



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE  
RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 358

# Les MANIFESTATIONS DIGESTIVES DE L'infEction a sars-cov-2

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

PAR

**Madame Brigitte Doussouan KONE**

*Née le 14 Novembre 1990 à Bamako (Mali)*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

## Docteur en Médecine

**Mots Clés** : SARS-Cov-2; ACE2; Manifestations gastro-intestinales;  
RT-PCR

**Membres du Jury** :

**Monsieur Youssef SEKKACH**

Professeur de Médecine Interne

**Monsieur Hicham EL ANNAZ**

Professeur de Virologie

**Monsieur Mohamed JIRA**

Professeur de Médecine Interne

**Madame Hakima KABBAJ**

Professeur de Microbiologie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**



**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

<b><i>Doyen</i></b>	<b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b>
<b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i></b>	Professeur Brahim LEKEHAL
<b><i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i></b>	Professeur Toufiq DAKKA
<b><i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i></b>	Professeur Younes RAHALI
<b><i>Secrétaire Général</i></b>	Mr. Mohamed KARRA

\* ***Enseignants Militaires***

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUHA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique\_\_\_\_\_

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUHA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

\* Enseignants Militaires

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

### **FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

\* Enseignants Militaires

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

\* **Enseignants Militaires**

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

\* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH EI Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie

***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***

**\* Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

### **Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed \*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad \*  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. RABHI Monsef \*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TABERKANET Mustafa \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*

Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie

\* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice

\* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSghir Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

\* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

\* Enseignants Militaires

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Génycologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

\* Enseignants Militaires

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie

\* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

\* Enseignants Militaires



# ***DEDICACES***



***À Dieu le créateur tout-puissant***

***Eternel des Armées***

*Je te rends grâce pour tout ce que tu as accompli dans ma vie.*

*Gloire et louange à toi au ciel comme sur la terre pour tous tes bienfaits.*

***À Mon très cher pays le Mali***

***Un Peuple Un But Une Foi***

*Ma patrie, j'ai prêté serment de te défendre et de te servir en tout temps et en toute circonstance avec honneur et loyauté.*

***Au ROYAUME du MAROC***

*Terre d'accueil, terre d'adoption, merci pour l'hospitalité et les connaissances transmises. Que l'amitié entre nos pays se consolide et perdure.*



**À Mon père Siakuy Norbert KONÉ**

**Et à**

**Ma mère Jacqueline DACKOUO**

**Papa**, je te remercie d'avoir toujours cru en moi, cette confiance a été ma source d'inspiration tout au long de mes études. Tu t'es dévoué à donner le meilleur à tes enfants en matière de connaissance et tu nous as appris à nous battre jusqu'au bout pour réussir. J'espère t'avoir honoré à travers ce travail.

**Maman**, l'éducation et les principes que tu m'as inculqué m'ont guidé tout au long de mon parcours. Tu t'es sacrifié pour mon bien-être du début à la fin, je te remercie pour ton énergie et tes prières.

J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Que le seigneur me donne l'occasion de vous combler encore de joie, qu'il vous accorde longue vie.

**À**

***Son Excellence Monsieur Bah N'DAW***

***Président de la République du Mali, Chef de l'Etat,***

***Chef suprême des Forces Armées Maliennes.***

***En témoignage de notre grand respect et notre profonde considération.***



**À  
FEU SA MAJESTÉ LE ROI  
HASSAN II**



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

À

**SA MAJESTÉ LE ROI**

**MOHAMED VI**

***Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées***

***Royales***

***Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale***



*Que Dieu le glorifie et préserve son Royaume.*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE HÉRITIER**  
**MOULAY EL HASSAN**



*Que Dieu le garde.*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE MOULAY RACHID**



*Que Dieu le protège*

**À TOUTE LA FAMILLE ROYALE**

**A**

***Monsieur le Colonel Sadio Camara***

***Ministre de la défense et des anciens combattants***

*En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.*

**A**

***Monsieur le Médecin Colonel major***

***Mohamed Alpha DIAW***

***Directeur central du Service de Santé des Armées***

*En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.*



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade***

***Mohammed ABBAR***

***Professeur d'urologie***

***Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales***

***En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.***



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel major***

***EL Mehdi ZBIR***

***Professeur agrégé en Cardiologie***

***Médecin chef de l'H.M.I.MV-Rabat***

***En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.***



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel***

***Taoufiq AMEZIANE***

***Professeur agrégé en Médecine Interne***

***Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire***

*En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.*



**A**

***Monsieur le Général de Corps d'Armée***

***Abdelfattah LOUARAK***

***Inspecteur Général des Forces Armées Royales***

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération et sincère admiration*

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



**A**

***Monsieur le Médecin Colonel Major***

***Elbaaj Mohammed***

***Directeur de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknes***

***En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération***



**A**

***Monsieur le Médecin Général de Brigade***

***BOULAHYA Abdellatif***

***Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne – Marrakech***

***En témoignant de notre grand respect et notre profonde  
considération***

**A**

***Monsieur le Colonel Attaché de Défense***

***De la République du Mali près du Royaume du Maroc***

***Raba Abdel Kader COULIBALY***

*En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération.*

*Merci pour les encouragements et la disponibilité.*

***A ceux qui me sont les plus chers***

***A ceux qui ont toujours cru en moi***

***A ceux qui m'ont toujours encouragé***

***Je dédie cette thèse à :***

**A**

***Mes frères et sœur***

***Florent, Roger, Jérôme et Justine***

*Les mots me manquent pour exprimer ma gratitude. Merci d'avoir été là  
quand j'en avais besoin. Ce travail est aussi le vôtre.*

*Je vous aime.*

***Aux membres de ma famille***

***A mes oncles et mes tantes : Justin, Felix, Roger, Dominique, Rodrigue, Dabou, Jean-Marie, Corneille, Valère, Marc, Brigitte, Viviane, Noëlle, Anna, Christine, Alice, Oudou, Aminata, Fatim, Sophie, Agnès.***

***A mes cousins et cousines : Emile, Biba, Théodore, François, Sylvie, Gaston, Ramata, Emmanuel.***

*Je vous dédie ce travail pour tous vos conseils et vos prières. Merci pour le soutien indéfectible, je souhaite que Dieu vous accorde santé et prospérité.*

**A**

***Monsieur le Général de Brigade Kèba SANGARÉ***

***Ancien directeur de l'Ecole des Sous-Officiers***

*Vous êtes une source d'inspiration pour moi.*

*En témoignage de notre profond respect et de notre profonde considération*

***A mes instructeurs : Colonel Didier DEMBELÉ, Capitaine Adama  
COULIBALY.***

*Mes respects et considération*

**A**

***Toutes les promotions ESO***

***A mes anciens : Diakalia, Mahmoud, Amadyal, Moise, Youssouf, Blaise.***

***A mes promos : Batiguimé, Cheick Oumar Satigui, Diané, Joseph, Ramata,  
Rosalie, Biba, El Moctar, Djimdé.***

***Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond  
et mon affection la plus sincère.***

***A la communauté Malienne de l'ERSSM***

***Médecins, Dentistes et Pharmacien : Lt Mohamed SISSOKO, Mamby KEITA, Abdoulaye HAIDARA, Aliou DICKO, TOLO Pathé, Bouréïma DIALLO, Mamadou Kolado BOCOUM, Mohamed DIARRA, Gaoussou KAMISSOKO, Fanta TRAORE***

*Nous sommes liés par un destin commun. Je vous dédie cette thèse en témoignage de toute ma reconnaissance pour votre soutien.*

***A***

***Toute la communauté des Pays Amis de l'ERSSM***

*Mes respects et considération.*

***A ma promotion 2012 de l'ERSSM***

***SAIDOU Boubacar Rigo, OUEDRAOGO Jonathan, MAHAMAT  
Zaynaba, ANDAKA Reine Lafleure, CAMARA Djenaba, JOUMAS  
Kesly Jeny***

*Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.*

*Pensée particulière à WOODCOCK Dania Rita Liza*

*Je ne saurai comment te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi et  
pour tout l'amour que tu portes à mon égard. Merci de m'avoir épaulé et  
d'avoir supporté mes caprices durant toutes ces années. Vivement nos  
retrouvailles.*

***A mes amis et collègues***

***Klénan, Appolinaire, François, Rim***

***Je vous souhaite une brillante carrière.***

***A tous ceux qui ont participé de près***

***Ou de loin à la réalisation de ce travail.***

***A tous ceux que j'ai omis de citer.***



# ***REMERCIEMENTS***



***À notre maître, Président de jury***

***Monsieur le Médecin Colonel Youssef SEKKACH***

***Professeur de Médecine Interne à la Faculté de Médecine et de Pharmacie  
de Rabat***

***Médecin Chef du Service de Médecine interne A***

***H.M.I.MV – Rabat***

*Nous vous remercions d'avoir accepté d'encadrer ce travail malgré vos  
nombreuses obligations.*

*Votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement  
professionnel sans limites sont l'objet de notre admiration, et un exemple  
dans l'exercice de la profession.*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et de  
notre profonde estime.*

***A notre maître et rapporteur de thèse***

***Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel Hicham EL ANNAZ***

***Professeur Agrégé en Virologie***

***H.M.I.MV – Rabat***

*C'est un privilège et un honneur pour moi de vous avoir comme rapporteur  
afin de mener ce travail de fin d'étude.*

*Vous m'avez mise en confiance pour ce travail qui me semblait irréalisable.*

*Vous m'avez guidée tout au long de son élaboration avec bienveillance,  
compréhension et disponibilité.*

*Votre gaieté et votre sens de l'humour m'ont beaucoup touché.*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression de ma gratitude et de ma  
profonde reconnaissance.*

***A notre maitre et juge de thèse***

***Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel Mohamed JIRA***

***Professeur agrégé en Médecine interne***

***H.M.I.MV – Rabat***

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu faire partie de notre jury. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse*

*Madame le Professeur Hakima KABBAJ*

*Professeur agrégé de Microbiologie*

*C.H.U Ibn Sina*

*Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites et à la gentillesse avec laquelle vous avez accepté de siéger dans notre jury. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.*

***A Monsieur le Pharmacien Colonel Abdelkader LAATIRIS***  
***Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Médecine et de***  
***Pharmacie de Rabat***  
***H.M.I.MV – Rabat***

*Merci pour votre aide si précieuse pour la réalisation de ce travail. Vous avez été là au moment où tout espoir semblait être perdu. Merci pour votre empathie et votre générosité.*

*Trouvez ici ma sincère reconnaissance et toute ma gratitude.*



***LISTE  
DES ABREVIATIONS***



## Abréviations

<b>ACE2</b>	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
<b>ADAM17</b>	: Domaine 17 de la désintégrine et la métalloprotéase
<b>ALAT</b>	: Alanine aminotransférase
<b>AngII</b>	: Angiotensine 2
<b>AngII-AT1R</b>	: AngII-angiotensin receptor type 1
<b>ARA</b>	: Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
<b>ARDS</b>	: Acute Respiratory Distress Syndrome
<b>ARN</b>	: Acide Ribo Nucléique
<b>ARNm</b>	: Acide Ribo Nucléique messenger
<b>AT1</b>	: Angiotensine 1
<b>ATB</b>	: Arbre trachéobronchique
<b>CatB/L</b>	: catB/L-alanine-DL-glutamate épimérase
<b>CD14</b>	: Cluster de Différenciation 14
<b>CD16</b>	: Cluster de Différenciation 16
<b>CoV</b>	: Coronavirus
<b>Covid-19</b>	: Maladie du coronavirus 2019
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>CT-SCAN</b>	: Tomodensitométrie
<b>ECDC</b>	: European Centre for Disease Prevention and Control
<b>ER</b>	: Réticulum endoplasmique
<b>ERGIC</b>	: Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment

<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
<b>gp130</b>	: Glycoprotéine 130
<b>ICTV</b>	: Comité International de Taxonomie des Virus
<b>IEC</b>	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	: Interferon gamma
<b>IL-6 AMP</b>	: Interleukine-6 amplifieur
<b>IL-6</b>	: Interleukine-6
<b>IL-8</b>	: Interleukine-8
<b>LBA</b>	: Lavage bronchoalvéolaire
<b>MCP-1</b>	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
<b>MERS-CoV</b>	: Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
<b>mIL-6R</b>	: Membrane-bound IL-6 receptor
<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	: Nuclear Factor-kappa B
<b>NSP</b>	: Protéine non structurale
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>ORF</b>	: Open Reading Frame
<b>PPRs</b>	: Pattern Recognition Receptors
<b>RBM</b>	: Receptor Binding Motif
<b>RDB</b>	: Receptor Binding Domain
<b>RdRp</b>	: ARN polymérase ARN-dépendante
<b>RT-PCR</b>	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
<b>SARS-CoV</b>	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

<b>SDRA</b>	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>sIL-6R</b>	: Soluble Interleukin-6 receptor
<b>SNP</b>	: Single nucleotide polymorphism
<b>STAT3</b>	: Signal Transducer and Activator of Transcription 3
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TDR</b>	: Test Diagnostic Rapide
<b>Th1</b>	: T helper 1
<b>TMPRSS2</b>	: Transmembrane Serine Protease 2
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
<b>UTR-</b>	: Untranslated Transcribed Region
<b>VEGF</b>	: Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VIH</b>	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
<b>2019-nCoV</b>	: Nouveau Coronavirus 2019



***LISTE  
DES ILLUSTRATIONS***



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Photographie de June Almeida dans les années 1960 travaillant sur son microscope électronique Philips EM300 (1930 - 2007) .....	7
<b>Figure 2:</b> Journal officiel original de 1968 de l'article intitulé Coronaviruses .....	8
<b>Figure 3:</b> Arbre phylogénétique des coronavirus (CoV) basé sur les séquences nucléotidiques de l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) .....	11
<b>Figure 4:</b> Origines animales des coronavirus humains .....	12
<b>Figure 5:</b> Imagerie par microscopie électronique à transmission du SARS-CoV-2 à coloration négative + acide phosphotungstique .....	19
<b>Figure 6:</b> Illustration en 3D du virion de coronavirus créée par Wikimedia Commons .....	20
<b>Figure 7:</b> Illustration en 3D de la structure de la protéine Spike (S) avant et après la fusion membranaire .....	21
<b>Figure 8:</b> Structure schématique du SARS-CoV, du MERS-CoV et du 2019-nCoV .	24
<b>Figure 9:</b> Schéma montrant le cycle de vie du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes .	34
<b>Figure 10:</b> Schéma montrant des cibles thérapeutiques possibles pour la Covid-19, par mécanisme de libération de cytokines .....	37
<b>Figure 11:</b> Schéma du mécanisme de la diarrhée associée au SARS-CoV-2 .....	42
<b>Figure 12:</b> Tomodensitométrie abdominale montrant un épaississement du côlon ascendant (a, flèche rouge), du côlon transverse (b, flèche rouge) et du côlon gauche (c, flèche bleue). Aspect TDM très évocateur d'une colite. ....	62
<b>Figure 13:</b> Tomodensitométrie abdominale montrant un iléus colique avec des niveaux hydro-aériques (a et b, flèches rouge et bleue). ....	62

<b>Figure 14:</b> Tomodensitométrie abdominale montrant un épaissement du côlon transverse proximal en deux points (flèche rouge).....	63
<b>Figure 15:</b> TDM abdomino-pelvienne d'une patiente de 71 ans montrant :.....	65
<b>Figure 16:</b> Image endoscopique d'une patiente de 71 ans montrant à 40 cm du bord anal des zones inégales d'érythème focal sans ulcération dans le côlon descendant, le côlon sigmoïde et le rectum. Aspect endoscopique très évocateur d'un processus infectieux. ....	66

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1:</b> Caractéristiques des gènes exprimés par le SARS-CoV-2 .....	25
<b>Tableau 2:</b> Liste des protéines non structurales (NSP) du SARS-CoV-2 et leurs fonctions moléculaires .....	26
<b>Tableau 3:</b> Prévalence des manifestations gastro-intestinales dans les différentes études.....	46
<b>Tableau 4:</b> Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique.....	51



# ***SOMMAIRE***



<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES CONCERNANT LE SARS-COV-2</b> .....	3
I. Historique.....	4
II. Rappels virologiques.....	9
A. Réservoirs primaires et hôtes de coronavirus .....	9
1. Diversité des coronavirus .....	9
2. Origine du SARS-CoV-2.....	13
B. Structure et génome du SARS-CoV-2 .....	15
1. Structure du virus .....	15
2. Structure du génome.....	22
III. Épidémiologie.....	27
1. Aspects épidémiologiques .....	27
2. Modes de transmission .....	28
3. Contagiosité et période d'incubation.....	29
4. Facteurs de risque.....	30
IV. Physiopathologie .....	31
1. Cycle de vie du SARS-CoV-2 .....	31
2. Mécanismes de la tempête de cytokine dans la Covid-19.....	35
<b>DEUXIEME PARTIE : MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INFECTION A SARS-COV-2</b> .....	38
I. Manifestations digestives.....	39
A. Manifestations gastro-intestinales chez l'adulte .....	39
1. Diarrhée .....	39

2. Nausées et vomissements .....	42
3. Douleurs abdominales .....	43
4. Anorexie.....	44
5. Agueusie .....	45
6. Autres manifestations gastro-intestinales .....	45
B. Manifestations gastro-intestinales chez le sujet âgé.....	47
C. Manifestations hépatiques.....	47
D. Manifestations pancréatiques.....	48
II. Autres manifestations cliniques.....	49
III. Evolution et pronostic .....	52
IV. Diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2.....	53
A. Diagnostic biologique.....	53
1. Phase pré analytique.....	53
1.1. Prélèvements.....	53
1.2. Acheminement des prélèvements.....	53
2. Détection de l'ARN viral du SARS-CoV-2 par RT-PCR.....	54
2.1. Détection de l'ARN viral dans le prélèvement respiratoire .....	54
2.2. Détection de l'ARN viral dans les selles .....	55
3. Diagnostic antigénique du SARS-CoV-2.....	56
4. Diagnostic sérologique du SARS-CoV-2.....	58
5. Autres bilans biologiques .....	59
B. Diagnostic radiologique .....	61
1. CT-SCAN .....	61
2. Endoscopie.....	67

3. Preuves histologiques .....	67
V. Prise en charge .....	68
A. Traitement curatif .....	68
1. Molécules utilisés .....	68
1.1. Chloroquine / Hydroxychloroquine .....	68
1.2. Remdesivir .....	68
1.3. Lopinavir–Ritonavir .....	69
1.4. Corticostéroïdes.....	69
1.5. Anti-interleukine .....	70
B. Prise en charge des cas de Covid-19 au Maroc .....	71
1. Prise en charge du cas possible .....	71
2. Prise en charge du cas confirmé ou probable .....	71
3. Critères de guérison .....	72
4. Prise en charge en post-guérison.....	72
5. Suivi de pharmacovigilance.....	73
6. Protocole thérapeutique .....	73
7. Critères de transfert en réanimation .....	74
C. Traitement préventif .....	74
1. Mesures non spécifique .....	74
2. Vaccination .....	76
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>77</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>79</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>83</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>88</b>



# ***INTRODUCTION***



En décembre 2019, un nouveau coronavirus a été identifié comme agent pathogène responsable de la pneumonie à Wuhan, en Chine, qui a été nommé provisoirement 2019-nCoV par l'Organisation mondiale de la santé (1,2). Sur la base de la phylogénie, de la taxonomie et de la pratique établie, 2019-nCoV a été officiellement nommée SARS-CoV-2 par le groupe d'étude sur les Coronaviridae de l'ICTV (3) et COVID-19 la maladie causée par le SARS-CoV-2 (4).

Bien que la COVID-19 se manifeste généralement par la fièvre et des symptômes respiratoires, des manifestations digestives comme la diarrhée, les nausées, les vomissements et l'inconfort abdominal sont fréquentes variant significativement parmi les différentes populations étudiées (5).

En effet, le virus SARS-CoV-2 affecte le système digestif directement en causant des lésions tissulaires et indirectement en produisant une réaction inflammatoire entraînant des modifications de la flore intestinale.

Les manifestations digestives sont particulièrement fréquentes chez les personnes âgées et peuvent être associées à un syndrome confusionnel

Le caractère infectieux et transmissible de l'ARN viral dans les selles des patients COVID-19 n'est toujours pas établi.

L'objectif de notre étude est de décrire les manifestations digestives de l'infection à SARS-CoV-2 à partir de la littérature.



***PREMIERE PARTIE :  
GENERALITES  
CONCERNANT LE SARS-  
COV-2***



## I. Historique

La découverte du tout premier coronavirus remonte en **1930**, lorsque, *Schalk et Hawn* dans le Dakota du Nord, aux États-Unis ont signalé une nouvelle maladie respiratoire chez les poussins âgés de deux jours à trois semaines, se caractérisant par une détresse respiratoire aiguë. Le virus responsable a été nommé : virus de la bronchite infectieuse aviaire (Infectious Bronchitis Virus, *IBV*).

Les deux auteurs ont rapporté dans le *Journal of the American Veterinary Medical Association* (JAVMA) le titre de l'article "An apparently new respiratory disease of chicks." en **1931**(6).

Il faut attendre **1965** pour que les chercheurs britanniques *David Tyrrell* et *Malcolm Bynoe* de la Common Cold Unit de Salisbury, en Angleterre individualisent une souche virale, appelée *B 814*, à partir d'écouvillonnage respiratoire d'un jeune garçon présentant un rhume typique. La culture du virus a été réalisée en utilisant comme milieu de culture des cellules de trachée humaine embryonnaire (7).

Les chercheurs ont à posteriori administré par voie intra nasale à des volontaires sains le liquide de ce milieu de culture ou des prélèvements nasaux des personnes atteintes de rhume. Ensuite, des échantillons qui ont provoqué des rhumes chez les volontaires ont été inoculés dans des cultures cellulaires, de sorte que d'éventuels agents viraux puissent être cultivé pour une analyse plus approfondie (8).

