavirus humain par le centre médical d'Erasmus . Le virus a été identifié chez l'homme à Djeddah, en Arabie saoudite, en 2012 [6]

- SARS-CoV-2 :

Il a apparu en Chine en 2019. L'OMS a nommé, le 11 février, la maladie respiratoire provoquée par le Sars-CoV-2 : la Covid-19. Elle est considérée comme urgence de santé publique à portée internationale.

1. Épidémiologie

1.1. Incidence

La pandémie actuelle causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV)-2 continue de se propager à l'échelle mondiale et, au 13 avril 2020, plus de 1,7 million de cas avaient été signalés dans le monde [7].

Le nombre de cas signalés est sous-estimé car seule une fraction des infections aiguës est diagnostiquée et signalée. Des enquêtes de séroprévalence se voient nécessaires. Une étude récente, a estimé qu'en novembre 2021, plus de 3 milliards de personnes, soit 44 % de la population mondiale, avaient été infectées par le SRAS-CoV -2 au moins une fois [8].

1.2 Âge 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 [9,10,11]. Les sujets âgés ne représentaient que 10,1 %, 14,6 % et 15,1 % des malades [12,13]. L'atteinte de la population pédiatrique est moins courante et moins grave. [14,15].

1.3. La période d'incubation

La période d'incubation varie de trois à quatorze jours (médiane Cinq jours). Or, l'étude de Guan *et al.* Réalisée sur un large échantillon, a suggéré une médiane de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours [16].

1.4. Réservoir

On pense que le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 sont originaires de chauves-souris en raison de leur ressemblance avec les coronavirus des chauves-souris. Étant d'origine zoonotique, les CoV peuvent être transmis d'animal à animal (maladies infectieuses vétérinaires), d'animal à humain (zoonose) et d'homme à homme (anthroponoses) .

1.5. Transmission

Le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 se transmettent par contact interhumain, ou en touchant des surfaces contaminées par la personne infectée et par transmission par aérosol.

La transmission par contact direct entre humains est le plus souvent signalée parmi les employés de la santé et les principaux soignants du patient malade. Ces virus se propagent par les gouttelettes respiratoires lors des éternuements ou de la toux, qui restent sur les surfaces_. [17,18].

La transmission humaine peut également se produire au contact de ces surfaces contaminées. La transmission par aérosol se produit lorsqu'une personne malade tousse ou éternue et que les gouttelettes chargées de virus qui en résultent sont propulsées jusqu'à 3 pieds dans l'air et pénètrent dans les muqueuses du nez, des yeux et de la bouche. des peuples qui se trouvent à proximité. . [19,20].

Bien que le SRAS-CoV-2 soit censé être transmis à l'homme par des espèces de chauves-souris troglodytes, des rapports récents ont soulevé des

inquiétudes quant à la transmission zoonotique inverse aux animaux à fourrure, aux animaux de zoo, aux animaux domestiques et de compagnie tels que les chiens et les chats, mais d'autres recherches sont en cours pour confirmer cette hypothèse [\[21,22\]](#).

2. Tropisme digestif du SARS-CoV-2 et potentiel de transmission féco-orale

Le SARS-CoV-2 est un virus respiratoire ayant un tropisme particulier pour la cellule alvéolaire de type 2. Un tropisme digestif a été également évoqué devant la constatation de symptômes digestifs chez les patients infectés [23].

L'entérocyte a été identifié comme la cellule cible du SARSCoV-2 au niveau du tractus digestif.

En effet, l'entérocyte cible de prédilection de la majorité des entérovirus humains, 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 (ACE2) et la serine protéase transmembranaire (TMPRSS2/4) [24,25].

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 [26].