En **1966**, *Hamre* et *Procknow*, chercheurs à l'université de Chicago, mentionnent avoir cultivé un virus sur des cultures de cellules rénales embryonnaires humaines inoculées avec des prélèvements respiratoires d'étudiants en médecine atteints de rhume. Ce virus appelé *229 E*, était sensible à l'éther comme le virus *B 814* avec un matériel génétique composé d'ARN (9).

En **1967**, *Kenneth McIntosh* et ses collaborateurs des Instituts nationaux de la santé (NIH, Bethesda, Maryland) aux Etats-Unis ont découvert une nouvelle souche virale appelé *OC43* ayant une ressemblance morphologique étroite avec le virus de la bronchite infectieuse aviaire. Ce virus a été isolé sur la base d'explants trachéaux humains conservés en culture d'organes, d'où le «OC» dans le nom du virus (10).

Dans la même année, les chercheurs britanniques *June Dalziel Almeida* Virologue, biologiste (**Figure 1**) et *David Tyrrell* ont découvert au microscope électronique que les deux virus respiratoires humains *229 E* et *B 814* sont morphologiquement identiques aux virus de la bronchite infectieuse aviaire *IBV* portant à leur surface une couche de projections et sont tous sensibles à l'éther (11).

Le 16 novembre **1968**, la revue *Nature* a rapporté qu'un groupe de virologues avait reconnu le nom de «Coronaviruses» pour un nouveau groupe de virus, déterminé à partir de critères exclusivement morphologiques (**Figure 2**) (12).

La première décennie du **21ème** siècle a vu une augmentation du nombre de coronavirus qui ont été identifiés, ainsi que le nombre de génomes de coronavirus qui ont été séquencés.

Entre Novembre **2002** et juillet **2003**, un agent infectieux a causé une épidémie de pneumonie atypique dans la province de Guangdong, Sud de la Chine. Se caractérisant généralement par une **fièvre élevée** et des **symptômes respiratoires légers**, mais évoluant rapidement vers une **pneumonie** en quelques jours. L'agent a été identifié et nommé *SARS-CoV* responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) ayant infecté 8437 individus et causé 813 décès dans le monde représentant ainsi la première pandémie bien documentée de ce siècle (13).

Après l'émergence du *SARS-CoV* en 2003, d'autres virus humains supplémentaires de coronavirus ont été découverts.

Quant au coronavirus *MERS-CoV*, il a été identifié pour la première fois chez un patient du Royaume d'Arabie saoudite en juin **2012** qui a été admis à l'hôpital pour une **pneumonie** compliquée d'une insuffisance rénale aiguë. Le virus a ensuite été isolé dans les expectorations du patient. Par la suite, tous les cas de *MERS-CoV* ont été établis dans la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord, en Europe, en Asie de l'Est et aux États-Unis. Avec de nombreux cas consécutifs et groupes d'infections ayant été signalés depuis septembre 2012 (17).

Le *SARS-CoV* et le *MERS-CoV* sont deux coronavirus **épidémiques** hautement pathogènes impliquant des taux de mortalité élevé. A l'inverse les quatre autres coronavirus humains (*HCoV-NL63*, *HCoV-229E*, *HCoV-OC43* et *HKU1*) sont des souches **endémiques** responsables d'épisodes de rhume chez les humains dans le monde entier (18).



**Figure 1:** Photographie de June Almeida dans les années 1960 travaillant sur son microscope électronique Philips EM300 (1930 - 2007) (19)

#### VIROLOGY

### **Coronaviruses**

A NEW group of viruses with the name of coronaviruses has been recognized by an informal group of virologists who have sent their conclusions to *Nature*. (They are J. D. Almeida; D. M. Berry; C. H. Cunningham; D. Hamre; M. S. Hofstad; L. Mallucci; K. McIntosh; D. A. J. Tyrrell.)

They point out that with negative staining, avian infectious bronchitis virus has a characteristic electron microscopic appearance resembling, but distinct from, that of myxoviruses. Particles are more or less rounded in profile; although there is a certain amount of polymorphism, there is also a characteristic "fringe" of projections 200 Å long, which are rounded or petal shaped, rather than sharp or pointed, as in the myxoviruses. This appearance, recalling the solar corona, is shared by mouse hepatitis virus and several viruses recently recovered from man, namely strain B814, 229E and several others. These viruses also share a number of other properties as indicated in the table. (Anyone interested in the data on which the table is based may obtain a short bibliography on application to Dr D. A. J. Tyrrell at the Common Cold Research Unit, Salisbury, Wiltshire.)

**Figure 2:** Journal officiel original de 1968 de l'article intitulé Coronaviruses (12).

## II. Rappels virologiques

### A. Réservoirs primaires et hôtes de coronavirus

#### 1. Diversité des coronavirus

Les coronavirus (CoV) appartiennent à l'ordre des *Nidovirales*, dans la famille des *Coronaviridae* et membres de la sous-famille des *Orthocoronavirinae*. Selon le 10<sup>ème</sup> rapport du Comité international de taxonomie des virus (ICTV), *l'Orthocoronavirinae* est composé de quatre genres : Alphacoronavirus (alpha-CoV), Betacoronavirus (beta-CoV), Gammacoronavirus (gamma-CoV) et Deltacoronavirus (delta-CoV).

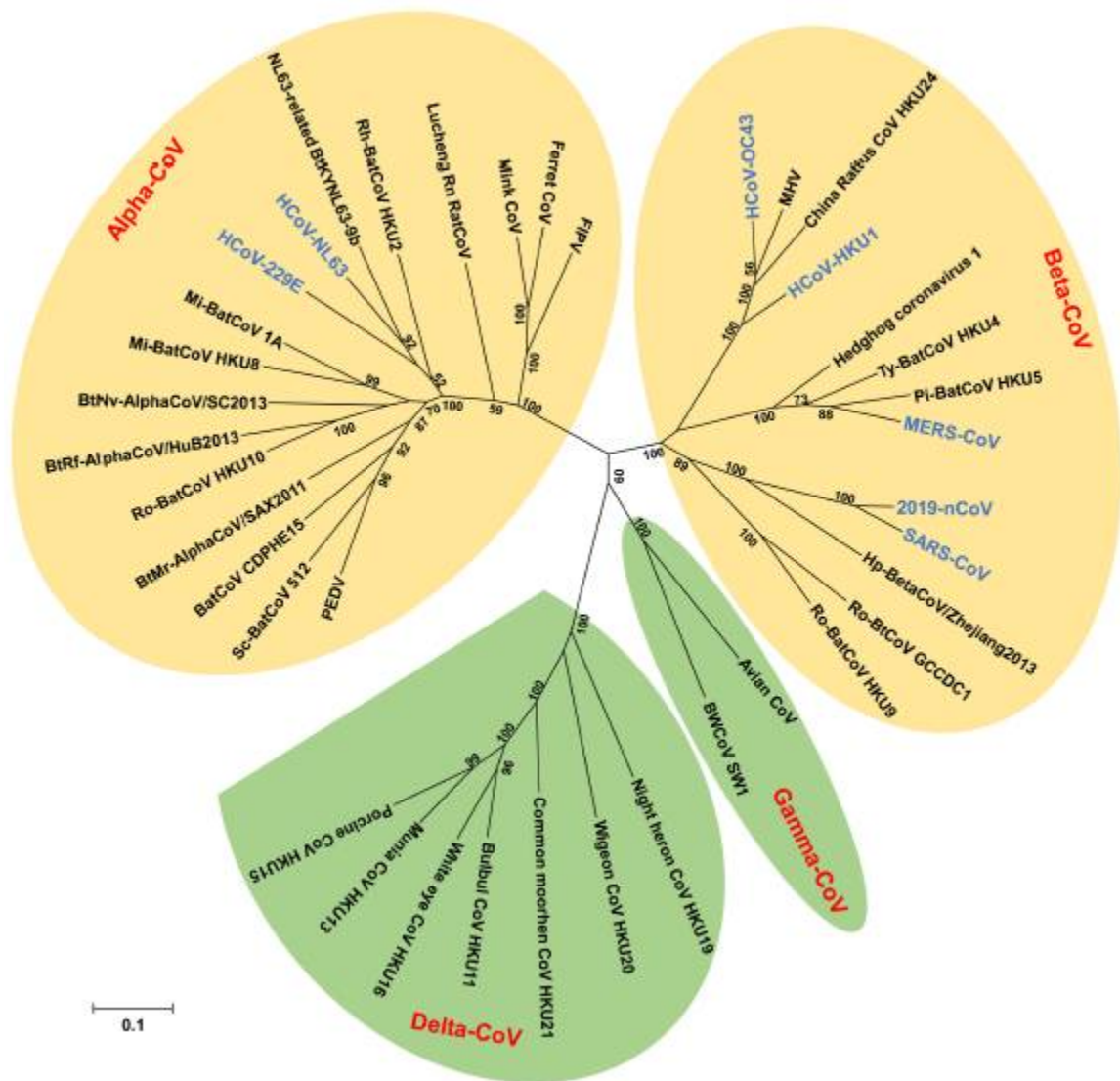
Les *alphacoronavirus* et les *betacoronavirus* infectent seulement les mammifères. Les *gammacoronavirus* et les *deltacoronavirus* infectent les oiseaux, mais certains d'entre eux peuvent également infecter les mammifères. Les *alphacoronavirus* et *betacoronavirus* causent généralement des maladies respiratoires chez l'homme et une gastro-entérite chez les animaux.

Parmi tous les coronavirus identifiés à ce jour, sept ont la capacité d'infecter les humains, y compris HCoV-229E, HCoV-NL63 appartenant à *alphacoronavirus* ainsi que HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, et le nouveau coronavirus (2019-nCoV), qui sont connus pour être des *betacoronavirus* (20,21) (**Figure 3**).

Les deux virus hautement pathogènes sont le SARS-CoV et le MERS-CoV responsable de complication respiratoire sévère chez l'homme et les quatre autres coronavirus humains (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 et HKU1) n'induisent que des maladies respiratoires supérieures légères chez les hôtes immunocompétents, bien que certains peuvent provoquer des infections graves chez les nourrissons, les jeunes enfants et les personnes âgées (21).

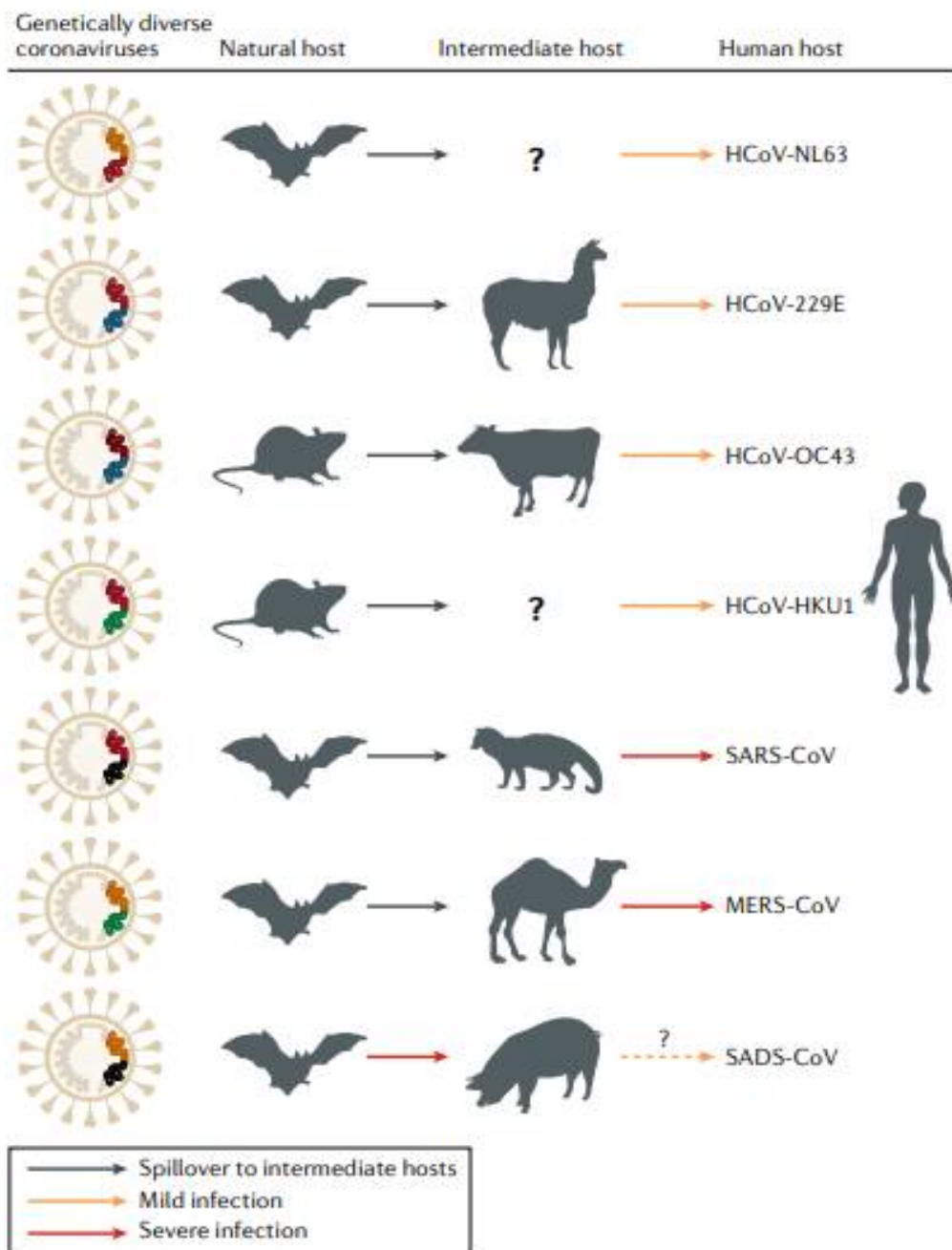
Sur la base de données des séquences actuelles, tous les coronavirus humains sont d'origine animale : SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 et HCoV-229E sont considérés comme ayant pour précurseurs des chauves-souris. La chauve-souris du genre *Rhinolophus* (Rhinolophidés) est l'hôte animal primaire du SARS-CoV. Le MERS-CoV est phylogénétiquement apparenté à des coronavirus (Tylonycteris bat HKU4 et Pipistrellus bat HKU5) appartenant à la famille des *Vespertilionidae* (Vespertilionidés). Tandis que, HCoV-OC43 et HKU1 doivent probablement provenir des rongeurs.

Les animaux domestiques peuvent jouer un rôle important en tant qu'hôtes intermédiaires activant le virus pour le transmettre aux humains. Une nouvelle souche de coronavirus *Rhinolophus chauve-souris HKU2*, nommé SADS-CoV est responsable du syndrome de diarrhée aiguë porcine (SADS) chez les porcelets ; à présent aucune preuve d'infection n'a été signalée chez l'homme (**Figure 4**) (21).



**Figure 3:** Arbre phylogénétique des coronavirus (CoV) basé sur les séquences nucléotidiques de l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) (20).

Les quatre principaux clusters phylogénétiques correspondent aux genres alpha-CoV, beta-CoV, gamma-CoV et delta-CoV. Chaque genre CoV contient différents sous-genres. Les lettres en bleu indiquent les coronavirus humains.



**Figure 4:** Origines animales des coronavirus humains (21).

## 2. Origine du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 partage **96,2%** d'homologie nucléotidique avec une chauve-souris RaTG13-CoV isolée du genre *Rhinolophus affinis*. Comme dans les cas du SARS-CoV et MERS-CoV, la divergence de séquence entre SARS-CoV-2 et RaTG13 est trop grande pour attribuer une relation parentale. C'est à dire que les chauves-souris ne sont peut-être pas les hôtes réservoirs immédiats du SARS-CoV-2 sauf si des CoV de chauves-souris presque identiques sont trouvés à l'avenir.

Plusieurs études récentes basées sur le séquençage métagénomique ont suggéré qu'un groupe de petits mammifères en voie de disparition connus sous le nom de pangolin (*Manis javanica*) pourraient également héberger les bêta-CoV ancestraux liés au SARS-CoV-2. Ces nouveaux génomes de pangolin CoV partagent **85 à 92%** d'homologie de séquence nucléotidique avec le SARS-CoV-2. Cependant, ils sont également étroitement liés à RaTG13 avec environ 90% d'identité au niveau de la séquence nucléotidique.

Ils se regroupent en deux sous-lignées de SARS-CoV- Virus de type 2 dans l'arbre phylogénétique, l'un d'eux qui partagent un domaine de liaison au récepteur plus similaire (*receptor binding domain*, RBD) avec le SARS-CoV-2, avec 97,4% d'acides aminés d'identité de séquence. À l'opposé, les RBD de SARS-CoV-2 et RaTG13 sont plus divergents, avec un degré plus élevé d'homologie de séquence à l'échelle du **génom**e. Une étude antérieure sur les pangolins malades a également rapporté la détection de contigs viraux à partir d'échantillons pulmonaires, qui se révèlent être similaires au SARS-CoV-2.

On ne peut donc pas exclure la possibilité que le pangolin soit l'un des hôtes animaux intermédiaires du SARS-CoV-2. Cependant, il n'y a actuellement

aucune preuve qui soutient une origine directe du pangolin avec le SARS-CoV-2 en raison de la divergence de séquence entre le SARS-CoV-2 et les bêta-CoV liés au SARS-CoV-2 du pangolin.

De plus, la distance entre SARS-CoV-2 et RaTG13 est encore plus court que celle entre SARS-CoV-2 et les bêta-CoV liés au SARS-CoV-2 du pangolin. La voie évolutive du SARS-CoV-2 chez les chauves-souris, pangolins et autres mammifères reste à être établie.

Alors que l'homologie de séquence la plus élevée a été trouvée dans les RBD entre le SARS-CoV-2 et les bêta-CoV liés au SARS-CoV-2 du pangolin, le SARS-CoV-2 et RaTG13 partagent le plus haut **génome** d'homologie de séquence. Il est hautement spéculatif que le degré élevé de similitude entre les RBD des bêta-CoV liés au SARS-CoV-2 du pangolin et le SARS-CoV-2 soit motivé par la sélectivité d'évolution convergente. Une contre-proposition est en faveur d'une recombinaison entre les bêta-CoV liés au SARS-CoV-2 du pangolin et RaTG13 liés au SARS-CoV-2 dans une troisième espèce animale sauvage (22).

Des auteurs ont démontré à partir d'analyse génétique de 103 génomes du SARS-CoV-2, que le virus a évolué en deux types (L et S), et bien défini par seulement deux SNP montrant une liaison presque complète entre les souches de SARS-CoV-2.

- Le type L (~ 70%) plus répandu et supposé être le plus agressif.
- Le type S (~ 30%) des souches est très probablement la version plus ancienne de SARS-CoV-2 (23).

## B. Structure et génome du SARS-CoV-2

### 1. Structure du virus

La particule virale du SARS-CoV-2 a une forme ronde avec une taille moyenne de **75 nm**, variant selon les données 67 nm selon *Varga et al* (24), variant entre 60 et 140 nm rapporte *Zhu et al* (1), montrant une accumulation de taches inégales sur la surface et une projection d'enveloppe se terminant par un rond «péplomérique» (25) (**Figure 5**). La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface : la protéine Spike (S), protéine d'enveloppe (E) ainsi que de membrane (M) et l'Hémagglutinine estérase (HE) pour certains coronavirus (26) (**Figure 6**).

La première protéine structurale, la protéine de pointe (S) est le principal déterminant du tropisme cellulaire et donc de la transmission inter espèces des coronavirus, car il lie le virus à un récepteur cellulaire et catalyse ensuite l'entrée du virus par fusion membranaire. La structure 3D du S viral du 2019-nCoV déterminée par microscopie électronique (**Figure 7A**) a révélé sa similitude avec S d'autres coronavirus permettant ainsi de déduire d'autres fonctionnalités d'autres coronavirus.

S est une protéine trimère transmembranaire de type I avec un N terminal peptide signal clivable qui est un grand ectodomaine fortement N-glycosylé (60–90 glucides par trimère), une région transmembranaire et une queue cytoplasmique contenant un regroupement de résidus de cystéine S-acylés. L'ectodomaine est clivé par les protéases dans l'intervalle engendrant un domaine S1 très variable, portant les activités de liaison au récepteur, et plus un domaine S2 conservé qui catalyse la fusion membranaire (27).

Le domaine S1 est divisé en un domaine N terminal (NTD) et un domaine C terminal (CTD). Le NTD présente un pli structurel aussi des galectines humaines, lectines liant le galactose, et donc, dans la plupart des coronavirus, un sucre est présent à la surface de la cellule servant de facteur d'attachement. Le CTD est responsable de la liaison au récepteur de l'hôte par l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) dans le cas du SARS-CoV et du 2019-nCoV. Le CTD contient deux sous-domaines : une structure de base (une feuille  $\beta$  antiparallèle à cinq brins) et le RBM (*receptor binding motif*), qui détermine la spécificité de liaison au récepteur. Le CTD de S a fondamentalement le même repliement dans les autres coronavirus, même s'ils utilisent des récepteurs hôtes différents, comme la dipeptidyl peptidase 4 pour le MERS-CoV.

La diversité de l'utilisation des récepteurs est une caractéristique des coronavirus (en supposant qu'ils proviennent tous d'un ancêtre commun) indique déjà qu'ils ont changé leur spécificité de liaison aux récepteurs plusieurs fois au cours de l'évolution.

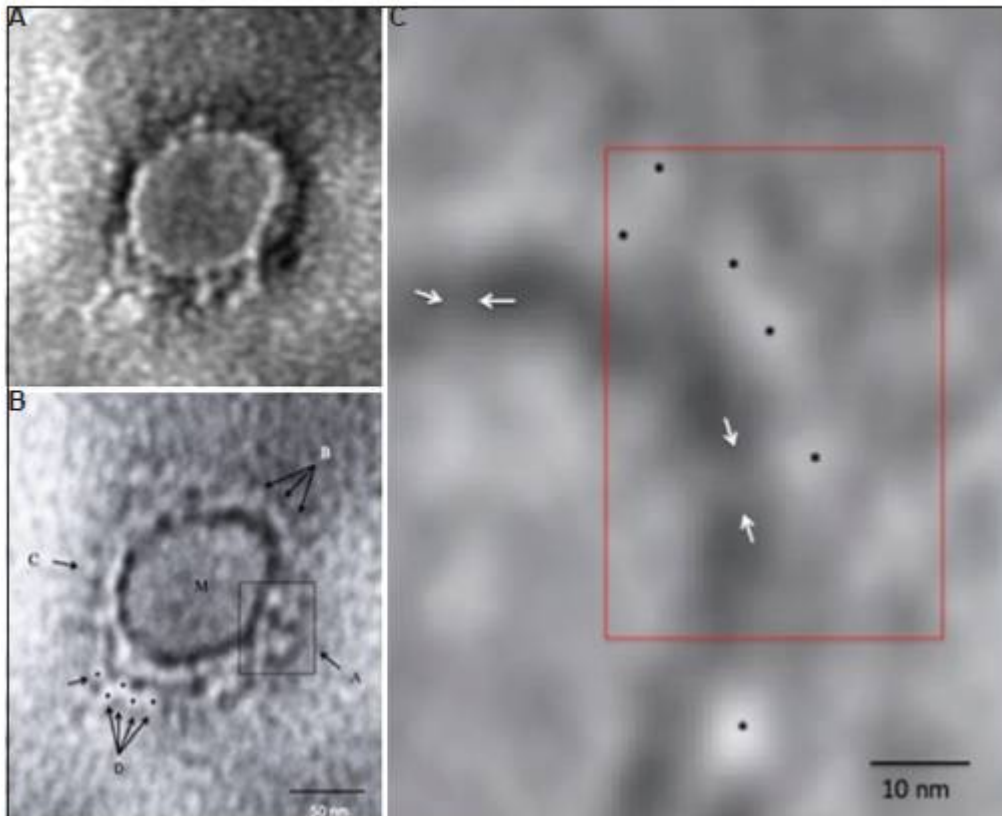
Après s'être lié à son récepteur, S catalyse la fusion de la membrane virale et cellulaire pour permettre l'accès du génome viral au cytosol. Une condition préalable à cette activité est le clivage de S en sous-unités, un processus appelé amorçage. Le premier site de clivage est situé à la limite S1 / S2 et un autre site (appelé **S2'**) dans S2. Les coronavirus ont développé de multiples stratégies d'activation protéolytique de S, et un grand nombre de protéases hôtes, telles que la furine, la trypsine, la protéase transmembranaire / la sérine (TMPRSS) et les cathepsines ont été identifiées pour traiter la protéine de pointe (27).

Le clivage au site interne **S2'** se produit juste en amont de la séquence S-F-I-E-D-L-L-F, qui est hautement conservée entre les protéines S des coronavirus. Il fonctionne probablement comme un peptide de fusion qui s'insère dans la membrane cellulaire une fois le changement conformationnel qui catalyse la fusion membranaire a été initié. Ce qui déclenche le repliement de S n'est pas claire ; le pH bas prévalant dans l'endosome pendant l'entrée du virus n'est nécessaire que pour activer les cathepsines et la liaison au récepteur donc ne provoque que des modifications de conformation mineures, mais peut être nécessaire pour exposer un site de clivage protéolytique précédemment masqué.

La structure des parties de la sous-unité S2 du SARS-CoV dans la conformation post fusion (**Figure 7B**) a révélé un faisceau de six hélices entre deux heptad repeat HR1 et HR2 (un motif de sept acides aminés dans lesquels les acides aminés 1 et 4 sont hydrophobes), qui est une caractéristique des protéines de fusion de classe I, telles que l'hémagglutinine (HA) du virus de la grippe et la Gp160 de VIH. Cependant, le faisceau de six hélices formé par S est plus long, indiquant que sa formation a libéré plus d'énergie entraînant la fusion de deux bicouches lipidiques.

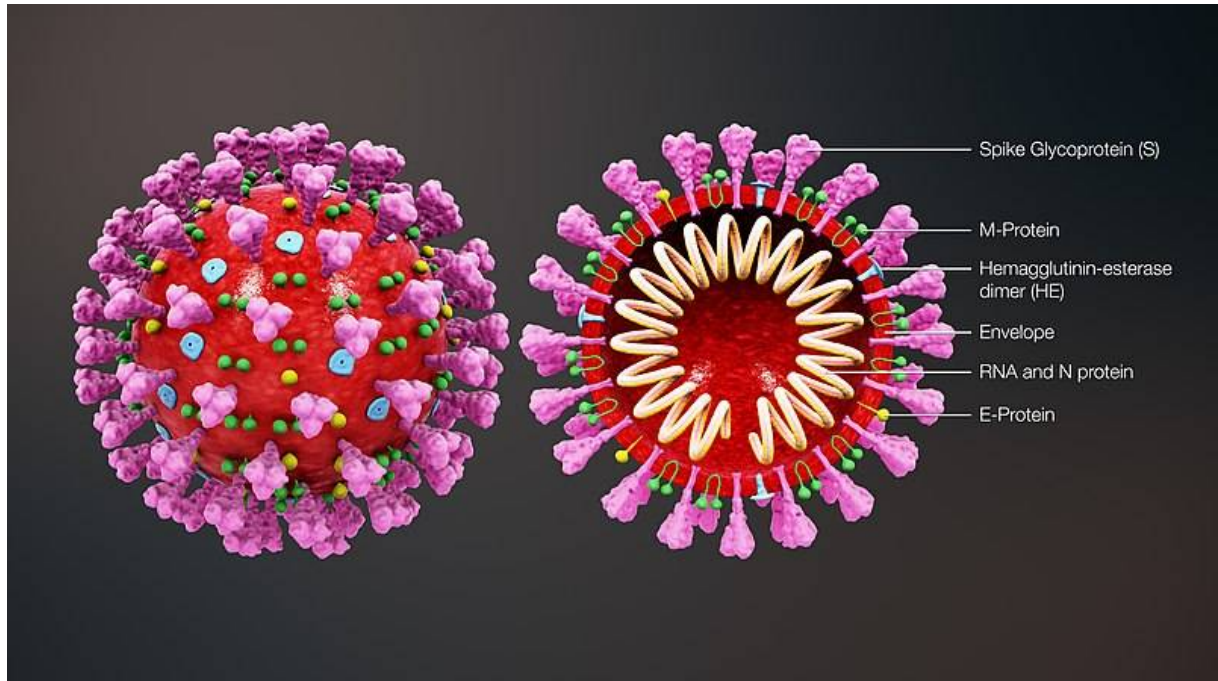
La seconde protéine structurale, les protéines d'enveloppe (E) sont un groupe de protéines virales relativement petites 75 acides aminés aidant à l'assemblage et à la libération des virions. La protéine E est connue pour agir comme des viroporines qui s'assemblent à la membrane de la cellule hôte et forment des pores protéines-lipides impliqués dans le transport ionique. Parmi les protéines structurales du SARS-CoV-2, la protéine E est considérée comme une potentielle cible médicamenteuse.

Les protéines M, quant à eux sont des protéines structurales longues de 222 acides aminés qui fonctionnent de concert avec les protéines E, N et S, et jouent un rôle majeur dans l'encapsidation de l'ARN. Ce sont les protéines virales les plus abondantes des coronavirus impliquées dans la fourniture d'une forme distincte au virus (27,28).



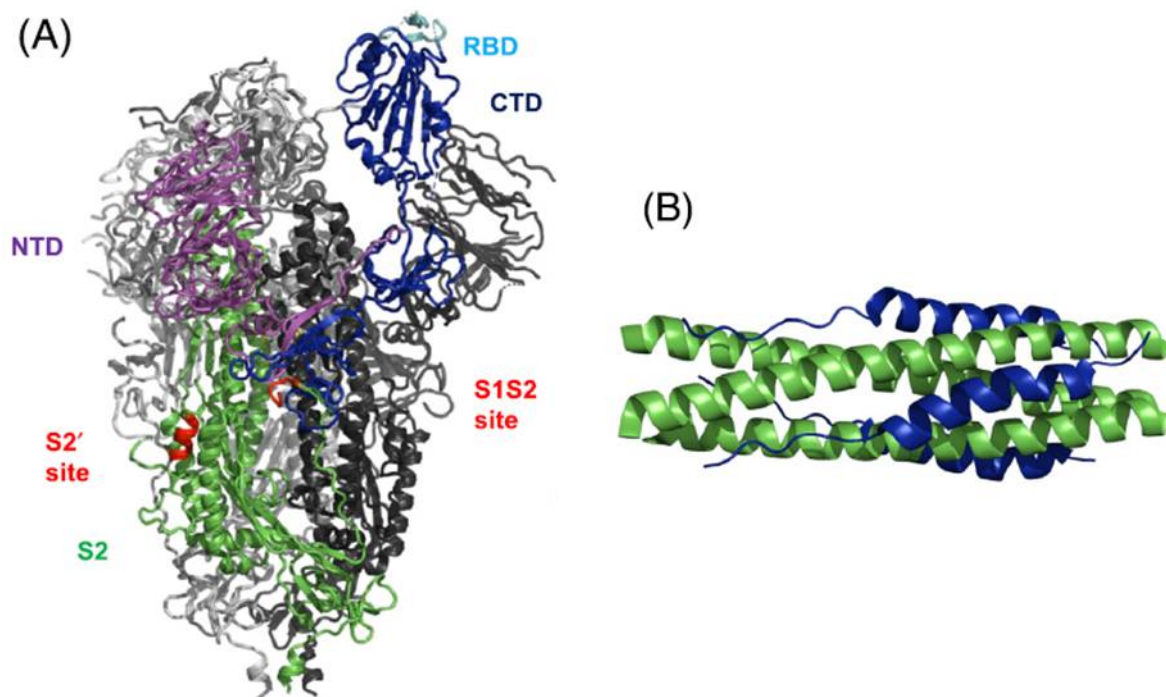
**Figure 5:** Imagerie par microscopie électronique à transmission du SARS-CoV-2 à coloration négative + acide phosphotungstique (25).

- (A) Particule virale montrant des caractéristiques morpho diagnostiques de la famille des Coronaviridae.
- (B) Image défocalisée de la même particule résolvant la glycoprotéine d'enveloppe du virus dans les détails les plus fins : La zone encadrée **A** montre un agrégat de type tétramère de quatre péplomères distincts, les flèches montrées par **B** indiquent une morphologie plus orthodoxe des projections de surface de coronavirus, **M** indique la matrice de la particule virale, **C** indique une «tête péplomère» distincte avec une silhouette de tache négative, la zone **D** montrant d'éventuelles projections linéaires au total cinq péplomères distincts comme indiqué par les flèches.
- (C) Une image traitée hautement agrandie pour les corrections de pixels montrant une preuve distincte de «traque» directe reliant le péplomère à la surface du virion. Les péplomères sont indiqués avec un astérisque et la tige par une flèche.



**Figure 6:** Illustration en 3D du virion de coronavirus créée par Wikimedia Commons (29).

L'enveloppe virale est cloutée par les glycoprotéines de surface, Spike (S), de membrane (M), d'enveloppe (E) et Hémagglutinine estérase (HE). Le génome est constitué d'un brin d'ARN de sens positif qui interagit avec la nucléoprotéine de capsid (N) pour former la nucléocapside hélicoïdale (26).



**Figure 7:** Illustration en 3D de la structure de la protéine Spike (S) avant et après la fusion membranaire (21).

- (A) Structure de l'ectodomaine trimérique de S du 2019-nCoV. La sous-unité S2 dans un monomère est représentée en vert, le domaine N terminal (NTD) de S2 en magenta, et le domaine terminal C (CTD) de S2 en bleu. Le CTD est en « up-conformation », exposant le domaine de liaison pour le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) (couleur cyan). Les sites de clivage S1 / S2 et S2' sont indiqués en rouge.
- (B) Structure des domaines heptade de répétition (HR) de S du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV). Le domaine de répétition de l'heptade 1 (HR1) est étiqueté en vert et, en bleu la région 2 (HR2) répétée. La formation de ce faisceau à six hélices est censée entraîner la fusion membranaire.

## 2. Structure du génome

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à **ARN monocaténaire** positivement polarisé de **29,9** kilobase connecté à une nucléoprotéine entourée d'une protéine matricielle à base de capsid (Figure 6). Le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV.

Les protéines de la nucléocapside (N) jouent un rôle important dans le conditionnement de l'ARN viral en ribonucléocapside. La protéine N du SARS-CoV-2 est hautement conservée dans les coronavirus partage environ 90% d'identité de séquence avec celle du SARS-CoV. Elle médie à l'assemblage viral en interagissant avec le génome viral et la protéine M, qui sont utiles dans l'augmentation de la transcription et de la réplication de l'ARN viral. Elle se lie à l'ARN viral par son domaine de liaison en utilisant ses 140 acides aminés donnant l'effet de perle sur une chaîne. Ainsi, les protéines N sont considérées comme des potentielles cibles médicamenteuses.

La constitution génétique du SARS-CoV-2 est composée de 13 à 15 cadres de lecture ouverts (en anglais *open reading frame*, ORF) contenant environ 30.000 nucléotides. L'ensemble du génome du SARS-CoV-2 code environ 7.096 résidus de polyprotéine longue qui se compose de protéines structurelles et non structurelles (NSP).

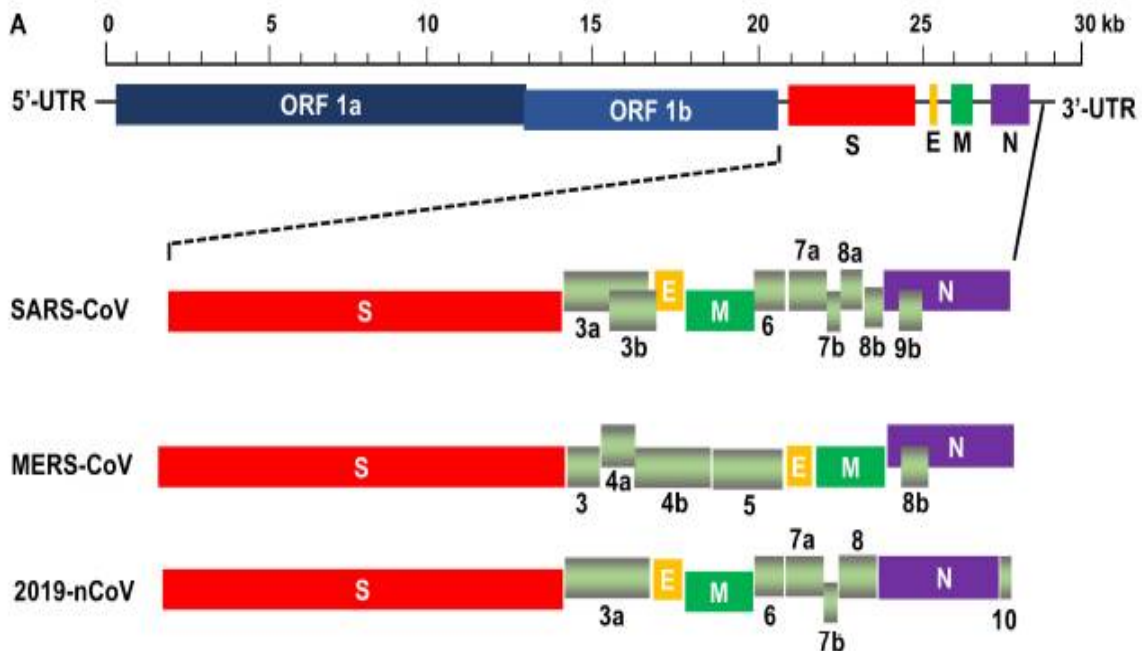
La polyprotéine de réplicase est une autre enzyme essentielle qui aide au clivage de l'ARN de l'hôte et la réplication de l'ARN viral. Les protéines non structurelles ORF 1a et 1ab partagent la majorité du contenu nucléotidique du génome viral.

Les polyprotéines de réplicase sont des protéines multifonctionnelles qui peuvent effectuer diverses tâches, contribuant à la pathogenèse virale. Cependant, le rôle principal de ces protéines est d'aider à la transcription et à la réplication de l'ARN viral.

Principalement, ces protéines sont subdivisées en divers NSP tels que nsp1, nsp2, nsp3, nsp4 et protéases telles que les protéases PL et 3CL. L'ORF1ab contient un domaine ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) spécifique jouant un rôle central dans la transcription et la réplication de l'ARN viral. La polyprotéine réplicase est composée de trois domaines : macro, papaine, et les principaux domaines de protéase.

Deux grosses protéines non structurales ORF se chevauchant, ORF1a et ORF1b, résident dans deux tiers du génome à l'extrémité 5', et un tiers du génome à l'extrémité 3' codent pour quatre protéines structurales dans l'arrangement séquentiel de pointe (S), enveloppe (E), membrane (M) et nucléocapside (N) (**Figure 8A**).

Les polyprotéines pp1a et pp1ab sont codées par les ORF 1a et 1b, où la polyprotéine pp1ab est codée par le mécanisme de décalage de cadre ribosomal du gène 1b. Ces polyprotéines sont ensuite traitées par des protéinases virales codées et produisent 16 protéines non structurales. Les protéines ainsi produites s'agglomèrent ensuite entre elles pour former le complexe réplicase-transcriptase indispensable à la réplication et à la transcription de l'ARN génomique viral lors de l'infection. Le génome du SARS-CoV-2 code les polyprotéines pp1ab, quatre protéines structurales et six protéines accessoires (**3a, 6, 7a, 7b, 8 et 10**), qui est comparable à la structure du SARS-CoV et du MERS-CoV (26,28,30)(**Figure 8**).



**Figure 8:** Structure schématique du SARS-CoV, du MERS-CoV et du 2019-nCoV (30).

(A) Diagramme schématique de l'organisation génomique du SARS-CoV, du MERS-CoV et 2019-nCoV. Les régions génomiques ou cadres de lecture ouverts (ORF) sont comparés. Protéines structurales, dont le Spike (S), l'enveloppe (E), la membrane (M) et de nucléocapside (N), ainsi que des protéines non structurales traduites à partir d'ORF 1a et d'ORF 1b et des protéines accessoires, y compris 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b et 9b (pour le SARS-CoV), 3, 4a, 4b, 5 et 8b (pour MERS-CoV) et 3a, 6, 7a, 7b, 8 et 10 (pour 2019-nCoV) sont indiqués. 5'-UTR et 3'-UTR : Régions non traduites.

Les différents gènes exprimés par le SARS-CoV-2 (**Tableau 1**) ainsi que les protéines non structurales (NSP) trouvées dans les polyprotéines et leurs fonctions respectives sont représentées dans le **tableau 2**. Les protéines représentées en gras indiquent les cibles possibles des composés antiviraux.

Numéro	Gènes	Locus	Taille (aa)	Protéines
1	<b>ORF1ab</b>	BCB15089.1/ BCB97900.1	7096	Polyprotéine ORF1ab
1	<b>ORF1a</b>	YP_009725295.1	4405	Polyprotéine ORF1a
2	<b>ORF2 (S)</b>	BCA87361.1	1273	Péplomère (protéine S)
3	<b>ORF3a</b>	BCA87362.1	275	Protéine ORF3a
4	<b>ORF4 (E)</b>	BCA87363.1	75	Protéine d'enveloppe (protéine E)
5	<b>ORF5 (M)</b>	BCA87364.1	222	Protéine de membrane (protéine M)
6	<b>ORF6</b>	BCA87365.1	61	Protéine ORF6
7	<b>ORF7a</b>	BCA87366.1	121	Protéine ORF7a
8	<b>ORF7b</b>	BCB15096.1	43	Protéine ORF7b
9	<b>ORF8</b>	BCA87367.1	121	Protéine ORF8
10	<b>ORF9 (N)</b>	BCA87368.1	419	Phosphoprotéine de la nucléocapside (protéine N)
11	<b>ORF10</b>	BCA87369.1	38	Protéine ORF10

**Tableau 1:** Caractéristiques des gènes exprimés par le SARS-CoV-2 (31).

*aa* : Acides aminés

Nom de la protéine et Identifiant	Taille (aa)	Description	Fonction proposée
Nsp1 YP_009725297.1	180	Protéine leader	Induit le clivage de l'ARNm de l'hôte
Nsp2 YP_009725298.1	638	Produit de réplicase essentiel pour la relecture de la réplication virale	Se lie aux Prohibitine 1 et 2
<b>Nsp3</b> <b>YP_009725299.1</b>	1945	Papaïne protéinase contenant plusieurs domaines.	Libère les Nsp1, Nsp2 et Nsp3 de la région N-terminale des polyprotéines 1a et 1ab
Nsp4 YP_009725300.1	500	Contient le domaine transmembranaire 2 (TM2)	Réarrangement de la membrane
<b>Nsp5</b> <b>YP_009725301.1</b>	306	Protéinase de type 3C	Impliqué dans le traitement de la polyprotéine virale pendant la réplication
Nsp6 YP_009725302.1	290	Domaine transmembranaire putatif	Joue un rôle dans l'induction initiale des autophagosomes du réticulum endoplasmique de l'hôte
Nsp7 YP_009725303.1	83	ARN polymérase ARN-dépendante	Forme un complexe avec Nsp8 (section suivante) et Nsp12 pour produire l'activité ARN polymérase de Nsp8
Nsp8 YP_009725304.1	198	ARN polymérase multimérique réplicase	Stimule Nsp12
Nsp9 YP_009725305.1	113	-	Participe à la réplication virale
Nsp10 YP_009725306.1	139	Similaire à un facteur de croissance	Joue un rôle essentiel dans la coiffe des ARNm viraux
Nsp11 YP_009725312.1	13	-	-
<b>Nsp12</b> <b>YP_009725307.1</b>	932	(Pol / RdRp) ARN polymérase ARN-dépendante	Responsable de la réplication et de la transcription de l'ARN viral du génome
Nsp13 YP_009725308.1	601	Hélicase	Déroule l'ARN duplex
Nsp14 YP_009725309.1	527	Relecture du domaine Exoribonucléase (ExoN / nsp14)	Activité exoribonucléase
<b>Nsp15</b> <b>YP_009725310.1</b>	346	EndoRNase	Dégrade l'ARN en (endoRNase / endoribonucléase) pour échapper à la défense de l'hôte
Nsp16 YP_009725311.1	298	2'-O-ribose méthyltransférase	Intervient dans la méthylation

**Tableau 2:** Liste des protéines non structurales (NSP) du SARS-CoV-2 et leurs fonctions moléculaires (28,31).

### III. Épidémiologie

#### 1. Aspects épidémiologiques

L'OMS, dans son rapport du 1 novembre 2020, confirme 45.942.902 cas positifs au Covid-19, reparti dans 219 pays dans le monde, dont 1.192.644 décès.