L'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté dans les selles des patients infectés par le virus dans 29 à 53,4% des cas. Une méta analyse, comprenant 4243 patients COVID-19, le taux de positivité de l'ARN fécal dans les selles était de 48%. Ce taux de détection était plus élevé chez les patients diarrhéiques. La détection de particules virales viables dans les selles des patients infectés par le SARS-CoV-2 restait cependant exceptionnelle [27, 28,29]

Cette discordance entre la fréquence de détection de fragments d'ARN et celle de la détection de particules virales viables dans les selles a été expliquée par une inactivation rapide du virus par les sécrétions intestinales . La détection

de l'ARN viral et de particules virales dans les selles a soulevé l'hypothèse d'une possible transmission féco-orale du SARS-CoV-2. Cette théorie, bien qu'elle soit non formellement prouvée, impose l'application des mesures d'hygiène relatives au péril fécal [30].

3. Manifestations gastro-intestinales liées au SARS-CoV-2

Les manifestations gastro-intestinales ont été rapportées dès les premiers cas de la COVID-19. Dès le début de l'épidémie en Chine, la diarrhée a été rapportée chez 2 des 6 patients COVID-19 positif dans la ville de Wuhan. De même, le premier patient COVID-19 déclaré aux Etats-Unis s'est présenté avec une toux associée à des manifestations digestives à type de nausées, vomissements, diarrhée et inconfort abdominal. L'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté dans les selles de ce patient [31,32]. . Des études ultérieures ont rapporté des symptômes digestifs chez les patients COVID-19 avec une fréquence variable allant de 4,7% à 62,3% [33, 34,35].

Globalement, la prévalence des manifestations digestives était de 17,6% Les principaux symptômes digestifs étaient les nausées ou les vomissements (7,8-10,2%), la diarrhée (7,7-12,5%) et la douleur abdominale (2,7-9,2%) .L'anorexie, signe non spécifique, était retrouvée chez 26,8% des patients (23). La diarrhée était le symptôme le plus caractéristique de l'infection par le SARS-CoV-2 [36].

Dans notre étude, la prévalence des manifestations digestives était de 37,4%.

La prévalence des manifestations gastro-intestinales chez les patients COVID-19 était certainement sous-estimée pour deux raisons. D'une part, la majorité des études ont décrit ces manifestations uniquement à l'admission des patients. D'autre part, les symptômes digestifs étaient méconnus en début d'épidémie et non systématiquement recherchés. Ils pouvaient même être l'unique présentation de la maladie. En effet, ces manifestations gastro-intestinales étaient révélatrices de la maladie dans 10 à 14,2% des cas et isolées sans signes respiratoires chez 16% des patients[37]. .

3.1. La diarrhée

La diarrhée semblait être la manifestation gastro-intestinale la plus courante au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 avec une incidence allant de 3 % à 34 %. 194 des 2477 patients (7,8 %) ont signalé une diarrhée dans les 19 études combinées.

Pan et al et Xiao et al ont enregistré sa présence dans 34 % et 35 % des échantillons de l'étude portant sur 105 et 73 patients, respectivement. Ces études peuvent suggérer que le SARS-CoV-2 peut se faire passer pour une gastro-entérite virale entraînant un diagnostic retardé.

Des études menées par Wuhan, Chan et al ont découvert que deux patients avaient eu la diarrhée avec de la fièvre comme seule présentation, avant l'apparition des troubles respiratoires. La diarrhée peut donc servir de symptôme précoce de certaines infections SARS-CoV-2 [38].

Dans notre étude, la diarrhée était la manifestation digestive la plus fréquente avec une prévalence de 25,3 %.

La prise en charge thérapeutique de la diarrhée est généralement symptomatique, la poudre de montmorillonite dioctaédrique et le loperamide peuvent être prescrits. Les probiotiques pour atténuer les modifications du microbiote intestinal et également les antispasmodiques si douleur. Eventuellement la réhydratation pour maintenir l'équilibre hydro électrolytique en cas de nécessité [39].

3.2. La douleur abdominale

Dans une étude menée sur 76 patients, 9 ont consulté pour des douleurs abdominales aiguës comme principale plainte. 2 patients avaient une douleur diffuse, pour le reste des patients la douleur était surtout au niveau de la fosse iliaque droite. D'autres symptômes gastro intestinaux sans symptômes respiratoires associés étaient rapportés [40].

Trois études, comprenant 380 patients, ont été analysées. Les résultats suggèrent que les patients atteints d'une infection grave au SARS-CoV-2 étaient presque sept fois plus susceptibles d'avoir des douleurs abdominales que leurs homologues atteints d'une maladie non grave. Sur la base de ces résultats, la douleur abdominale pourrait servir de marqueur de gravité chez les patients infectés par le COVID-19 pour faciliter le triage. [41].

Dans notre étude, nous avons constaté que les douleurs abdominales aiguës pourraient être associées à un risque d'embolie pulmonaire probable. La douleur abdominale aiguë qui est connue comme un symptôme régulier de l'embolie pulmonaire basale qui pourrait expliquer en partie cette association, nous devons donc être conscients de cette éventualité et accorder plus d'attention à ces patients

3.3. Nausées et/ou vomissements

Dans une cohorte, 115 (5,6 %) avaient des nausées et/ou des vomissements sur les 2 071 patients inclus dans huit études. L'incidence variait de 1 % à 17 % dans toutes les études incluses. [42].

Dans une méta-analyse, quatre études ont été incluses dans l'analyse de 1 496 patients se concentrant sur les nausées et/ou les vomissements en tant que symptômes. Il a été notifié que les patients atteints d'une maladie sévère étaient plus susceptibles de signaler des nausées, néanmoins, ce résultat n'était pas statistiquement significatif [43].

4. Autres manifestations cliniques

Dans une étude comportant 115 patients. 81 patients ont rapporté des troubles olfactifs ou gustatifs qualitatifs ou quantitatifs, sans obstruction nasale ni rhinorrhée. Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre les symptômes généraux du Covid-19 (fièvre, toux, mal de gorge, myalgies, maux de tête, diarrhée, rhinorrhée) et les dysfonctionnements olfactifs ou gustatifs [44].

La survenue de troubles olfactifs et gustatifs, sans obstruction nasale ni rhinorrhée, était significativement plus fréquente chez les patients jeunes (médiane 42 ans vs 55 ans chez les patients sans déficience) et dans la population féminine [45].

Le taux de formes sévères de Covid-19 nécessitant des soins intensifs était plus élevé chez les patients sans atteinte neuro-sensorielle ($p = 0,043$) (Tableau

2). Le début médian des troubles olfactifs et gustatifs était de 2 jours après le début des premiers symptômes.

Si la plupart des troubles olfactifs et gustatifs étaient représentés par des troubles quantitatifs, des dysfonctionnements qualitatifs étaient également retrouvés dans une faible proportion. Ainsi, 4 cas de parageusie ont été rapportés, ainsi que 3 cas de cacogusie, 4 cas de fantosmie et 5 cas de cacosmie. Le cycle médian de RT-PCR après le début des symptômes était de 5 jours (0 à 17), sans différence significative entre les patients atteints de troubles neuro-sensibles et les autres [46].

Les manifestations cutanées étaient considérées comme un signe mineur et non spécifique, avec des éruptions cutanées signalées chez 0,2 % des patients. Cependant, cette observation a vraisemblablement été conditionnée par le manque de dermatologues prenant en charge les patients touchés par le COVID - 19 au début de l'épidémie. Recalai a remarqué des manifestations cutanées chez 20,4 % d'un groupe de 88 patients atteints de COVID-19 dans certains cas, ces manifestations étaient présentes dès le départ alors que d'autres sont apparues pendant ou après l'hospitalisation. [47].

Les manifestations neurologiques peuvent être présents au cours de la Covid-19. Huang et al. dans une étude de cohorte de 49 patients, seuls 3 (8 %) des patients ont signalé des céphalées sans signaler d'autres manifestations neurologiques . En revanche, Yanan Li et al. ont rapporté dans une étude rétrospective de 219 patients que 4,6% des patients étaient atteints d'accidents

vasculaires aigus dont 9 ischémiques et 1 hémorragique. [48]

Des données récentes démontrent que le SRAS-CoV-2 affecte la fonction cognitive à long terme, ce qui peut être anticipé compte tenu de sa présence dans le cerveau et du dysfonctionnement neurologique qui en résulte. Des rapports indiquent que le virus peut induire une psychose, la manie, le délire [10], la dépression et l'anxiété, ainsi que la confusion. Ces rapports sont sensibles au fait que l'émergence de ces troubles de santé mentale pourrait être associée au COVID-19, suggérant une possible corrélation entre ces troubles et le SRAS-CoV-2 [49].