L'Afrique, longtemps épargnée, ou presque, par la Covid-19 a confirmé son premier cas en Février 2020 apparu en Égypte. De nos jours les 54 pays du continent sont désormais touchés par le coronavirus. Pour une population estimée à 1,3 milliard d'habitants, l'Afrique demeure le continent le moins touché par la pandémie. Alors que le directeur de l'Organisation mondiale de la santé avait d'ailleurs appelé l'Afrique à *"se réveiller"* et à *"se préparer au pire"* face à la pandémie de Covid-19.

Selon les données de l'ECDC, plus de 1,7 million de cas de Covid-19 et près de 42.892 décès ont été signalés sur le continent africain depuis le début de la pandémie. Ce qui est très peu par rapport aux autres continents où les nombres de cas se comptent par millions (plus de 20 millions en Amérique, plus de 10 millions en Europe, etc.). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le faible taux de létalité sur le continent, notamment la jeunesse de la population avec une moyenne d'âge deux fois moindre qu'en Europe et en Amérique, une immunisation acquise par la prise de médicaments antipaludiques (chloroquine). Alors que, les chefs d'Etat du continent conscient du manque d'infrastructures sanitaires ont vite pris des mesures pour ralentir la pandémie : à savoir le confinement, le couvre-feu, les interdictions de rassemblement, la fermeture des frontières, etc.

L'Afrique du Sud se classe 12<sup>ème</sup> pays à l'échelle planétaire et 1<sup>ère</sup> en Afrique en termes de nombre de contaminations avec 725.452 cas et 19.276 décès. Les autres pays les plus touchés en Afrique sont le Maroc (219.084), l'Égypte (107.555), l'Éthiopie (96.169) et le Nigéria (62.253).

En Europe, un nombre important de contamination est observée en Russie avec plus de 1,6 million de cas. Le Royaume-Uni enregistre le plus de nombre de décès 46.555, selon les chiffres avancés par les chercheurs de l'université Johns Hopkins. La plupart des pays d'Europe prévoit un reconfinement pour ralentir la progression de la pandémie.

En Amérique, avec une incidence de 1422,41 pour 100.000 habitants, les États-Unis occupent la première place à l'échelle mondiale en termes de nombre de contaminations avec 9.207.362 cas et de décès 230.996, ensuite vient le Brésil avec près de 5.545.705 cas. Par ailleurs, c'est actuellement au Pérou que le bilan de la pandémie s'avère le plus lourd avec un peu plus de 1000 décès par million d'habitants.

Sur le continent Asiatique plus de 13 million de cas est enregistré avec à la tête l'Inde suivi de l'Iran. La situation en Australie semble être stable, en effet le pays enregistre actuellement moins d'une dizaine de nouveaux cas de Covid-19 (32) (33) (34).

## **2. Modes de transmission**

La transmission du SARS-CoV-2 peut survenir par contact **direct**, **indirect** ou étroit avec des personnes infectées par des **sécrétions infectées** comme la salive et les **sécrétions respiratoires** ou leurs gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsque ces personnes toussent, éternuent, ou parlent. La **transmission**

**interhumaine respiratoire** peut avoir lieu lorsqu'une personne est en contact étroit (à moins d'un mètre) avec une personne qui présente des symptômes respiratoires (p. ex. toux ou éternuements) ou qui parle; dans ces circonstances, les gouttelettes chargées de virus peuvent atteindre la bouche, le nez ou les yeux d'une personne susceptible et peuvent entraîner une infection (35).

La transmission par **contact indirect** est bien plausible, car le virus peut rester viable et infectieux dans les aérosols pendant des heures et sur des surfaces jusqu'à plusieurs jours (36).

Concernant d'autres modes de transmission, l'ARN du SARS-CoV-2 a été isolé à partir des **échantillons biologiques d'urine** (37) chez certains patients, cependant la preuve d'une sécrétion du virus dans les voies urinaires n'a toutefois pas été démontrée. Des cas de pneumonie de Covid-19 en fin de grossesse ont été rapportés, mais jusqu'à présent aucune preuve d'infection intra-utérine causée par une transmission verticale n'a été signalée (38). Une étude suggère à partir des résultats obtenus que le SARS-CoV-2 pourrait être transmis par voie muqueuse oculaire (39).

### **3. Contagiosité et période d'incubation**

Le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux s'évalue par un indicateur appelé  $R_0$  (ou taux de reproduction).  $R_0$  est le nombre moyen de personnes qu'une personne contagieuse peut infecter dans une population non immunisée contre un agent infectieux. Le taux  $R_0$  préliminaire du SARS-CoV-2 rapporté par l'OMS en janvier 2020 est estimé entre **1,4 - 2,5** (40). Quant à la période d'incubation, elle est estimée à **14 jours** avec une période moyenne de 5,2 jours (41,42). Dans l'étude de *Guan et al*, une période moyenne de 3 jours, avec une extrême arrivant à 24 jours a été observée (43).

#### **4. Facteurs de risque**

La majorité des patients atteints du Covid-19 sont des hommes adultes, avec une moyenne d'âge de 55,5 ans (44) 49 ans (2), et 56 ans (45) rapportent des études rétrospectives menées à l'hôpital de Wuhan. Selon les études de grande cohorte, la population pédiatrique semble sensible au Covid-19 sans différence significative entre les sexes, avec des manifestations moins sévères que chez l'adulte sauf chez les jeunes enfants, en particulier les nourrissons sont plus vulnérables à l'infection (46,47). Par ailleurs les enfants peuvent bien transmettre la maladie même s'ils sont asymptomatiques (48).

La population la plus à risque pourrait être des personnes dont la fonction immunitaire est déficiente, comme les personnes âgées et celles souffrant de comorbidités chroniques (hypertension artérielle, diabète, maladies cardiovasculaire, rénale, hépatique ou pulmonaire) et aussi les personnes sous traitement prolongé d'agents immunosuppresseurs (49,50).

Une hypothèse impliquant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) dans l'augmentation du risque d'infection au Covid-19 et de sa gravité a été rapportée par des auteurs (51).

## IV. Physiopathologie

### 1. Cycle de vie du SARS-CoV-2

Le cycle du virus dans la cellule hôte se répartit en trois grandes étapes : L'entrée du virus dans la cellule hôte, suivie de la réplication du génome et ensuite la formation et la sécrétion de nouveaux virions (**Figure 9**). La capacité d'un virus à entrer dans une cellule hôte pour l'infecter, repose sur la reconnaissance d'un récepteur que celle-ci exprime à sa surface. Dans le cas du SARS-CoV-2, c'est la protéine S qui est responsable de la reconnaissance du récepteur cellulaire et elle utilise comme récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2).

L'ACE2 est une dipeptidyl carboxypeptidase composée de 805 acides aminés avec une liaison domaine à zinc et s'exprime principalement dans les poumons, le cœur, les reins, les testicules et le tractus gastro-intestinal. Son rôle physiologique est de dégrader l'angiotensine II, dans le but de limiter les effets négatifs (vasoconstriction, inflammation, thrombose) liés à la liaison aux récepteurs AT1. L'activité protéase de l'ACE2 n'a aucun rôle dans la facilitation de l'entrée virale et il semble simplement agir comme un récepteur pour guider la fixation et la fusion de la protéine de pointe. L'ACE2 contient deux régions fonctionnelles, le domaine N-terminal M2 peptidase et le domaine aux collectines C-terminal qui régleme le trafic de transporteurs d'acides aminés vers la membrane cellulaire (52).

La première étape du processus d'entrée cellulaire est la liaison de la protéine de pointe S au récepteur de surface cellulaire ACE2 médiée par le RBD de S1. La fonction critique de la protéine S en facilitant l'interaction avec la

membrane cellulaire indique qu'elle pourrait être une cible pour une thérapie utilisant des anticorps ou des produits chimiques composés, ainsi qu'une cible vaccinale.

Le RBD se lie au domaine carboxypeptidase de l'ACE2. Il se déplace comme une charnière entre deux conformations («up» ou «down») pour exposer ou masquer les résidus qui le lient au récepteur ACE2. Dans le RBD, il existe un motif de liaison au récepteur (RBM) qui établit le contact principal avec le domaine peptidase de l'ACE2. Par rapport au SARS-CoV, les RBD du SARS-CoV-2 se lient à ACE2 avec une affinité 10 fois plus élevée en raison de la présence d'un 4-résidu motif dans le RBM (52).

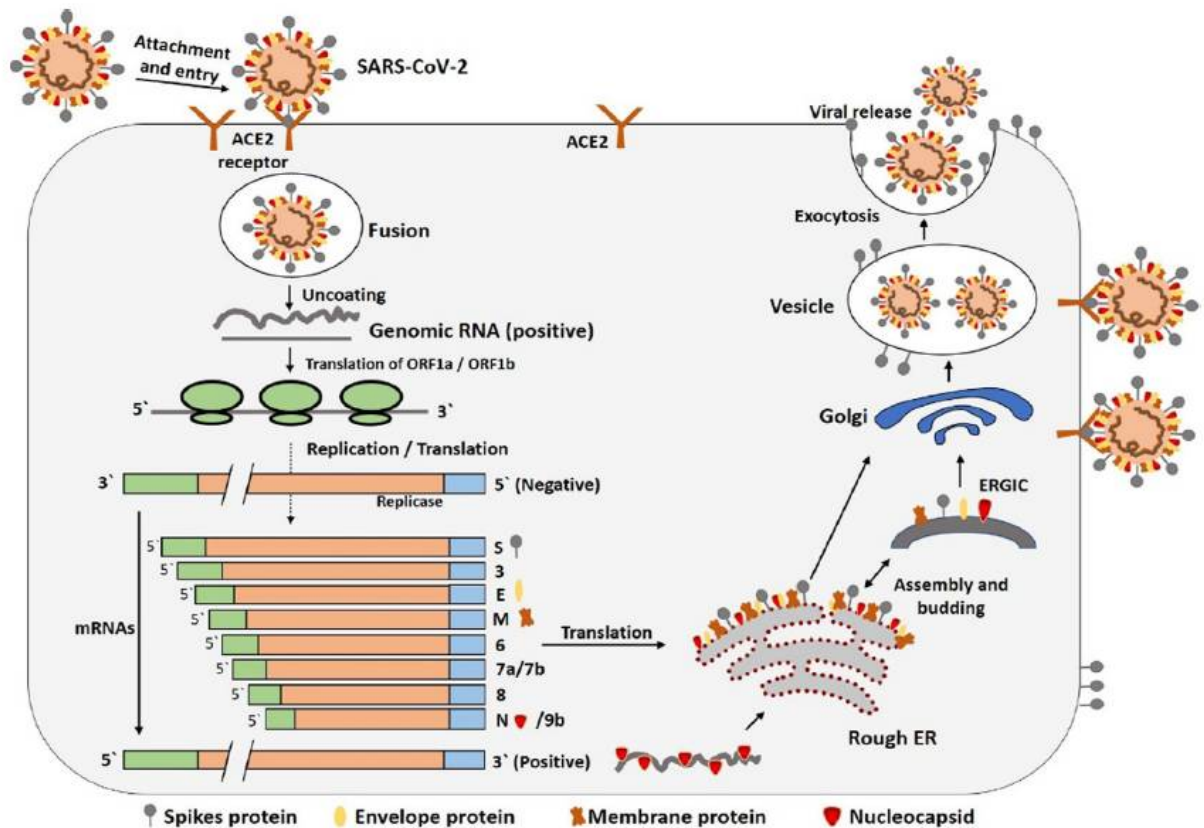
Par conséquent, pour délivrer son génome, le virus doit fusionner son enveloppe virale avec la membrane de la cellule cible. La protéine S va subir des modifications conformationnelles permettant ainsi le rapprochement et la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, ce qui provoque la formation d'un pore par lequel la nucléocapside, contenant le génome viral, est introduit dans le cytoplasme de la cellule (53).

Les mutations de la protéine S semblent induire des changements conformationnels, pouvant modifier l'antigénicité. Bien que plusieurs mutations aient été trouvées dans le S1 région de liaison au récepteur du SARS-CoV-2, son interaction avec ACE2 est préservée chez les humains, les porcs, les civettes et chauves-souris, à l'exception de l'ACE2 de la souris (28).

Le processus de clivage de la protéine de pointe a lieu en deux étapes: un clivage «d'amorçage», puis un clivage «d'activation» au niveau du site de clivage entre les domaines S1 et S2 ainsi que le site S2'(52).

Comme une règle, la furine clive S au niveau d'un site de clivage polybasique (motif minimal R-X-X-R) pendant sa biosynthèse dans les compartiments trans-Golgi ou lors de l'entrée du virus dans les endosomes. Le clivage par la trypsine et les membres de la famille TMPRSS se produit au niveau des sites de clivage monobasiques et ont probablement lieu dans l'espace extracellulaire et à la surface de la cellule. Les cathepsines, enzymes lysosomales omniprésentes avec une spécificité de substrat assez large, clive S lors de l'entrée du virus. Pour SARS-CoV-2, c'était montré que TMPRSS 2 amorce S, les cathepsines B et L ne sont nécessaires qu'en l'absence de cette protéase. Cependant, le fait que S puisse facilement acquérir une nouvelle protéase site de clivage et que diverses protéases (dont certaines sont omniprésentes) peuvent remplir la même tâche suggère que les coronavirus sont naturellement équipés ou peuvent facilement s'adapter pour se multiplier dans plusieurs types de cellules (27).

La fusion aboutit finalement à la libération de l'ARN génomique dans le cytoplasme de la cellule infectée. Le complexe réplécase-transcriptase initie ensuite les étapes de réplication successives de l'ARN génomique et la synthèse des protéines. Contrairement à la réplication de l'ARN génomique qui est un processus de synthèse continue, le mécanisme de transcription est discontinu et caractéristique des Nidovirus. Il aboutit à la synthèse d'ARN sous-génomiques qui codent les protéines accessoires et structurales. Ces ARNm sous-génomiques seront ensuite traduits par la machinerie ribosomale de la cellule hôte (53). Production de bourgeons dans le réticulum endoplasmique et le complexe de Golgi puis les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées.



**Figure 9:** Schéma montrant le cycle de vie du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes (54).

Le SARS-CoV-2 commence son cycle de vie lorsque la protéine S se lie au récepteur cellulaire ACE2. Après la liaison au récepteur, le changement de conformation dans la protéine S facilite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par la voie endosomale. Ensuite, le SARS-CoV-2 libère de l'ARN dans la cellule hôte. L'ARN du génome est traduit en polyprotéines de réplicase virale pp1a et pp1ab, qui sont ensuite clivées en petits produits par des protéinases virales. La polymérase produit une série d'ARNm sous-génomiques par transcription discontinue et finalement traduits en protéines virales structurales. Les protéines virales et l'ARN du génome sont ensuite assemblés en virions dans le réticulum endoplasmique et le complexe de Golgi puis transportés via des vésicules et libérés hors de la cellule.

## 2. Mécanismes de la tempête de cytokine dans la Covid-19

La tempête de cytokine est une réponse immunitaire inadaptée, nocive et potentiellement mortelle caractérisée par une activation de haut niveau des cellules immunitaires et une production excessive de cytokines inflammatoires massives et de médiateurs chimiques (55). Elle est considérée comme la principale cause de gravité de la maladie et de décès chez les patients atteints de Covid-19 et est liée à des taux élevés de **cytokines circulantes**, à une **lymphopénie sévère**, à une **thrombose** et à une **infiltration** massive de cellules mononuclées dans plusieurs organes (56).

Après avoir pénétré dans les cellules épithéliales respiratoires, le SARS-CoV-2 provoque une réponse immunitaire avec production de cytokines inflammatoires accompagnée d'une faible réponse à l'interféron (IFN). Les réponses immunitaires pro-inflammatoires des cellules Th1 pathogènes et des monocytes intermédiaires CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> sont médiées par des récepteurs immunitaires liés à la membrane et des voies de signalisation en aval. Ceci est suivi par l'infiltration de macrophages et de neutrophiles dans le tissu pulmonaire, qui se traduit par une tempête de cytokine.

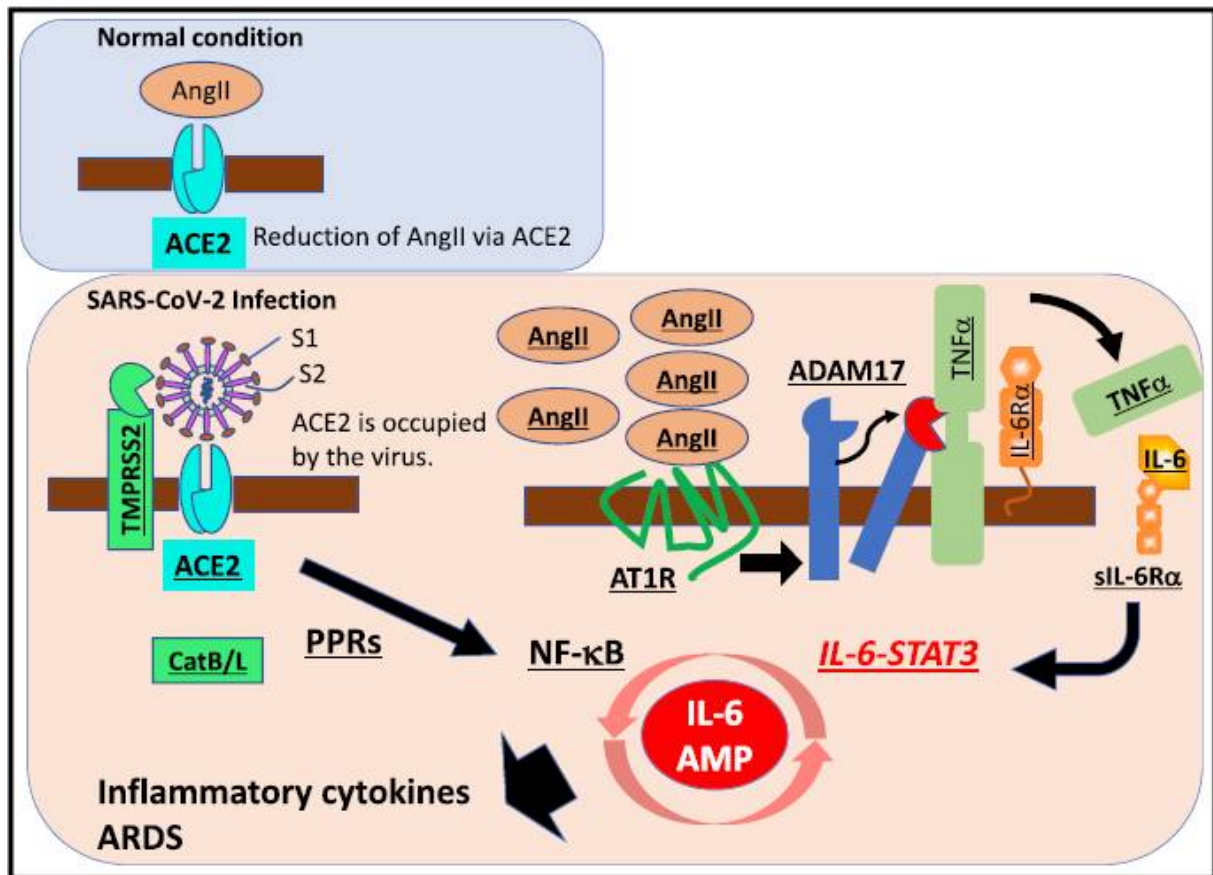
Le SARS-CoV-2 peut particulièrement activer rapidement les cellules Th1 pathogènes pour sécréter des cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) et l'interleukine-6 (IL-6). Le GM-CSF active en outre les monocytes inflammatoires CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> pour produire de grandes quantités d'IL-6, de facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et d'autres cytokines. Les récepteurs immunitaires liés aux membranes (par exemple, les récepteurs Fc et de type Toll) peuvent contribuer à une réponse inflammatoire déséquilibrée, et une faible induction d'IFN- $\gamma$  pouvant être un amplificateur important de la

production de cytokine. Les pièges extracellulaires neutrophiles (TNE), les réseaux extracellulaires libérés par les neutrophiles, peuvent contribuer à la libération de cytokines (57).

La tempête de cytokine dans la Covid-19 est caractérisée par une expression élevée d'IL-6 et de TNF- $\alpha$ . Un mécanisme potentiel de la tempête de cytokine causée par la voie de l'angiotensine 2 (AngII) a été proposé par *Hirano et al* (Figure 10).

Le SARS-CoV-2 active NF- $\kappa$ B via un motif récepteur de reconnaissance (PPRs). Il occupe ACE2 sur la surface cellulaire, ce qui entraîne une réduction de l'expression d'ACE2, suivie d'une augmentation de l'AngII. En plus d'activer NF- $\kappa$ B, l'axe du récepteur de l'AngII-angiotensine de type 1 (AngII-AT1R) peut également induire le TNF- $\alpha$  et la forme soluble de l'IL-6Ra (sIL-6Ra) via la désintégrine et la métalloprotéase 17 (ADAM17). L'IL-6 se lie à sIL-6R via la gp130 pour former le complexe IL-6-sIL-6R, qui peut activer STAT3 dans des cellules non immunitaires. NF- $\kappa$ B et STAT3 sont tous deux capables d'activer l'amplificateur IL-6 (IL-6 Amp) pour induire diverses cytokines et chimiokines pro-inflammatoires, y compris le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), la protéine-1 chimio-attractrice monocyttaire (MCP-1), IL-8 et IL-6. L'IL-6 se lie non seulement à sIL-6R pour agir dans la signalisation cis, mais peut également se lier au récepteur de l'IL-6 lié à la membrane (mIL-6R) via la gp130 pour agir dans la trans-signalisation. Ces derniers peuvent entraîner des effets pléiotropes sur les cellules immunitaires acquises et innées, entraînant des tempêtes de cytokine (57).

Parallèlement, les réponses immunitaires acquises altérées et les réponses inflammatoires innées incontrôlées au SARS-CoV-2 peuvent provoquer des tempêtes de cytokine.



**Figure 10:** Schéma montrant des cibles thérapeutiques possibles pour la Covid-19, par mécanisme de libération de cytokines (58).

Le SARS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) et la sérine-protéase transmembranaire 2 (TMPRSS2) comme récepteurs d'entrée cellulaire, suivi d'un syndrome lié aux cytokines, le SDRA, qui est induit par l'hyper-activation du facteur de transcription NF-κB. Cela se produit très probablement dans les cellules non immunes, y compris les cellules épithéliales pulmonaires. Les molécules d'ACE2 à la surface des cellules sont occupées par le SARS-CoV-2. L'angiotensine 2 (AngII) augmente alors dans le sérum. Le SARS-CoV-2 active le NF-κB via les récepteurs de reconnaissance (PPRs). L'AngII accumulée induit des cytokines inflammatoires, dont le TNF-α et l'IL-6 soluble (sIL-6R), via la désintégrine et la métalloprotéase 17 (ADAM17). Ceci est suivi par l'activation de l'amplificateur de l'IL-6 (IL-6 AMP), qui induit une activation accrue du NF-κB par la coactivation du NF-κB et du facteur de transcription STAT3. Les molécules soulignées ci-dessus indiquent des cibles thérapeutiques possibles pour Covid-19, qui est un syndrome de libération de cytokines (SLC).



***DEUXIEME PARTIE :  
MANIFESTATIONS  
CLINIQUES DE  
L'INFECTION A SARS  
-COV-2***



## I. Manifestations digestives

### A. Manifestations gastro-intestinales chez l'adulte

Le SARS-CoV-2 est responsable d'une symptomatologie digestive polymorphe pouvant précéder l'apparition des symptômes respiratoires ou survenir au cours de l'évolution de la maladie.

#### 1. Diarrhée

La diarrhée représente la manifestation digestive la plus fréquente au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. Sa survenue est variable selon les séries, et peut être la seule symptomatologie, c'est le cas rapporté par *Song et al* au début de l'épidémie à propos d'un homme de 22 ans qui s'était présenté pour une histoire de 4 jours de **diarrhée** avec des émissions de selles 3 à 4 fois par jour dans un contexte fébrile (38,3 °C). Le patient avait préalablement pris deux sortes de médicaments chinois brevetés pour des troubles gastro-intestinaux pendant 3 jours sans amélioration. Une collecte de selles a été réalisée et la coproculture était négatif pour les agents pathogènes courants. La radiographie thoracique a objectivé une pneumonie. Après anamnèse, un échantillon d'écouvillonnage nasopharyngé a été réalisé revenu positif au SARS-CoV-2 par le test RT-PCR en temps réel. A l'admission, le patient avait une diarrhée persistante, sans fièvre, ni toux, ni dyspnée et ou douleur thoracique associés. Après introduction de traitement antiviral, la diarrhée du patient s'est améliorée puis a complètement disparu. Les auteurs ont ainsi mis en évidence la possibilité d'implication du système gastro-intestinal comme voie potentielle d'invasion du SARS-CoV-2 et de transmission (59).

Dans une étude de cas de Covid-19 concernant un cluster familial en Chine signalé au début de l'épidémie. La période d'incubation était estimée entre 3 et 6 jours. Sur les six patients, deux jeunes adultes (âgés de 36 et 37 ans) avaient des symptômes communs ; **la diarrhée** avec un nombre d'émission de selles allant de 5 à 8 fois/jour et des symptômes des voies respiratoires, y compris maux de gorge, congestion et rhinorrhée (9 jours) avant l'admission. A l'admission les 2 patients étaient apyrétiques, les échantillons fécaux étaient négatifs au test PCR multiplex pour la diarrhée commune aux virus, bactéries et parasites. Les échantillons respiratoires pour le test des gènes RdRp et S par RT-PCR conventionnelle, et pour le Gène S par RT-PCR en temps réel était toujours négatif pour le patient de 37 ans (9 jours après apparition des symptômes) alors que les tests étaient positifs pour les 5 autres patients (60).

Dans une méta-analyse regroupant 4805 patients, les auteurs rapportent une prévalence de **10% à 12%** de cas de **symptômes gastro-intestinaux**. Le symptôme gastro-intestinal le plus fréquemment signalé à l'admission était la **diarrhée** avec une prévalence combinée estimée à 7,4% et 4,6% pour les nausées ou vomissements. De plus, 30% à 50% des patients avaient des écouvillons fécaux testés positifs pour l'ARN du SARS-CoV-2, confirmant que le virus peut être détecté sur d'autres sites et donc potentiellement transmis autrement que par des gouttelettes respiratoires (61). Les prévalences des symptômes gastro-intestinaux les plus fréquents trouvés dans les différentes études sont représentées dans le **tableau 3**.

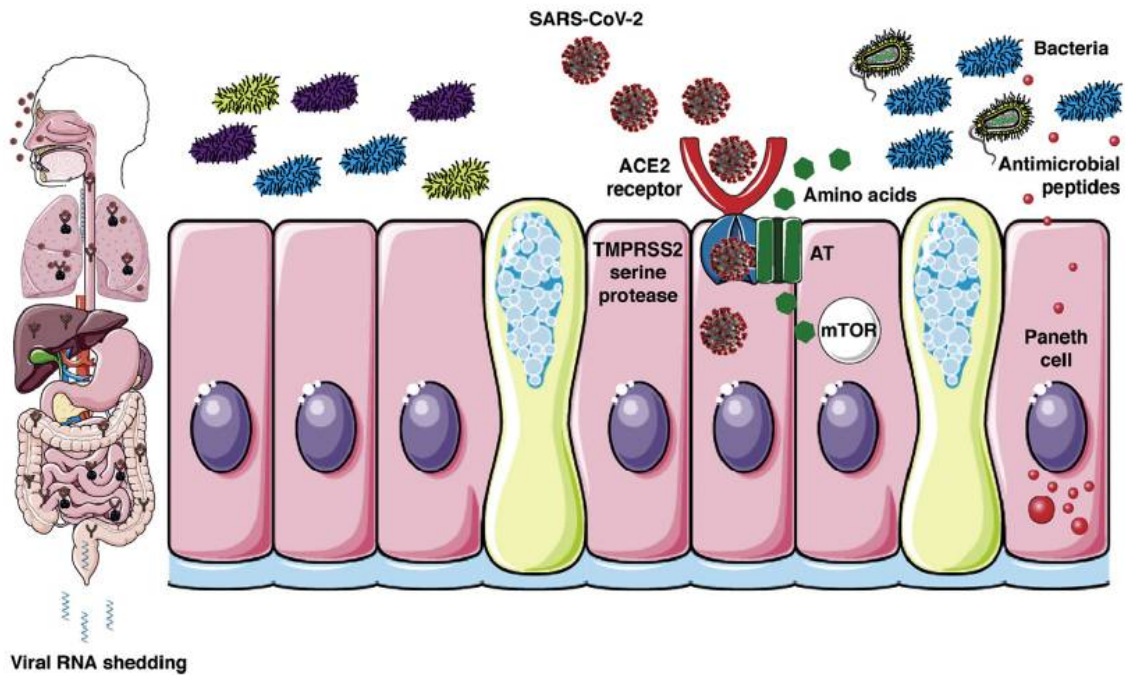
*Han et al* ont constaté que la diarrhée était survenue dans 19,4% comme premier symptôme avant l'apparition des symptômes respiratoires. La durée moyenne était de  $5,4 \pm 3,1$  jours, variait entre 1 et 14 jours. La fréquence

quotidienne moyenne était de  $4,3 \pm 2,2$  selles (maximum de 18 selles/jour) ; 52,2% ont décrit la diarrhée comme **aqueuse**. Les femmes étaient plus touchées que les hommes (65,7% vs 51,1%). Les douleurs abdominales et l'inconfort ont été rarement observés dans la cohorte. Parmi les personnes souffrant de diarrhée, 73,1% ont présenté une fièvre concomitante, dont 20,4% avaient la diarrhée avant la fièvre, 10,2% après la fièvre et 42,5% de manière simultanée. En plus, l'incidence de la fièvre était plus élevée chez les patients présentant des symptômes digestifs supérieurs (Nausées et vomissements) et inférieurs (diarrhée) concomitants que chez les patients présentant des symptômes supérieurs ou inférieurs seuls (62).

La prise en charge thérapeutique de la diarrhée est généralement symptomatique, la poudre de montmorillonite dioctaédrique et le loperamide sont appropriés pour soulager les symptômes, les probiotiques pour atténuer la dysbiose intestinale et également les antispasmodiques si douleur. Eventuellement la réhydratation si nécessaire pour maintenir l'équilibre hydro électrolytique (63).

Bien que les mécanismes impliqués dans la pathogenèse de la diarrhée ne soient pas entièrement connus, une infection virale est susceptible de provoquer une altération de la perméabilité intestinale, entraînant une malabsorption au niveau des entérocytes. L'ACE2 et TMPRSS2 ne sont pas seulement exprimés dans les poumons, mais également dans les petits épithéliums intestinaux. L'ACE2 est exprimé dans l'œsophage supérieur, le foie et le côlon et est également nécessaire pour l'expression de surface de l'acide aminé transporteurs au niveau de l'intestin grêle. Les acides aminés, comme le tryptophane, régulent la sécrétion de peptides antimicrobiens par les cellules de Paneth via l'activation

de la voie mTOR. Ces peptides antimicrobiens ont un impact sur la composition et la diversité du microbiote intestinal. Une perturbation de cette voie pourrait entraîner une inflammation (entérite) et finalement une diarrhée (**Figure 11**) (64).



**Figure 11:** Schéma du mécanisme de la diarrhée associée au SARS-CoV-2 (64).

*mTOR* : cible de la rapamycine chez les mammifères.

## 2. Nausées et vomissements

Le premier patient testé positif au SARS-CoV-2 aux États-Unis a rapporté une notion de toux sèche, de **nausées** et **vomissements** pendant 2 jours sans signe de douleur thoracique associé avant son admission. Au 2<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation le patient a présenté une **gêne abdominale** associée à deux épisodes d'émission de **selles molles** alors qu'il était sous une seule médication antiémétique (Ondansétron). Un échantillon de selle a été collecté pour le test

RT-PCR ainsi que des échantillons respiratoires supplémentaires (nasopharyngé et oropharyngé) qui sont revenus positifs alors que le test était négatif dans le sang. Il faut attendre le 11<sup>ème</sup> jour pour avoir un test négatif dans les selles (65). De même, une cohorte de 1099 patients de 552 hôpitaux en Chine, les nausées ou vomissements étaient rapporté par 55 patients (5%) des cas et la diarrhée 41 (3,7%) des cas (43).

### 3. Douleurs abdominales

Dans une récente analyse d'Angleterre 9 sur 76 patients ayant consulté pour des **douleurs abdominales aiguës** comme principale plainte étaient testés positif pour le SARS-CoV-2. Chez 3 patients la douleur était localisée dans la fosse iliaque droite, de type épigastrique chez 2 patients, diffuse chez 2, ombilicale chez 1 et localisée dans la fosse iliaque gauche chez 1 patient. Les patients ont également présenté d'autres symptômes digestifs comme les nausées, vomissements et diarrhée sans symptômes respiratoires associés (66).

Une série regroupant 112 patients au Mexique, Vingt-trois patients (20,5%) ont présenté au moins **un symptôme gastro-intestinal** au début de l'infection, et les manifestations les plus courantes étaient la diarrhée, douleurs abdominales et vomissements. La douleur abdominale était de type **colique** diffus chez 5 patients et **épigastrique** chez 4. Les symptômes gastro-intestinaux étaient la seule manifestation de Covid-19 chez 6,25% des patients. Fait intéressant les patients ayant des manifestations digestives avaient une prévalence plus élevée d'agueusie et d'anosmie 17,4% (67).

#### 4. Anorexie

Dans une étude rétrospective menée par *An et al* concernant 9 patients atteints de Covid-19, âgés de 28 à 45 ans, l'âge médian était de 35,8 ans ayant présenté uniquement des symptômes gastro-intestinaux en absence de fièvre ou de symptômes respiratoires. L'anorexie a été rapportée par 6 patients 66,7%, suivie de nausées, vomissements et diarrhée. Tous les symptômes digestifs sont survenus 1 à 3 jours (avec un médian 2,1 jour) avant l'admission. Cinq des patients ont présenté de la fièvre et ou des symptômes respiratoires (toux sèche ou productive) 2 à 5 jours après l'admission ; Tandis que les 4 autres patients n'ont jamais présenté ni de symptômes respiratoires ni de fièvre malgré les anomalies radiologiques objectivées à la TDM thoracique. Il convient de noter que 6 des 9 des patients avaient consulté dans un service de gastro-entérologie (68)

De même dans une étude de cohorte multicentrique menée par *Redd et al* aux États-Unis comportant 318 patients atteints de Covid-19 confirmée. Les deux tiers des patients 61,3% hospitalisés ont présenté au moins **un symptôme gastro-intestinal**. La perte d'appétit 110 soit (34,8%) et la diarrhée 107 soit (33,7%) étaient les plus fréquentes, chacune présente chez environ un tiers des patients, alors que les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et la perte de poids ont chacun été signalés dans 10% à 25% de la cohorte. Un taux plus élevé de fatigue, myalgie et maux de gorge était en faveur des patients ayant présenté des symptômes gastro-intestinaux. Lorsque les symptômes gastro-intestinaux étaient évalués individuellement, les auteurs ont observé des taux significativement plus élevés de nausée et de perte d'appétit chez les patients souffrant d'anosmie et d'agueusie, les deux symptômes considérés comme fortement liés au Covid-19 (69).

Une étude rétrospective menée à l'hôpital de Zhongnan de l'Université de Wuhan portant sur 1141 cas confirmés de Covid-19, les premiers symptômes étaient uniquement des **manifestations digestives** à l'admission dans 183 cas (16%). Les symptômes gastro-intestinaux étaient une **perte d'appétit** dans 98% des cas, suivis de nausées 73% et de vomissements 65%, la diarrhée 37% et les douleurs abdominales étaient présentes dans 25% des cas. Une association de nausées et vomissements dans 20% et douleurs abdominales-diarrhée dans 9%. Le temps moyen estimé entre l'apparition des symptômes et la confirmation du Covid-19 était de 3,5 jours (70).

## 5. Agueusie

L'agueusie, souvent associée à une perte d'odorat (anosmie) peut représenter la première ou la seule symptomatologie chez les patients atteints de Covid-19, surtout chez les pauci-symptomatiques. *Mao et al* ont observé l'agueusie chez 12 (5,6%) et l'anosmie chez 11 (5,1%) des patients atteints de Covid-19 (71). Dans un rapport sur l'anosmie secondaire au Covid-19, les auteurs n'ont pas fait la différence entre le trouble olfactif et gustatif et considèrent plutôt que le dysfonctionnement gustatif est une séquelle du dysfonctionnement olfactif (72). *Corbellini et al* ont rapporté que le trouble olfactif ou gustatif était le symptôme initial chez 35,5% des patients atteints de Covid-19, les troubles gustatifs dans 90,3% et principalement l'agueusie dans 45,2% (73).

## 6. Autres manifestations gastro-intestinales

Des symptômes digestifs rares comme la dysphagie, l'odynophagie, la constipation, méléna, le reflux et l'hématochézie ont été observés (69). *Yang et al* ont rapporté 2 cas d'hémorragies gastro-intestinales parmi 52 patients atteints de pneumonie sévère de Covid-19 (74).

<i>Etudes</i>	<i>Nbre de patients</i>	<i>Diarrhée</i>	<i>Nausées</i>	<i>Vomissement</i>	<i>Douleurs abdominales</i>	<i>Anorexie</i>
Zhang (75)	34	4 (11%)	-	4 (11,76%)	-	-
Huang (2)	41	1 (3%)	-	-	-	
Xu (76)	62	3 (8%)	-	-	-	-
Liu (77)	64	3 (5%)	-	-	-	4 (6%)
Zhao (78)	75	7 (9%)	-	-	-	9 (12%)
Qian (79)	91	21 (23%)	11 (12%)	6 (6%)	-	23 (25%)
Chen (80)	99	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)		
Remes (67)	112	20 (18%)	-	8 (7%)	11 (10%)	-
Liu (81)	137	11 (8%)	-	-	-	-
Wang (45)	138	14 (10%)	14 (10%)	5 (3%)	3 (2%)	55 (40%)
Fan (82)	148	6 (4%)	3 (2%)	3 (2%)	-	-
Yang (83)	149	11 (7%)	2 (1%)	2 (1%)	-	-
Zhou (84)	191	9 (5%)	7 (4%)	7 (4%)		
Pan (85)	204	35 (34%)	-	4 (4%)	2 (2%)	81 (79%)
Han (62)	206	67 (32%)	-	24 (11%)	9 (4%)	-
Zhou (86)	254	46 (18%)	21 (8%)	15 (6%)	3 (1%)	-
Redd (69)	318	33,7%	26,4%	15,4%	14,5%	34,8%
Guan (43)	1099	41 (3,7%)	55 (5%)	55 (5%)	-	-
Luo (70)	1141	68 (37%)	134 (73%)	119 (65%)	45 (25%)	180 (98%)

**Tableau 3:** Prévalence des manifestations gastro-intestinales dans les différentes études.

## B. Manifestations gastro-intestinales chez le sujet âgé

Les personnes âgées sont notamment touchées par la Covid-19, à la fois en termes de prévalence de la maladie et également en termes de gravité et mortalité (43,74).

Il est probable que les personnes âgées développent des signes inhabituels d'infection à SARS-CoV-2. Dans une étude concernant 17 patients prise en charge dans un centre gériatrique en France, la chute a été le premier signe de l'infection pour plus d'un quart des patients, le délire dans plus de 50% et la diarrhée a été rapportée dans 35% (87). De même dans une cohorte de 204 patients de plus de 60 ans, (13%) ont rapporté la diarrhée avec une période médiane entre l'apparition des symptômes et l'admission estimée à 14 jours, anorexie dans 15%, et nausées ou vomissements 4% (88).

L'aspect atypique de ces symptômes est en partie responsable de la propagation rapide du virus dans certaines maisons de retraites et même en dehors.

## C. Manifestations hépatiques

Le premier cas d'infection au Covid-19 se présentant comme une **hépatite aiguë non ictérique** avant l'apparition de la fièvre et des symptômes respiratoires a été rapporté par *Praneet et al* (89). La patiente avait comme antécédents médicaux une infection VIH bien contrôlée (CD4 : 499 et charge virale indétectable), hypertension, hyperlipidémie, et une paralysie faciale gauche antérieure secondaire à une infection par actinomyose. Les bilans biologiques et sérologiques étaient normaux en dehors d'une anomalie non significative du bilan hépatique. L'échographie était sans particularité. Au 2<sup>ème</sup> jour de l'admission, la patiente a présenté la fièvre et a été testé positif au SARS-CoV-2.

## **D. Manifestations pancréatiques**

Dans une étude chinoise, parmi 52 patients ayant une infection confirmée au SARS-CoV-2. Les bilans sanguins ont objectivé des anomalies de l'amylasémie et ou de la lipasémie chez 9 patients parmi lesquels 6 patients avaient une hyperglycémie associée. Aussi ces patients avaient une incidence plus élevée d'anorexie et de diarrhée par rapport aux autres patients (90).

Les auteurs suggèrent plusieurs hypothèses : L'atteinte pancréatique de la Covid-19 pourrait être causée directement par l'effet cytopathique secondaire à la réplication locale du SARS-CoV-2 ou indirectement par des réponses systémiques à l'insuffisance respiratoire ou la réponse immunitaire néfaste induite par l'infection ; qui a également conduit à des dommages dans plusieurs organes. Dans cette étude, des anomalies cardiaques, hépatiques et rénales ont été détectées simultanément. La prise d'antipyrétique par la plupart des patients avant l'admission, pourrait également expliquer les anomalies pancréatiques.

## II. Autres manifestations cliniques

L'infection semble évoluer en trois phases suivantes : La phase **d'incubation** est suivie d'une phase **symptomatique** qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après la contagion. Une phase **d'aggravation** des symptômes respiratoires est possible avec une évolution vers un SDRA dans un délai médian de 8 jours après les premiers symptômes (91).