5. Evolution et pronostic

Au cours d'une étude comparative réalisée en Chine comportant deux groupes, il a été conclu que la notion du contagement familial était plus significative chez les patients avec des manifestations gastro-intestinales

En supplément, la toux productive et une augmentation des LDH étaient des marqueurs d'évolution vers une forme sévère de Covid19 chez les patients avec des manifestations digestives [49]

Toutefois, la présence de diarrhée au début de la maladie n'est pas associée à un besoin d'hospitalisation en réanimation [50]

Des études a échantillon plus large sont nécessaires pour étudier la corrélation entre les manifestations gastro intestinales et le pronostic chez les patients Covid-19



V. Conclusion

Le tropisme entérocytaire du SARS-CoV-2 est actuellement bien établi. Les manifestations digestives sont fréquentes au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. Ces manifestations peuvent être révélatrices ou prédominantes à l'origine d'erreurs et de retards diagnostiques.

Les résultats de notre étude suggèrent que les manifestations digestives liées au COVID 19 surviennent surtout chez les sujets jeunes et que leur présence est non spécifique et non liée à la sévérité de la maladie et n'augmentant pas le taux de mortalité.

Après avoir éliminé les autres urgences digestives il faut penser à l'embolie pulmonaire devant une douleur abdominale aigue compliquée d'une détresse respiratoire.



VI. Résumés

Résumé

Titre : Prévalence et pronostic des manifestations digestives au cours du SARS COV2: expérience d'un service Marocain

Auteur : Dr.Salma Ouahid

Mots-clés : SARS-Cov-2, Manifestations digestives ; pandémie,

Introduction:

La pandémie liée au coronavirus 2019 (COVID-19) constitue une menace gravissime pour la santé mondiale. Si les symptômes respiratoires sont au premier plan et conditionnent le pronostic de la maladie, les symptômes gastro-intestinaux décrits initialement comme rares sont rapportés de plus en plus fréquemment dans les dernières études.

Notre travail avait pour objectif de déterminer la prévalence des manifestations gastro-intestinales liées à la COVID 19 et leur impact sur le pronostic de la maladie.

Matériels et méthodes:

Etude descriptive analytique prospective colligeant 91 dossiers de patients hospitalisés pour une infection à COVID-19 confirmée par une RT-PCR sur une durée allant du 28 Octobre 2020 au 8 Janvier 2021. On a défini les manifestations digestives par la présence au moins un des symptômes suivants : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.

Résultats:

91 patients ont été inclus dans l'étude avec une prédominance masculine dans les deux groupes (Groupe I sex-ratio = 3.25 vs Groupe II sex ratio = 3.06). Les manifestations digestives étaient révélatrices de la maladie dans 37.4 % des cas et isolés sans signes respiratoires dans 2.19 % des cas. Les principaux symptômes digestifs étaient la diarrhée (25.3 %), les nausées (14.3 %), les vomissements (11 %), la douleur abdominale aiguë (15.4%).

Conclusion:

Les résultats de cette étude suggèrent que les manifestations digestives liées au COVID 19 surviennent surtout chez les sujets jeunes et que leur présence est non spécifique et non liée à la sévérité de la maladie et n'augmentant pas le taux de mortalité.

Abstract

Title: Prevalence and prognostic of digestive manifestations during SARS COV2: experience of A Moroccan service

Author: Dr. Salma Ouahid

Keywords: SARS-Cov-2, Digestive manifestations; pandemic,

Introduction:

The coronavirus pandemic 2019 (COVID-19) poses a serious threat to global health. If the respiratory symptoms are at the forefront and condition the prognosis of the disease, the gastrointestinal symptoms initially described as rare are reported more and more frequently in the latest studies.

Our work aimed to determine the prevalence of gastrointestinal manifestations related to COVID 19 and their impact on the prognosis of the disease.