Les signes fondamentaux du Covid-19 associaient respectivement dans les études de *Zhou et al*, *Guan et al*, et *Wu et al* : la fièvre  $\geq 37,3^{\circ}\text{C}$  dans 94% (84), la toux 67,7% - 81,1% (43,92), les expectorations 23% - 41,3% (84,92), dyspnée 18,7% - 39,8% (43,92), et les myalgies 32,3% (92) survenant au début de l'infection (**Tableau 5**). La proportion exacte des symptômes dépend de la sévérité de la forme clinique. Le SDRA était décrit respectivement dans 3,37% sur 1099 patients, 31% sur 191 patients, et 41,8% sur 201 patients (43,84,92). Quant à la mortalité liée au SDRA, elle était de 7% (84) et 52,4% (92).

Selon *Huang et al* sur 41 patients les symptômes courants au début de la maladie étaient la fièvre 40 soit 98%, la toux 31 soit 76%, et la myalgie ou la fatigue 18 soit 44%; les symptômes moins courants étaient la production d'expectorations 11 soit 28%, les maux de tête 3 soit 8%, l'hémoptysie 2 soit 5% et la diarrhée 1 soit 3% (2). Une étude multicentrique comportant 417 cas, des troubles de la sphère Orl ont été rapporté, olfactifs 85,6% et gustatifs 88,8% liés à l'infection à SARS-CoV-2. Les troubles olfactifs étaient essentiellement l'anosmie, l'hyposmie, la phantosmie et la parosmie (93). Les manifestations neurologiques peuvent être liées à la Covid-19. Dans une étude incluant 214 cas d'atteintes neurologiques, 88 patients étaient atteints d'une forme sévère parmi eux les accidents vasculaires cérébraux 5,7%, troubles de la conscience 14,8%, atteintes neuromusculaires 19,3% (71).

Dans l'étude de *Cheng et al* parmi 710 patients atteints de Covid-19, à l'admission 15,5 % avaient une insuffisance rénale, 44% avaient une protéinurie associée à une hématurie et 26,9% une hématurie isolée (94). Des manifestations oculaires liées à la Covid-19 compatibles avec une conjonctivite, y compris une hyperémie conjonctivale, une chimiose, une épiphora ou une augmentation des sécrétions ont été décrit par *Ping et al* (39).

Enfin, *Recalcati* a décrit des lésions dermatologiques (à type d'éruptions érythémateuses, urticaire généralisée et vésicules de varicelle) rapidement résolutive et non liées à la gravité de l'infection chez des patients atteints de Covid-19 (95).

<b>Signes cliniques</b>	<b>Guan (43)</b>	<b>Redd (69)</b>	<b>Zhou (86)</b>	<b>Wu (92)</b>	<b>Zhu (84)</b>
<b>Fièvre</b>	87,9%	81,3%	83,9%	93,5%	94%
<b>Toux</b>	67,7%	77,7%	38,6%	81,1%	79%
<b>Expectorations</b>	33,4%	14,2%	41,2%	41,3%	23%
<b>Dyspnée</b>	18,7%	60,1%	3,9%	39,8%	29%
<b>Myalgie</b>	14,8%	38,7%	33,9%	32,3%	15%
<b>Polypnée</b>	-	-	-	-	29%
<b>Asthénie</b>	38,1%	-	52,4%	32,3%	23%
<b>Céphalées</b>	13,6%	-	11%	-	
<b>Rhinorrhée</b>	4,8%	11,4%	-	-	
<b>Frissons</b>	11,4%	22,6%	-	-	
<b>Hémoptysie</b>	1%	-	-	-	
<b>Arthralgies</b>	14,8%	2,5%	-	-	
<b>Agnosmie</b>	-	10,1%	-	-	
<b>Agueusie</b>	-	7,6%	-	-	
<b>Pharyngalgie</b>	-	-	-	-	

**Tableau 4:** Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique.

### III. Evolution et pronostic

L'étude de *Jin et al* a mené une étude comparative entre un groupe de 577 patients sans symptômes digestifs et un groupe de 74 patients ayant présenté au moins l'un des trois symptômes digestifs suivants : diarrhée, nausées et vomissements. La présence d'un contagé familial (31 % contre 20 %) et une forme plus sévère de la maladie (23 % contre 8 %) incluant la nécessité d'une hospitalisation en soins intensif (6,8 % contre 2,1 %) étaient significativement plus fréquents dans le groupe ayant des symptômes digestifs. En plus cliniquement, la fièvre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , la fatigue, la dyspnée et les céphalées étaient significativement plus fréquentes dans le groupe des symptômes digestifs. Sur le plan biologique, une lymphopénie ainsi qu'une élévation des ASAT et de la CRP étaient significativement plus fréquents dans le groupe des symptômes digestifs. Une toux productive et une élévation des LDH étaient les deux principaux facteurs prédisant l'évolution vers une forme sévère de Covid-19 chez les patients présentant des symptômes digestifs (96).

Cependant, dans la série de *Wang et al*, les patients ayant présenté la diarrhée (10,1%) au début de la maladie n'étaient pas associé à un besoin de soins en unité de soins intensifs (45). Des études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier la corrélation entre la diarrhée et le pronostic chez les patients Covid-19.

## **IV. Diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2**

Les coronavirus sont sensibles aux désinfectants usuels virucides tels que l'hypochlorite de sodium 0,5%, l'acide peracétique/peroxyde d'hydrogène, l'éthanol ou l'isopropanol à 70%, glutaraldéhyde (97). Selon les recommandations de l'OMS, la manipulation des échantillons microbiologiques d'un patient suspect de Covid-19 peut s'effectuer dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 2 en respectant les bonnes pratiques de travail, particulièrement lors des manipulations pouvant générer accidentellement des aérosols, en mettant à disposition une conduite à tenir en cas d'incident (traçabilité du personnel et des échantillons). Seule la culture du virus doit se faire impérativement dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3 (97).

### **A. Diagnostic biologique**

#### **1. Phase pré analytique**

##### **1.1. Prélèvements**

Les prélèvements à réaliser pour le diagnostic initial de Covid-19 sont les suivants : un prélèvement systématique des voies respiratoires hautes (nasopharyngé /écouvillons ou aspirations) ; et un prélèvement des voies respiratoires basses (crachats, LBA, ATB) en cas d'atteinte parenchymateuse et le sang (97).

##### **1.2. Acheminement des prélèvements**

Le clinicien doit prévenir le laboratoire de la suspicion d'infection Covid-19. Les prélèvements respiratoires cités ci-dessus sont adressés au laboratoire obligatoirement par un transporteur dédié ou un soignant à pied en utilisant un conditionnement de catégorie B (Norme UN 3373)/triple emballage (tube – contenant rigide à visser – BIOTAINER rigide UN 3373). Ne pas utiliser de pneumatique (97)

## **2. Détection de l'ARN viral du SARS-CoV-2 par RT-PCR**

### **2.1. Détection de l'ARN viral dans le prélèvement respiratoire**

Le diagnostic spécifique de Covid-19 est réalisé actuellement par une RT-PCR spécifique sur un écouvillonnage nasopharyngé dont le résultat peut être obtenu généralement en 4 heures (97). Au Maroc, la technique de référence pour la détection qualitative de l'ARN viral repose sur la RT-PCR.

La sensibilité et la spécificité exacte des tests RT-PCR pour la Covid-19 ne sont pas connues, il semble qu'un test positif soit très évocateur de la Covid-19, mais un test négatif ne peut pas exclure la maladie (98).

Chez la plupart des personnes atteintes de Covid-19 et symptomatiques, l'ARN viral dans l'écouvillon nasopharyngé mesuré par le seuil de cycle (Ct) devient détectable dès le premier jour des symptômes et des pics dans la première semaine d'apparition des symptômes. Le Ct est le nombre de cycle de réplication nécessaire pour produire un signal fluorescent, des valeurs inférieures de Ct représentent une charge plus élevée d'ARN viral. Une valeur Ct inférieure à 40 est cliniquement considérée comme une PCR positive. Cette positivité commence à diminuer à la 3<sup>ème</sup> semaine et devient par la suite indétectable. Cependant, les valeurs Ct obtenues chez les hospitalisés gravement malades sont inférieures aux valeurs Ct des cas bénins, et la positivité de la PCR peut persister au-delà de 3 semaines après le début de la maladie lorsque la plupart des cas bénins donneront un résultat négatif. Par ailleurs, un résultat PCR «positif» ne reflète que la détection de l'ARN viral et n'indique pas la présence d'un virus viable. Dans certains cas, l'ARN viral a été détecté par RT-PCR même au-delà de 6 semaines après le premier test positif. La spécificité de la plupart des tests RT-PCR est de 100% parce que la conception de l'amorce est

spécifique à la séquence génomique de SARS-CoV-2. Des résultats faussement positifs occasionnels peuvent survenir en raison d'erreurs techniques et de contamination des réactifs (99).

*Wang et al* ont analysé des échantillons provenant de plusieurs sites de 205 patients atteints de Covid-19 et ont observé que le prélèvement le plus sensible était celui provenant des voies respiratoires inférieures ; le liquide de lavage broncho alvéolaire 93%, suivi des expectorations 72%, les écouvillons nasopharyngé 63%, biopsie à la fibrobronchoscopie 46%, les écouvillons pharyngés 32% (100). Dans la série de *Xie et al* certains patients de la province chinoise du Hunan avaient des opacités en verre dépoli sur la TDM thoracique qui étaient suggestives du Covid-19, mais les premiers tests RT-PCR pharyngés étaient négatifs. La répétition des prélèvements a permis d'obtenir un test positif par la suite (101).

## **2.2. Détection de l'ARN viral dans les selles**

Le SARS-CoV-2 a la capacité à établir une infection et une réplication dans les cellules épithéliales intestinales, mais le virus est rapidement inactivé par le liquide colique et l'ARN viral positif dans les échantillons ne contient pas de virus infectieux. Ainsi, les grandes quantités d'ARN viral qui transitent par le tractus gastro-intestinal et se déversent dans les fèces peuvent ne pas comporter de risque infectieux substantiel. Une autre mise en garde potentielle est que la collecte des échantillons dépend du temps de transit. En d'autres termes, si les patients atteints de Covid-19 ont une motilité colique de transit rapide due à une pathologie de l'intestin grêle ou du côlon ou dans le cadre d'une diarrhée, les matières fécales peuvent encore contenir une infectivité résiduelle (102).

Le virus du SARS-CoV-2 peut être détecté dans les selles jusqu'à 15 jours après le début de l'infection (103).

Dans une cohorte de 59 patients à Hong Kong, les auteurs ont constaté que 15,3% des patients avaient des selles testées positives pour l'ARN viral à l'admission. La proportion des patients ayant un ARN viral détectable dans les selles était plus élevée chez les personnes souffrant de diarrhée 38,5% que chez celles sans diarrhée 8,7%. La médiane de la charge virale fécale était de 5,1 log<sub>10</sub> copies par millilitre chez les patients souffrant de diarrhée contre 3,9 log<sub>10</sub> copies par millilitre chez les patients sans diarrhée. De plus, l'excrétion virale dans les selles a été détectée dans 48,1% des cas, même après la négativité de l'ARN viral dans les voies respiratoires et pouvait persister jusqu'à 33 jours (104).

### **3. Diagnostic antigénique du SARS-CoV-2**

Les tests antigéniques détectent l'une des protéines du virus SARS-CoV-2 (généralement la protéine de nucléocapside NP) à partir d'un prélèvement nasopharyngé ou nasal et permettraient, tout comme la détection du génome viral par amplification génique, de poser un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 en phase précoce. L'efficacité de la détection des antigènes viraux semble corrélée à la charge virale (et donc indirectement au nombre de cycle d'amplification de la RT-PCR : Ct), elle-même diminuant avec le nombre de jours après apparition des symptômes. C'est pourquoi, tout comme cela a été proposé pour la RT-PCR sur prélèvement salivaire, il est proposé de ne prendre en considération les résultats de tests antigéniques que durant les sept jours suivant l'apparition des symptômes. Comparativement au test de référence (RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé), l'objectif des tests antigéniques est d'accélérer et de faciliter la réalisation du test et son rendu de résultats afin notamment de réduire les risques de transmission virale.

Les recommandations générales pour l'utilisation des tests antigéniques du SARS-CoV-2 :

Les tests antigéniques du SARS-CoV-2 ont une sensibilité  $\geq 80\%$  et une spécificité  $\geq 97\%$  par rapport à un test RT-PCR de référence, **peuvent être utilisés pour diagnostiquer une infection à SARS-CoV-2 dans les contextes où les RT-PCR ne sont pas disponibles ou l'utilité clinique du dépistage serait compromise par des délais trop longs d'obtention** des résultats (106).

**- Pour les patients symptomatiques**

Dès lors que le résultat du test RT-PCR ne peut être obtenu dans un délai de 48h, la réalisation d'un test antigénique est recommandée dans les 4 premiers jours (période durant laquelle la performance est la plus élevée) et non plus de 7 jours après l'apparition des symptômes. Compte tenu de l'excellente spécificité de ces tests, il n'est pas nécessaire de confirmer par un test RT-PCR les tests antigéniques positifs. Pour les **patients à risque de développer une forme grave de la maladie** (patients de plus de 65 ans ou présentant au moins un facteur de risque), il est recommandé de confirmer par RT-PCR les résultats négatifs obtenus par test antigénique. L'enjeu est de s'assurer de ne pas rater de cas d'infection chez ces patients.

**- Pour les personnes asymptomatiques non contacts**

Cela peut recouvrir des populations à risque majoré de contamination (universités, abattoirs, etc..) : l'intérêt de l'utilisation des tests antigéniques dans ces populations permet de débusquer les clusters.

- **Pour les personnes-contacts asymptomatiques identifiées isolément ou au sein d'un cluster** : Le test RT-PCR reste le test à utiliser dans cette situation (107).

#### **4. Diagnostic sérologique du SARS-CoV-2**

Le test sérologique de Covid-19 ne cible pas le virus lui-même mais les anticorps tels que l'immunoglobuline M (IgM) et l'immunoglobuline G (IgG) induits après infection virale (108). Le marqueur sérologique le plus sensible et le plus précoce est le total des anticorps dont les taux commencent à augmenter à partir de la **2<sup>ème</sup> semaine** d'apparition des symptômes. Bien que les IgM et les tests IgG ELISA se soient révélés positifs même dès le **4<sup>ème</sup> jour** après l'apparition des symptômes, des taux plus élevés surviennent au cours de la **2<sup>ème</sup>** et de la **3<sup>ème</sup> semaine** de la maladie. Par la suite, l'IgM commence à décliner et diminue à partir de la **5<sup>ème</sup> semaine** pour disparaître presque à la **7<sup>ème</sup> semaine**, tandis que l'IgG persiste au-delà de **7 semaines** (99).

En règle générale, la majorité des anticorps sont produits contre la protéine la plus abondante du virus, qui est la nucléocapside. Par conséquent, les tests qui détectent les anticorps de la nucléocapside seraient le plus sensible. Cependant, le domaine de liaison au récepteur de la protéine S (RBD-S) est la protéine d'attachement de l'hôte, et les anticorps anti-RBD-S seraient plus spécifiques et sont attendus être neutraliser. Par conséquent, en utilisant un ou les deux antigènes pour la détection d'IgG et d'IgM entraînerait une sensibilité élevée (99).

Dans une étude, les auteurs rapportent que les tests sérologiques sont fiables avec une spécificité élevée, dont les tests IgM atteignaient jusqu'à 100% et les tests IgG étaient de 95% (109).

Les tests sérologiques sont essentiels pour identifier les patients actifs, les porteurs asymptomatiques ou les convalescents et assurer une surveillance de la population.

## 5. Autres bilans biologiques

L'infection à SAR-CoV-2 s'accompagne d'une perturbation du bilan biologique. Toutefois, l'interprétation des bilans hépatiques doit prendre en compte la toxicité médicamenteuse, l'inflammation secondaire à la tempête cytokinique et l'hypoxémie.

- A la numération formule sanguine (NFS) : une élévation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Par ailleurs, l'anémie et la thrombopénie sont rares (92).

- Une élévation de la CRP, jusqu'à 150 mg/L, hypoalbuminémie (médianes 32–32,3 g/L), hyperferritinémie (84).

- Une élévation des transaminases ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas, hyperbilirubinémie et une élévation des LDH associée (92).

- Bilan de crase : une diminution du TP (94%) et une augmentation des D-dimères (23,3 % – 46,4 %) sont des stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité (84,92).

- Une élévation de la troponine chez 17 % des patients avec 23 % d'insuffisance cardiaque aiguë (84) .

Dans la cohorte de *Guan et al* (43) la fréquence des principales anomalies biologiques était :

- Lymphopénie  $< 1500/\text{mm}^3$  (valeur médiane  $1000/\text{mm}^3$ ) : 82,1 %

- Thrombopénie  $< 150\ 000/\text{mm}^3$  : 36,2 %
- Leucopénie  $< 4000/\text{mm}^3$  : 33,7 %
- Transaminases : ASAT  $> 40\ \text{UI/l}$  : 22,2 % et ALAT  $> 40\ \text{UI/l}$  : 21,3 %
- Bilirubine totale  $> 17,1\ \mu\text{mol/l}$  : 10,5 %
- CRP  $\geq 10\ \text{mg/l}$  : 60,7 %
- LDH  $\geq 250\ \text{UI/l}$  : 41 %
- CPK  $\geq 200\ \text{UI/l}$  : 13,7 %
- D-Dimères  $\geq 0,5\ \text{mg/l}$  : 46,4 %

Les signes biologiques associés à la survenue d'un SDRA et/ou à la mortalité (84,92) :

- ✓ Augmentation des D-dimères  $> 1\ \mu\text{g/mL}$  associée à une baisse du TP ;
- ✓ Élévation des polynucléaires neutrophiles, associée à une lymphopénie ;
- ✓ Hyperbilirubinémie totale, hypoalbuminémie, élévation de l'urée et des LDH ;
- ✓ Élévation de l'interleukine-6 circulante est associée au décès.

## B. Diagnostic radiologique

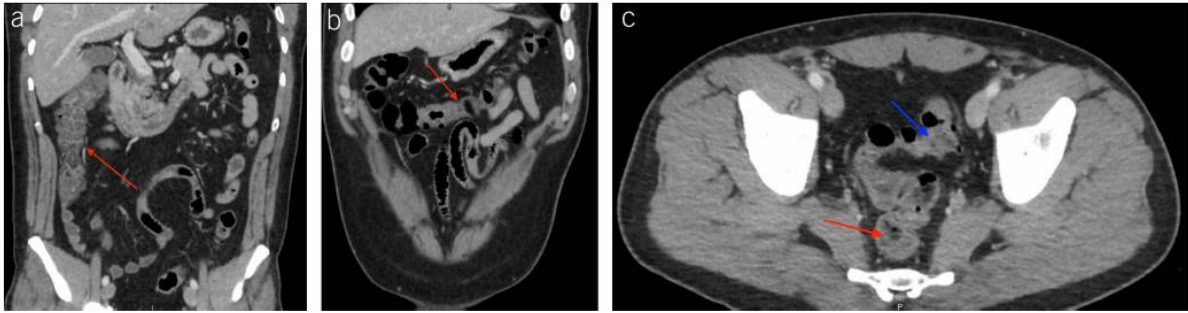
### 1. CT-SCAN

Le scanner thoracique fait partie des outils diagnostiques de première ligne. La pneumonie de la Covid-19 a tendance à se manifester sur la tomodensitométrie pulmonaire sous forme bilatérale, sous-pleurale, des plages de verre dépolie contenant des bronchogrammes aériens, avec des marges mal définies et une légère prédominance dans le lobe inférieur droit (110).

Une étude rétrospective portant sur 1.014 patients atteints de Covid-19 et avec pour objectif de comparer la sensibilité et la spécificité de la RT-PCR et du scanner thoracique, a révélé que la sensibilité du scanner thoracique est estimée à 97 %, et la spécificité à 25 %, contre une sensibilité de 65 % et une spécificité de 83 % pour la RT-PCR. Les auteurs ont conclu que le scanner thoracique peut être considéré comme un outil principal pour la détection de Covid-19 (111).

Dans une étude Américaine, des patients ont manifesté une atteinte colique au cours de la maladie de Covid-19. L'échantillon d'écouvillonnage nasopharyngé était testé positif au SARS-CoV-2 par RT-PCR en temps réel. Le bilan biologique de ces patients a objectivé une élévation des transaminases hépatiques, une lymphopénie et une CRP positive (112).

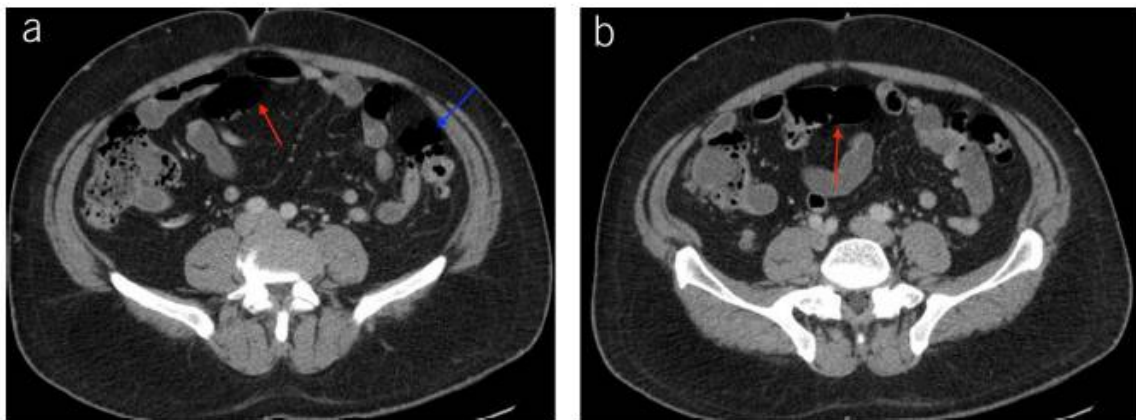
**Patient 1** : Un homme de 38 ans qui a présenté une fièvre avec frissons, myalgies, dyspnée, douleur abdominale diffuse et diarrhée pendant 4 jours. La TDM abdominale a montré un épaissement du côlon ascendant, transverse, descendant, du sigmoïde et du rectum compatible avec la **colite (Figure 12)**.



**Figure 12:** Tomodensitométrie abdominale montrant un épaissement du côlon ascendant (a, flèche rouge), du côlon transverse (b, flèche rouge) et du côlon gauche (c, flèche bleue).

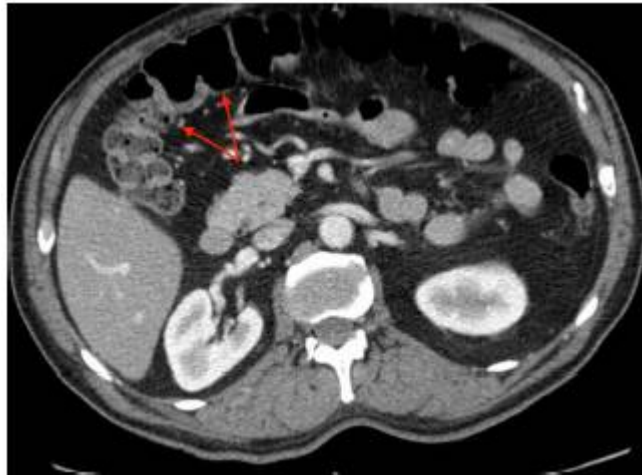
Aspect TDM très évocateur d'une colite.

**Patient 2 :** Un homme de 55 ans ayant comme antécédent hypertension, hyperlipidémie et diabète, a présenté la fièvre, toux, nausée, constipation et des douleurs abdominales pendant 7 jours. La tomodensitométrie a montré un iléus colique et de l'air dans la paroi intestinale (**Figure 13**).



**Figure 13:** Tomodensitométrie abdominale montrant un iléus colique avec des niveaux hydro-aériques (a et b, flèches rouge et bleue).

**Patient 3 :** Un homme de 74 ans atteint de diabète de type 2, hyperlipidémie et hypertrophie prostatique, a présenté une toux pendant 1 semaine et des douleurs abdominales diffuses pendant 1 jour. La tomographie axiale abdominale a montré un épaississement du côlon transverse proximal (Figure 14).



**Figure 14:** Tomodensitométrie abdominale montrant un épaississement du côlon transverse proximal en deux points (flèche rouge).

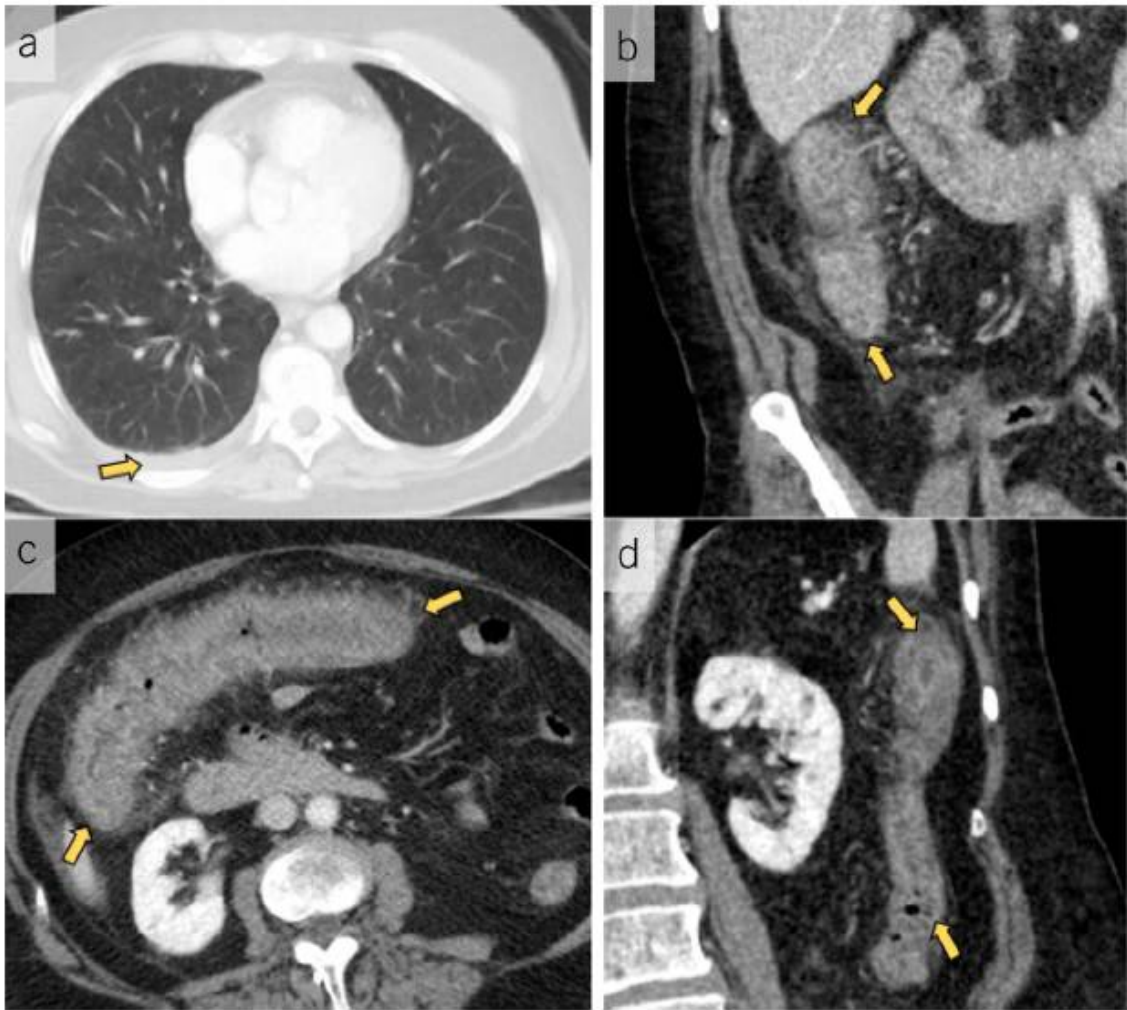
*Carvalho et ses collègues* aux États-Unis ont exposé un cas isolé de colite hémorragique chez une patiente ayant présenté une diarrhée sanglante 9 jours avant le diagnostic de la Covid-19 (113).

Il s'agit d'une femme de 71 ans ayant des antécédents d'hypertension, de dépression et de lombalgie chronique. Qui a présenté des nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale diffuse et diarrhée avec une fréquence de 10 à 20 selles sanglantes par jour pendant 4 jours au retour d'une croisière. Une coloscopie de dépistage réalisée à un mois plus tôt était normale. A l'anamnèse, la prise d'antibiotique, d'anti diarrhéique, et anti-inflammatoire

non stéroïdien, des allergies alimentaires, intolérance au lactose, abus d'alcool, tabagisme et consommation de drogues étaient éliminés. Son traitement habituel était lisinopril, la desvenlafaxine, l'amlodipine et la morphine pour les lombalgies. Elle a également rapporté avoir été vaccinée contre l'hépatite A et B.

La TDM abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste a montré une inflammation colique sévère plus prononcée dans le côlon ascendant, transverse et descendant mais était également visible dans le sigmoïde et un épanchement pleural droit minime (**Figure 15**). Un échantillon de selles a été collecté pour recherche de leucocytes fécaux, Campylobacter, Salmonella, Shigella, Shiga toxine Escherichia coli, Yersinia, Clostridium difficile, les antigènes pour Entamoeba histolytica et de Giardia revenu négatif. L'analyse moléculaire fécale était également négative pour les bactéries, les virus et parasites.

A 4 jours d'hospitalisation et 9 jours après apparition des symptômes digestifs, la patiente a développé une toux ; des prélèvements nasopharyngés réalisés pour détection virale de l'ARN du SARS-CoV-2 étaient positifs. Devant la persistance de la diarrhée sanglante malgré la prise en charge une endoscopie a été réalisée (**Figure 16**). Les échantillons d'écouvillon nasopharyngé et fécaux ont été testés positifs au SARS-CoV-2 par RT-PCR en temps réel le 7<sup>ème</sup> jour.



**Figure 15:** TDM abdomino-pelvienne d'une patiente de 71 ans montrant :

- (a) Coupe axiale de la partie inférieure du thorax montrant un épanchement pleural droit minime.
- (b et d) Coupe coronale et (c) coupe axiale après injection de produit de contraste montrant une inflammation sévère du côlon ascendant (b), du côlon transverse (c) et du côlon descendant (d) caractérisée par un épaissement circonférentiel de la paroi, une hyperdensité murale, une hyper vascularisation mésentérique et une hypodensité de la graisse péri colique désignée par les (flèches).



**Figure 16:** Image endoscopique d'une patiente de 71 ans montrant à 40 cm du bord anal des zones inégales d'érythème focal sans ulcération dans le côlon descendant, le côlon sigmoïde et le rectum. Aspect endoscopique très évocateur d'un processus infectieux.

En plus l'hypothèse suggérant que les patients traités par IEC et ARA II peuvent théoriquement avoir augmenté le nombre de récepteurs ACE2, les rendant plus disposés à une infection par le SARS-CoV-2 et augmentant le risque de sévérité de la maladie serait certainement applicable à cette patiente.

## **2. Endoscopie**

Selon l'association Canadienne de Gastroentérologie, l'endoscopie est une procédure générant des aérosols, mettant ainsi en danger le personnel médical, et devrait être limité principalement aux patients présentant des saignements gastro-intestinaux potentiellement mortels, à l'obstruction de l'œsophage par un bol alimentaire ou un corps étranger, et la cholangite ascendante (114).

## **3. Preuves histologiques**

Des biopsies endoscopiques ont été réalisées chez un patient présentant une diarrhée attribuée au Covid-19. La coloration intracellulaire a permis de noter au microscope, un infiltrat lymphoplasmocytaire et un œdème du chorion ainsi que la présence de la nucléocapside virale et de la protéine ACE2 dans les cellules épithéliales gastriques, duodénales et rectales humaines. Suggérant par surcroît que les récepteurs ACE2 pourraient agir comme point d'entrée du virus SARS-CoV-2 dans le tractus intestinal (115).

## V. Prise en charge

### A. Traitement curatif

#### 1. Molécules utilisés

##### 1.1. Chloroquine / Hydroxychloroquine

La chloroquine est un antipaludique et auto-immun amplement utilisé et a été signalé récemment comme un médicament antiviral potentiel à large spectre. La chloroquine est connue pour bloquer l'infection virale en augmentant le pH endosomal nécessaire à la fusion entre le virus et la cellule hôte et ainsi interfère avec la glycosylation des cellules récepteurs du SARS-CoV (116). *Yao et al* ont démontré que l'hydroxychloroquine s'est avérée plus puissante que la chloroquine pour inhiber le SARS -CoV-2 in vitro (117).

Le dose recommandée est de **500 mg** deux fois par jour pour la chloroquine et **200 mg** trois fois par jour pour l'hydroxychloroquine (118). Toutefois, les données sur l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine n'ont pas été concluantes et les études ont été critiquées pour la méthodologie utilisée. La preuve d'un effet bénéfique de co-administration d'hydroxychloroquine et d'azithromycine dans le traitement de la Covid-19 et son efficacité potentielle dans la réduction précoce de la contagiosité a été prouvée par *Pr Raoult et al* (119,120).

##### 1.2. Remdesivir

Le remdesivir est un médicament analogue nucléotidique qui inhibe les ARN polymérase virales, ayant montré une activité in vitro contre le SARS-CoV-2 (116). Dans une cohorte, l'usage du remdesivir sur une base compassionnelle aux patients hospitalisés pour infection sévère de Covid-19, a montré une amélioration clinique chez 36 des 53 patients (68%) (121).

Par ailleurs, dans un essai randomisé en double aveugle en Chine portant sur 237 patients atteints de Covid-19 sévère, les patients recevant le remdesivir ont eu un délai d'amélioration clinique numériquement plus rapide que ceux recevant un placebo avec une durée des symptômes de 10 jours ou moins. D'autre part, le remdesivir a été arrêté prématurément en raison d'événements indésirables (symptômes gastro-intestinaux, élévation des enzymes hépatiques) dans 12% des cas contre 5% dans le groupe de placebo. Les auteurs ont donc conclu que le remdesivir n'était pas associé à des avantages cliniques statistiquement significatifs (122).

### **1.3. Lopinavir–Ritonavir**

Dans un essai randomisé portant sur 199 patients atteints d'une infection sévère de Covid-19, quatre-vingt-dix-neuf patients ont reçu du lopinavir-ritonavir comparés à 100 patients ayant reçu des soins standards, aucune amélioration clinique ni une réduction de la mortalité n'a été observé avec le traitement par lopinavir-ritonavir au-delà des soins standards (123). De même une étude menée à Singapour concernant 18 patients, quatre des cinq patients traités par lopinavir-ritonavir ont développé des nausées, vomissements et ou diarrhée, et 3 ont présenté une anomalie du bilan hépatique. Finalement seul 1 patient a complété le traitement de 14 jours prévu à la suite de ces anomalies indésirables (124).

### **1.4. Corticostéroïdes**

*Ling et al* ont comparé un groupe de 5 patients ayant reçu un traitement corticostéroïde contre un groupe de 61 patients n'ayant pas reçu de corticoïde. Les auteurs ont conclu que la durée de détection de l'ARN viral pour les écouvillons oropharyngés et les selles dans le groupe de traitement par

corticostéroïde a été plus longue que celle du groupe de traitement non corticoïde, qui était respectivement de 15 jours contre 8 jours ( $P = 0,013$ ) et 20 jours contre 11 jours ( $p < 0,001$ ) (125). Par contre, dans une étude monocentrique, l'administration précoce et à faible dose de corticostéroïde (1 à 2 mg/kg/j pendant 5 à 7 jours) chez les patients atteints de pneumonie sévère de Covid-19, était associée à une amélioration plus rapide des symptômes cliniques et à une amélioration scanographique des foyers pulmonaires (126). Enfin, **Wu et al** rapportent que l'administration de dose standard de la méthylprednisolone réduit considérablement le risque de décès chez les patients ayant un SDRA dû à la Covid-19 (92).

### **1.5. Anti-interleukine**

Au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, une tempête de cytokine est produite se caractérisant par une libération considérable de cytokine pro-inflammatoire, y compris l'interleukine-6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal bloquant les récepteurs de l'interleukine 6 et indiqué dans le traitement des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Horton. Dans une étude chinoise comportant 21 patients, l'administration précoce d'une dose unique intraveineuse de tocilizumab a permis une amélioration clinique chez les patients atteints de forme sévère de Covid-19 (127).

## **B. Prise en charge des cas de Covid-19 au Maroc**

### **1. Prise en charge du cas possible**

#### **Voies de détection d'un cas possible de Covid-19 :**

Consultation au niveau d'une structure de soins publique ou privée ;

- Suivi des contacts ;
- Activités de dépistage ;
- Appel téléphonique : Allo veille, allo 141 et allo 300.

**Lieu de prise en charge :** De règle, au niveau de structures hospitalières, conventionnelles ou non conventionnelles.

**Démarrage de la prise en charge :** En présence d'un tableau radio-clinique très évocateur de Covid-19, démarrer le traitement sans délai et après bilan pré-thérapeutique, puis faire un prélèvement pour confirmation virologique.

### **2. Prise en charge du cas confirmé ou probable**

Les cas **symptomatiques** sont impérativement pris en charge en milieu hospitalier et mis sous traitement de 1<sup>ère</sup> intention pendant une durée de **10 jours** ;

Les cas **asymptomatiques** sont mis sous traitement de 1<sup>ère</sup> intention pendant une durée de **7 jours** :

- Les cas sont pris en charge **à domicile** (voir annexe) en l'absence de facteurs de risque, avec un isolement durant les 7 jours de traitement et 7 jours supplémentaires, **soit un total de 14 jours d'isolement** ;

- Un suivi médical rigoureux de l'état de santé doit être assuré, afin de détecter précocement tout signe d'aggravation ou effet indésirable du traitement.

### **3. Critères de guérison**

**Pour un cas asymptomatique :** la guérison ne peut être évoquée qu'à l'issue des 7 jours de traitement, sans l'apparition du moindre symptôme évocateur de la maladie ;

**Pour un cas symptomatique (probable ou confirmé) :** La guérison est déclarée à l'issue de la période de traitement de 10 jours, en plus des deux critères suivants :

- Nette amélioration clinique, avec une apyrexie pendant 3 jours consécutifs ;
- Normalisation du bilan biologique

### **4. Prise en charge en post-guérison**

Le patient doit compléter le confinement pour une durée de 14 jours après le début de la prise en charge (les 14 jours inclus la période d'hospitalisation) ;

Durant le confinement le patient guéri doit observer scrupuleusement les mesures suivantes :

- Isolement à domicile dans une chambre individuelle ;
- Port d'un masque chirurgical en présence d'une tierce personne ;
- Respect des règles d'hygiène individuelle, y compris la désinfection des selles à l'eau de javel au moins 10 minutes avant nettoyage ;

- A l'apparition de tout signe, se présenter à la structure de prise en charge la plus proche tout en spécifiant que le patient a été Covid-19 positif.

## **5. Suivi de pharmacovigilance**

Tout patient bénéficiant d'un traitement de première ou de deuxième intention doit bénéficier d'une surveillance active des effets indésirables, selon les normes de pharmacovigilance, en utilisant la fiche en vigueur.

## **6. Protocole thérapeutique**

- **Traitement de première intention :**

**Chloroquine** : 500 mg X 2/j pendant 7 jours

**Ou**

**Sulfate d'hydroxychloroquine** : 200 mg X 3/j pendant 7 jours

**En association avec l'Azithromycine** : 500 mg à j1, puis 250 mg/jour de j2 à j7.

- **Traitement de deuxième intention :**

**Association Lopinavir/Ritonavir** : 400 mg X 2/j pendant 7 jours.

• **Antibiothérapie** : Non systématique, indiquée si surinfection bactérienne.

Amoxicilline + acide clavulanique, 3g/j

**Ou**

Moxifloxacin 400 mg /j en une seule prise

**Ou**

Levofloxacin 500 mg/j en une seule prise

- **Nébulisation** : à utiliser si besoin, avec les précautions nécessaires en matière de prévention des infections liées aux soins.
- **Héparine à bas poids moléculaire**, si alitement.

**Avant le démarrage du traitement, il est nécessaire de réaliser un bilan minimum qui comprend les examens suivants : NFS, CRP, Glycémie, urée, créatininémie, transaminases, ECG, Radiographie thoracique.**

### **7. Critères de transfert en réanimation**

Le transfert en réanimation se fait devant l'**un** des critères suivants :

- Troubles neurologiques : les troubles de la conscience ;
- Polypnée : FR > ou égale à 30 cycles/mn ;
- TA systolique < 90 mmHg ;
- Fréquence cardiaque : > 120 bat/mn ;
- Saturation en oxygène < 92% sous 4l/min d'O<sub>2</sub>.

## **C. Traitement préventif**

### **1. Mesures non spécifique**

Selon l'OMS, les mesures de prévention reposent sur les principes suivants (128) :

**Se protéger et protéger les autres de la Covid-19**

- **Respecter une distance d'au moins un mètre entre vous et les**

**autres** pour réduire le risque d'infection lorsque vous toussiez, éternuez ou parlez. Gardez une distance encore plus grande entre vous et les autres lorsque vous êtes à l'intérieur. Plus vous êtes éloigné, mieux c'est.

**• Considérez le port du masque comme normal lorsque vous êtes avec d'autres personnes.**

Les règles essentielles pour le port de masque :

- Se laver les mains avant de mettre le masque, ainsi qu'avant de l'enlever et après l'avoir fait.
- S'assurer qu'il couvre à la fois le nez, la bouche et le menton.
- Portez un masque médical ou chirurgical si :
  - Plus de 60 ans,
  - Atteint d'une autre pathologie,
  - Si malade et/ou proche d'une personne malade.

Les règles d'hygiène :

- Se laver les mains régulièrement et soigneusement avec une solution hydro alcoolique ou à l'eau et au savon.
- Éviter de toucher les yeux, le nez et la bouche.
- En cas de toux ou d'éternuement, couvrir la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir. Jetez immédiatement le mouchoir usagé dans une poubelle munie d'un couvercle et se laver les mains.

- Nettoyer et désinfecter les surfaces fréquemment, en particulier celles qui sont régulièrement touchées, comme les poignées de porte, les robinets et les écrans de téléphone.

## **2. Vaccination**

La durée des essais cliniques représente un frein au développement rapide de vaccins. Selon les normes établies par Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et l'OMS, un candidat vaccin doit passer par au moins trois phases cliniques contrôlées pour la validation de son innocuité et de son efficacité, qui peuvent prendre des années pour achever. La plupart des candidats vaccins en développement ciblent la protéine S de SARSCoV-2 en tant qu'inducteur majeur des anticorps neutralisants (129).



# ***CONCLUSION***



L'infection à SARS-CoV-2 constitue un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Malgré des mesures prises, la pandémie semble ne pas être sous contrôle et demeure problématique aussi bien sur le plan sanitaire que sur le plan économique. La symptomatologie de la Covid-19 est polymorphe, par conséquent une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la physiopathogénie s'impose. Les manifestations digestives sont fréquentes, en particulier la diarrhée, pouvant être la seule présentation inaugurale de la Covid-19 et peut seulement plus tard être suivie des symptômes respiratoires ou pas.

Bien que l'ARN viral ait été isolé dans les selles, la propagation de la Covid-19 par la voie oro-fecale n'est pas déterminée.