Materials and methods:

Prospective analytical descriptive study collecting 91 files of patients hospitalized for a COVID-19 infection confirmed by RT-PCR over a period ranging from October 28, 2020 to January 8, 2021. Digestive manifestations were defined by the presence of at least one of the symptoms following: nausea, vomiting, diarrhea and abdominal pain.

Results:

91 patients were included in the study with a male predominance in the two groups (Group I sex ratio = 3.25 vs Group II sex ratio = 3.06). Digestive manifestations were indicative of the disease in 37.4% of cases and isolated without respiratory signs in 2.19% of cases. The main digestive symptoms were diarrhea (25.3%), nausea (14.3%), vomiting (11%), acute abdominal pain (15.4%).

Conclusion:

The results of this study suggest that the digestive manifestations related to COVID 19 occur mainly in young subjects and that their presence is nonspecific and not related to the severity of the disease and does not increase the mortality rate.

ملخص

العنوان: الانتشار والترويج للظواهر الهضمية أثناء سارس COV2: تجربة خدمة مغربية

المؤلف: د. أوحيد سلمى

الكلمات المفتاحية: SARS-Cov-2 ، مظاهر الجهاز الهضمي. وباء،

مقدمة:

يشكل جائحة الفيروس التاجي 2019 (COVID-19) تهديدًا خطيرًا للصحة العالمية. إذا كانت أعراض الجهاز التنفسي في المقدمة وحالة تشخيص المرض ، فإن الأعراض المعدية المعوية الموصوفة في البداية على أنها نادرة يتم الإبلاغ عنها أكثر وأكثر في أحدث الدراسات.

يهدف عملنا إلى تحديد مدى انتشار المظاهر المعدية المعوية المتعلقة بـ COVID 19 وتأثيرها على تشخيص المرض.

المواد والأساليب:

دراسة وصفية تحليلية مستقبلية جمعت 91 ملفًا من المرضى في المستشفى بسبب عدوى COVID-19 وأكدها RT-PCR على مدى فترة تتراوح من 28 أكتوبر 2020 إلى 8 يناير 2021. تم تحديد المظاهر الهضمية من خلال وجود واحد على الأقل من الأعراض ما يلي: الغثيان والقيء والإسهال وآلام في البطن.

نتائج:

تم تضمين 91 مريضًا في الدراسة مع غلبة الذكور في المجموعتين (نسبة الجنس للمجموعة الأولى = 3.25 مقابل نسبة الجنس للمجموعة الثانية = 3.06). المظاهر الهضمية كانت تدل على المرض في 37.4% من الحالات وتم عزلها بدون أعراض تنفسية في 2.19% من الحالات. وأهم أعراض الجهاز الهضمي الإسهال (25.3%) والغثيان (14.3%) والقيء (11%) وآلام البطن الحادة (15.4%).

استنتاج:

تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن المظاهر الهضمية المتعلقة بـ COVID 19 تحدث بشكل رئيسي عند الشباب وأن وجودها غير محدد ولا يرتبط بخطورة المرض ولا يزيد من معدل الوفيات.



VII. Bibliographie

- [1] Rio C del, Malani PN. 2019 Novel Coronavirus-Important Information for Clinicians. JAMA 2020;323:1039-1040. doi:10.1001/jama.2020.1490
- [2] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19; 2020 Mar 11
- [3] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- [4] Gehanno JF, Bonneterre V, Andujar P, et al. Arguments pour une possible transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2 dans la crise COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 4]. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2020. doi:10.1016/j.admp.2020.04
- [5] Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS)in Guangdong , People ' s Republic of China , in February , 2003. 2003;362:1353–8.
- [6] Reidenberg MM, Gu ZP, Lorenzo B, Coutinho E, Athayde C, Frick J et al. Differences in serum potassium concentrations in normal men in different geographic locations. Clin Chem.1993;39(1):72-5.
- [7] World Health Organization Coronavirus disease,2020.

- [8] Clarke KE, Jones JM, Deng Y, et al. Séroprévalence des anticorps SARS-CoV-2 induits par l'infection - États-Unis, septembre 2021-février 2022. *Morb Mortal Wkly Rep* 2022.
- [9] Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2019;395(507):e13.
- [10] Huang C., Wang Y., Li X. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. 2020;395:497–506 .
- [11] Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020006.
- [12] Yin Y., Wunderink R.G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23:130–137. 395:507e13.
- [13] Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020006.
- [14] Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. *medRxiv*. sous presse; 2020. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. Feb 9.
- [15] Verity R., Okell L.C., Dorigatti I. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020:30243–30247. S14733099(20)

- [16] Backer J.A., Klinkenberg D., Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5)
- [17] Rabi F.A., Al ZoRabi F.A., Al Zoubi M.S., Kasasbeh G.A., Salameh D.M., Al-Nasser A.D. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens.* 2020;9:E231.
- [18] Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science.* 2003;302:276–278
- [19] Hemida M.G., Perera R.A., Wang P. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia, 2010 to 2013. *Euro Surveill.* 2013;18:20659.
- [20] Chowell G., Abdirizak F., Lee S. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Med.* 2015;13:210.
- [21] Olsen S.J., Chang H.L., Cheung T.Y. Transmission of the severe acute respiratory syndrome on aircraft. *N Engl J Med.* 2003;349:2416–2422

- [22] Yang Y., Peng F., Wang R. The deadly coronaviruses: the 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun.* 2020;109 102434.
- [23] Ding S, Liang TJ. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen With Potential Fecal-Oral Transmission? A COVID-19 Virological and Clinical Review [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.052
- [24] Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut* 2020;69:1010-1018. doi:10.1136/gutjnl-2020-320953
- [25] Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol* 2020;5:eabc3582. doi:10.1126/sciimmunol.abc3582
- [26] Zhou J, Li C, Liu X, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 13]
- [27] Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020;323:1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786 21. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li

- X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;158:1831-1833.
- [28] Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020;69:997-1001. doi:10.1136/gutjnl-2020-321013
- [29] Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065
- [30] Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol* 2020;5:eabc3582. doi:10.1126/sciimmunol.abc3582
- [31] Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* 2020;395:514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- [32] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-936. doi:10.1056/NEJMoa2001191
- [33] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus

- Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- [34] Cholankeril G, Podboy A, Aivaliotis VI, et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California
- [35] Reddm WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients with SARS-CoV-2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.045
- [36] Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19
- [37] Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1636-1637. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.043

- [38] Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article : gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. 2020;(March):1–9.
- [39] Saeed U, Sellevoll HB, Young VS, Sandbæk G, Glomsaker T, Mala T. Covid-19 may present with acute abdominal pain. *Br J Surg*. 2020;107(7):e186–7.
- [40] Pan L, Mu M, Yang P, *et al*. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:766-773.
- [41] Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, *et al*. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* [Internet]. 13 avr 2020
- [42] Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, *et al*. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. doi:10.1111/all.14238. [SEP]
- [43] Bernheim A., Mei X., Huang M., Yang Y., Fayad Z.A., Zhang N. Chest CT findings in Coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. 2020:200463. DOI : 10.1148/2020200463

- [44] Lefèvre N, Corazza F, Valsamis J, et al. The number of X chromosomes influences inflammatory cytokine production following toll-like receptor stimulation. *Front Immunol*. 2019; 10:1052.
- [45] Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the « Sniffin'» Sticks» including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007; 264(3):237–243. »
- [46] Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1): 132–134. doi:10.1177/0194599820922992
- [47] M. Hedou, F. Carsuzaa, E. Chary, E. Hainaut, F. Cazenave-Roblot, M. Masson Regnault .**Comment on ‘Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective’ by Recalcati SJ** *Eur Acad Dermatol Venereol*, 34 (2020), pp. e299-e300
- [48] Y. Li, M. Li, M. Wang, Y. Zhou, J. Chang, Y. Xian, *et al.*
Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study.
Stroke Vasc Neurol, 5 (2020), pp. 279-284

- [49] Beach SR, Praschan NC, Hogan C, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;65:47–53.
- [50] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.