De manière optimale, tester la Covid-19 doit être effectué à l'aide d'échantillons respiratoires et de selles, si disponible. La non-reconnaissance précoce des symptômes digestifs peut entraîner une propagation involontaire de la maladie chez les patients ambulatoires atteints d'une maladie bénigne et non diagnostiqués ignorant donc leur potentiel d'infection.



# ***RESUMES***



## Résumé

**Titre :** Les manifestations digestives de l'infection à SARS-CoV-2.

**Auteur :** KONE Brigitte Doussouan

**Rapporteur :** Pr. ELANNAZ Hicham

**Mots clés :** SARS-CoV-2- ACE2 - Manifestations gastro-intestinales -RT-PCR

La Covid-19 est une maladie respiratoire dont les symptômes peuvent faire penser à la grippe avec des complications pulmonaires. Mais d'autres symptômes, plus "atypiques" existent aussi, comme, la perte d'odorat ou encore les troubles digestifs.

L'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte est médiée par l'interaction entre la protéine S virale ancrée dans l'enveloppe et le récepteur de l'hôte, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). L'ACE2 est fortement exprimée dans l'intestin grêle, en particulier dans les entérocytes proximaux et distaux, par conséquent, le système digestif peut être envahi par le SARS-CoV-2 et servir de voie d'infection.

Ainsi, l'objectif de notre travail est de faire le point sur les manifestations digestives rapportées dans la littérature.

Les signes digestifs (nausées, vomissements, anorexie, diarrhée) sont rapportés depuis le début de la pandémie chez les patients atteints de la Covid-19. Ainsi, plusieurs études rapportent que la moitié des patients testés positifs au SARS-CoV-2 évoquent aussi des symptômes digestifs. Chez les personnes âgées, indépendamment des manifestations respiratoires plus classiques, les troubles digestifs sont observés au premier plan et sont précurseurs de 4 à 5 jours. Des signes d'appel digestifs chez une personne âgée, en l'absence d'autres maladies aiguës évidentes, doivent faire évoquer le diagnostic de Covid-19 en période pandémique.

La pandémie du SARS-CoV-2 soulève de nombreux questionnements par rapport aux symptômes associés à la maladie. On sait dorénavant que les complications sont généralement associées aux problèmes respiratoires, mais la littérature met en lumière les troubles gastro-intestinaux, qui ne doivent pas être négligés, surtout chez les personnes à risque.

# Abstract

**Title:** Digestive manifestations of SARS-CoV-2

**Author:** KONE Brigitte Doussouan

**Rapporteur:** Pr. ELANNAZ Hicham

**Keywords:** SARS-CoV-2 - ACE2 - Gastrointestinal manifestations - RT-PCR

Covid-19 is a respiratory disease whose symptoms may be similar to the flu with pulmonary complications. However other "atypical" symptoms also exist, such as the loss of sense of smell or digestive manifestations.

The entry of SARS-CoV-2 into the host cell is mediated by the interaction between the viral S protein anchored in the envelope and the host receptor, Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2). ACE2 is highly present in the small intestine, particularly in the proximal and distal enterocytes, therefore, the digestive system can be invaded by SARS-CoV-2 and serve as a site for infection.

The objective of our work is to focus on the digestive manifestations reported in the literature.

Digestive signs (nausea, vomiting, anorexia, diarrhea) have been reported since the beginning of the pandemic in patients with Covid-19. Several studies show that half of the patients testing positive for SARS-CoV-2 also report digestive symptoms. In the elderly, apart from the more classic respiratory manifestations, digestive problems are initially observed and are the precursors lasting 4 to 5 days. Digestive manifestations in an elderly person, in the absence of other obvious acute illnesses, should be suggestive of Covid-19 during a pandemic outbreak.

The SARS-CoV-2 pandemic raises many questions about the symptoms associated with the disease. It is now known that complications are generally respiratory problems, but the literature highlights gastrointestinal signs, which should not be overlooked, especially in high-risk patients.

## ملخص

العنوان: المظاهر الهضمية لعدوى SARS-CoV-2

المؤلف: كوني بريجيت دوسوان

المقرر: أ.الناز هشام

الكلمات الأساسية: ACE2 - SARS-CoV-2-مظاهر الجهاز الهضمي-RT-PCR

Covid-19 هو مرض تنفسي قد تشبه أعراضه الأنفلونزا بمضاعفات رئوية. توجد أيضًا أعراض أخرى "غير نمطية"، مثل فقدان حاسة الشم أو اضطرابات في الجهاز الهضمي.

يتم دخول SARS-CoV-2 إلى الخلية المضيفة من خلال التفاعل بين البروتين الفيروسي S المثبت في الغلاف ومستقبل المضيف ، وهو الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) . يتم التعبير عن ACE2 بشكل كبير في الأمعاء الدقيقة ، خاصة في الخلايا المعوية القريبة والبعيدة ، لذلك ، يمكن غزو الجهاز الهضمي بواسطة SARS-CoV-2 ويكون بمثابة طريق للعدوى.

الهدف من عملنا هو تقييم مظاهر الجهاز الهضمي المذكورة في الأدبيات.

تم الإبلاغ عن علامات الجهاز الهضمي (الغثيان والقيء وفقدان الشهية والإسهال) منذ بداية الجائحة لدى مرضى Covid-19. و تشير العديد من الدراسات إلى أن نصف المرضى الذين ثبتت إصابتهم بفيروس SARS-CoV-2 يثيرون أيضًا أعراض الجهاز الهضمي. عند كبار السن ، بغض النظر عن المظاهر التنفسية الأكثر كلاسيكية ، لوحظت اضطرابات الجهاز الهضمي في المقدمة وهي من لأعراض الأول تظهر من 4 إلى 5 أيام. يجب أن تشير العلامات التحذيرية للجهاز الهضمي لدى شخص مسن ، في حالة عدم وجود أمراض حادة أخرى واضحة ، إلى تشخيص Covid-19 في فترة الوباء.

يثير وباء SARS-CoV-2 العديد من الأسئلة حول الأعراض المرتبطة بالمرض. نحن نعلم الآن أن المضاعفات ترتبط عمومًا بمشاكل الجهاز التنفسي ، لكن الأدبيات تسلط الضوء على اضطرابات الجهاز الهضمي ، والتي لا ينبغي التغاضي عنها ، خاصة عند الأشخاص المعرضين للخطر.



# ***ANNEXES***



## **Hospitalisation à domicile des cas asymptomatiques**

### **I. Conditions de prise en charge d'un cas asymptomatique**

Absence de facteurs de risque :

- Âge supérieur à 65 ans ;
- Asthme et maladies respiratoires chroniques ;
- Hypertension artérielle ;
- Diabète ;
- Obésité pathologique ;
- Insuffisance d'organes ;
- Cancers ;
- Toutes immunodépressions.

Patient ne souffrant d'aucun trouble psychique ;

Patient jugé capable de respecter les précautions recommandées et déclarer tout signe clinique à l'équipe chargée de la prise en charge, joignable 24/24 ;

Avoir une chambre individuelle bien aérée.

#### **En cas de présence de personnes vivant sous le même toit que le cas Covid-19 asymptomatique :**

- Ces personnes doivent quitter le domicile durant toute la période de prise en charge et d'isolement du patient (14 jours) ;
- En cas d'impossibilité de quitter le domicile, ces personnes doivent être considérées des contacts rapprochés et un suivi médical rigoureux de leur état de santé doit se faire de façon régulière.

**En cas de présence de personnes vulnérables (avec un ou plusieurs facteurs de risque) vivant sous le même toit que le cas Covid-19 asymptomatique :**

- Ces personnes doivent impérativement quitter le domicile, durant la période totale de prise en charge et d'isolement du patient (14 jours) ;
- En cas d'impossibilité de quitter le domicile, le patient Covid-19 doit être pris en charge dans une autre structure hospitalière, de préférence non conventionnelle.

**II. Prise en charge à domicile**

Traitement curatif standard, selon le protocole en vigueur ;

Sensibilisation par rapport aux effets indésirables et aux mesures barrières et d'hygiène ;

Surveillance téléphonique journalière à la recherche de :

- L'apparition des symptômes de la Covid-19
- L'apparition des effets indésirables du traitement

La durée totale d'isolement à domicile est de 14 jours, à compter de la date de début de traitement ;

Installation de l'application Wiqaytna et, éventuellement, d'autres applications similaires.

### **III. Processus de prise en charge à domicile**

#### **1. Conditions préalables**

- La prise en charge à domicile est une alternative qui ne peut être discutée que lorsqu'un certain nombre de conditions sont réunies.
- La prise en charge à domicile est réservée uniquement pour les cas asymptomatiques et répondants à un certain nombre de critères médico-sanitaires et de conditions d'isolement.

#### **2. Décision de prise en charge à domicile**

La décision de prise en charge à domicile est une décision de l'autorité sanitaire de proximité, avec l'appui de l'autorité territoriale. La décision est prise dans le cadre d'une commission qui doit comporter le médecin chef du centre de santé ou son représentant, l'assistance sociale et un représentant de l'autorité territoriale.

La prise en charge à domicile doit tenir compte aussi de l'avis du patient et de sa prédisposition à assumer cette option, à même de renforcer son adhésion à la décision (voir formulaire de consentement).

La check list dûment renseignée et le formulaire de consentement signé devront être archivés par l'équipe provinciale de l'Unité de Veille, Sécurité Sanitaire et Surveillance Epidémiologique.

#### **3. Le suivi de la prise en charge**

Le suivi médical doit se faire quotidiennement par téléphone, par une équipe médicale ; le respect du confinement est contrôlé par les autorités territoriale (visites inopinées ou tout autre dispositif technologique).

#### **4. La délivrance du traitement**

Le traitement complet (selon le protocole en vigueur) est délivré par l'équipe sanitaire chargée du suivi.



# ***REFERENCES***



- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New Engl J Med.* 2020;1–7.
- [2] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
- [3] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 *Coronaviridae.* 2020;5(March).
- [4] World Health Organization. WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.
- [5] Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020;
- [6] Beach JR, Schalm OW. A Filterable Virus , Distinct from that of Laryngotracheitis , the Cause of a Respiratory Disease of Chicks 1. *Poult Sci.* 1935;15(3):199–206.
- [7] Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. 1965;(June):1467–70.
- [8] Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet.* 1966;(January):76–7.

- [9] Hamre D, Procknow JJ. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. 1966;(30734):190–3.
- [10] McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. Growth in suckling-mouse brain of “IBV-LIKE” viruses from patients with upper respiratory tract disease. 1967;1967(Ic):2268–73.
- [11] Almeida JD, Tyrrell DAJ. The Morphology of Three Previously Uncharacterized Human Respiratory Viruses that Grow in Organ Culture. J Gen Virol. 1967;175–8.
- [12] Almeida; JD, Berry; DM, Cunningham; CH, Hamre; D, Hofstad; MS, Mallucci; L, et al. Coronaviruses. Nature. 1968;220:1968.
- [13] 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.
- [14] Hoek L Van Der, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. 2004;10(4):368–73.
- [15] Fouchier RAM, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, Jong JC De, Simon JH, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. 2004;101(16):6212–6.

- [16] Woo PCY, Lau SKP, Chu C, Chan K, Tsoi H, Huang Y, et al. Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus , Coronavirus HKU1 , from Patients with Pneumonia. *J Virol.* 2005;
- [17] Ramadan N, Shaib H. Review Middle East respiratory syndrome coronavirus ( MERS-CoV ): A review. 2019;9(March):35–42.
- [18] Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. 2018;100:163–88.
- [19] Biographie june Almeida.
- [20] Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. 2020;11(February).
- [21] Cui J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 34.
- [22] Ye Z, Yuan S, Yuen K, Fung S, Chan C, Jin D. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci.* 2020;16:6–8.
- [23] Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* 2020;
- [24] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel A, et al. Correspondence Electron microscopy a challenging task. *The Lancet*,: .100 .

- [25] Prasad S, Potdar VA. Transmission electron microscopy imaging of SARS-CoV-2. 2020;(May).
- [26] Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *Rev Med Interne*. 2020;41(6):375–89.
- [27] Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. Vol. 26, *Trends in Molecular Medicine*. Elsevier Ltd; 2020. p. 483–95.
- [28] Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *BBA - Mol Basis Dis*. 2020;165878.
- [29] Commons FW. File : 3D medical animation coronavirus structure . jpg.
- [30] Das Kumar S. The Pathophysiology , Diagnosis and Treatment of Corona Virus Disease 2019 ( COVID-19 ). *Indian J Clin Biochem*. 2020;
- [31] Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - 2 ( SARS CoV - 2 or n - COV19 ), the Cause of COVID - 19. *Protein J*. 2020;39(3):198–216.
- [32] <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. World Health Organization Coronavirus disease,2020.

- [33] <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/situation-updates>. European Centre for Disease Prevention and Control,2020.
- [34] <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. JOHNS HOPKINS UNIVERSITY.
- [35] World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. Scientific brief, 09 July 2020. 2020;(March):1–10.
- [36] Neeltje van Doremalen P, Infectious (National Institute of Allergy and Diseases), Trenton Bushmaker BSNI of A and, Diseases), Dylan H. Morris MP (Princeton U. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;0–2.
- [37] Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):991–3.
- [38] Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women : a retrospective review of medical records. *J Dairy Sci*. 2020;6736(20):1–7.
- [39] Ping Wu, MD; Fang Duan, MD; Chunhua Luo, MD; Qiang Liu, MD; Xingguang Qu M, Liang Liang, MD; Kaili Wu M. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. 2020;4–7.

- [40] Statement on the meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus 2019 (n-CoV) on 23 January 2020 » [archive] sur [www. who. in. World Health Organization](http://www.who.int) Coronavirus.
- [41] 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.
- [42] 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;172.
- [43] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. medRxiv. Published February 9, 2020. Accessed February 18, 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1>.
- [44] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–13.
- [45] 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 - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–9.

- [46] Zunyou W, Jennifer M M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *Jama*. 2020;2019:10.1001/jama.2020.2648.
- [47] Dong Y, Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6).
- [48] Société Française de pédiatrie. Available at: <https://www.sfpediatricie.com/actualites/coronavirus-covid-19>. Access Avril 26, 2020.
- [49] Adhikari SP, Meng S, Wu Y, Mao Y, Ye R, Wang Q, et al. A scoping review of 2019 Novel Coronavirus during the early outbreak period: Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control. 2020;1–12.
- [50] Juan A Siordia J. Epidemiology and clinical features of COVID-19 : A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020;127(April):104357.
- [51] James H. Diaz, M.D., MPH&TM DP. Hypothesis : angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe. 2020;1–7.
- [52] Pillay TS. Gene of the month : the 2019- - novel coronavirus spike protein. 2020;1–4.
- [53] Juckel D, Dubuisson J, Belouzard S. Les coronavirus, ennemis incertains. *médecine/sciences* 2020. 2020;36:36 : 633-41.

- [54] Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91–8.
- [55] Teijaro JR, Walsh KB, Rice S, Rosen H, Oldstone MBA. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(10):3799–804.
- [56] Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):355–62.
- [57] Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2020;2:0–2.
- [58] Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity.* 2020;52(5):731–3.
- [59] Y Song, P Liu, X L Shi, Y L Chu, J Zhang, J Xia, X Z Gao, T Qu MYW. SARS- - CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. :2–3.
- [60] Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514–23.

- [61] Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, Patel HK, Kennedy KF, Roesch T, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2020;3(6):e2011335.
- [62] Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity : Clinical Presentation , Stool Viral RNA Testing , and Outcomes. 2020;115(June):916–23.
- [63] 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.
- [64] D’Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1663–72.
- [65] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–36.
- [66] 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.

- [67] Remes-Troche; JM, Ramos-de-la-Medina; A, Manríquez-Reyes; M, Martínez-Pérez-Maldonado; L, Lara; EL, Solís-González. MA. Initial Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2 in 112 patients from Veracruz (Southeastern Mexico). *Gastroenterology*. 2020;1–3.
- [68] An P, Chen H, Jiang X, Su J, Xiao Y, Ding Y, et al. Clinical Features of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Presented Gastrointestinal Symptoms But Without Fever Onset. *SSRN Electron J*. 2020;
- [69] Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, Mccarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):765-767.e2.
- [70] Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1636–7.
- [71] Ling Mao; Huijuan Jin; MengdieWang; Yu Hu; Shengcai Chen; Quanwei He; Jiang Chang; Candong Hong; Yifan Zhou; DavidWang; Xiaoping Miao; Yanan Li, MD, PhD; Bo Hu, MD P. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. 2020;
- [72] Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Iii JCD. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. :1–3.

- [73] Beltran-Corbellini A , Chico-Garcia JL, Martinez-Poles J et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19 : a pilot multicentre polymerase chain reaction based case – control study. *Eur J Neurol.* 2020;1–4.
- [74] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan , China : a single-centered , retrospective , observational study. *Lancet Respir.* 8(5):475–81.
- [75] Zhang C, Gu J, Chen Q et al. Clinical Characteristics of 34 Children with Coronavirus Disease-2019 in the West of China: a Multiple-center Case Series. 2020;(32):1–19. Available from: doi:10.1101/2020.03.12.20034686
- [76] Xu X, Wu X, Jiang X, Xu K, Ying L, Ma C, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan , China : retrospective case series. 2020;(January):1–7.
- [77] Liu J, Ouyang L, Guo P, Wu H, Fu P, Chen Y, et al. Epidemiological , Clinical Characteristics and Outcome of Medical Staff Infected with COVID-19 in Wuhan , China : A Retrospective Case Series Analysis. 2020;
- [78] Zhao Z, Xie J, Yin M, Yang Y, He H, Jin T. Clinical and Laboratory Profiles of 75 Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 in Hefei , China. 2020;

- [79] Qian G, Yang N, Ding F, Ma AHY, Wang Z, Shen Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang , China : a retrospective , multi-centre case series. 2020;(March):474–81.
- [80] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan , China : a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507–13.
- [81] Liu K, Fang Y, Deng Y, Liu W, Wang M, Ma J, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. 2020;0(9):1025–31.
- [82] Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. PANCREAS , BILIARY TRACT , AND LIVER Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1561–6.
- [83] Yang W, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city ,Zhejiang, China. J Infect. 2020;80(4):388–93.
- [84] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan , China : a retrospective cohort study. Lancet. 2020;6736(20):1–9.

- [85] Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei , China : A Descriptive ,Cross-Sectional, Multicenter Study. 2020;115(May):766–73.
- [86] Zhou Z, Zhao N, Shu Y, Han S, Chen B, Shu X. Effect of gastrointestinal symptoms on patients infected with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;
- [87] Godaert L, Proye E, Demoustier-tampere D, Coulibaly PS, Hequet F, Dramé M. Clinical characteristics of older patients: The experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *J Infect*. 2020;81(1):e93–4.
- [88] Li P, Chen L, Liu Z, Pan J, Zhou D, Wang H, et al. International Journal of Infectious Diseases Clinical features and short-term outcomes of elderly patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;97:245–50.
- [89] Praneet Wander, MD, Marcia Epstein, MD and David Bernstein M. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;71(15):732–9.
- [90] Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367–70.
- [91] L. Plaçais, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques , biologiques et radiologiques chez l ’ adulte , la femme enceinte et l ’ enfant . Une mise au point au cœur de la pandémie. 2020;41:308–18.

- [92] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. 2020;1–10.
- [93] Lechien JR, Estomba CMC, Siaty DR De, Horoi M. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild - to - moderate forms of the coronavirus disease ( COVID - 19 ): a multicenter European study. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2020;2(0123456789).
- [94] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID- 19 patients. 2020;
- [95] Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19 : a first perspective Global coronavirus pandemic ( 2019-nCoV ): implication for an Italian medium size dermatological clinic of a II level hospital. Eur Acad Dermatology Venereol. 2020;962–3.
- [96] Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. 2020;69(6):1002–9.
- [97] Société française de microbiologie: Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect de Covid-19. 2020;

- [98] Zitek T. *Western Journal of Emergency Medicine: Integrating Emergency Care with Population Health* The Appropriate Use of Testing for COVID-19. 2020;
- [99] Sethuraman N, Stanleyraj S, City Y, Ryo A, City Y. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. 2020;2019:2019–21.
- [100] Wenling Wang P, Yanli Xu M, Ruqin Gao M, Roujian Lu M, Kai Han B, Guizhen Wu M, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. 2020;323(18):1843–4.
- [101] Xingzhi Xie, Zheng Zhong, Wei Zhao, Chao Zheng Fei Wang JL. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. 2019;
- [102] Zang R, Castro GFM, Mccune BT, Zeng Q, Rothlauf PW, Naomi M, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. 2020;3582(May):1–15.
- [103] Hosoda T, Sakamoto M, Shimizu H et al. SARS-CoV-2 enterocolitis with persisting to excrete the virus for about two weeks after recovering from diarrhea: A case report Tomohiro. 2020;2–5.
- [104] Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, 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. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81–95.

- [105] Haute Autorité de Santé. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus. 2020;
- [106] World Health Organization. Détection des antigènes à l'aide de tests immunologiques rapides pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2. 2020;
- [107] Haute Autorité Sanitaire [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3212125/fr/covid-19-la-has-positionne-les-tests-antigeniques-dans-trois-situations](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212125/fr/covid-19-la-has-positionne-les-tests-antigeniques-dans-trois-situations).
- [108] Yong SK, Su P, Yang Y. Molecular Targets for the Testing of COVID-19. 2020;2000152:1–3.
- [109] Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhou Q, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. 2020;1–23.
- [110] Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–34.
- [111] Hou H, Lv W, Tao Q, Hospital T, Company JT, Ai T, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. 2020;
- [112] Sattar Y, Connerney M, Rauf H, Saini M, Ullah W, Mamtani S, et al. Three Cases of COVID-19 Disease With Colonic Manifestations. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):948–50.

- [113] Carvalho A, Alqusairi R, Adams A, Paul M, Kothari N, Peters S, et al. SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection Causing Hemorrhagic Colitis: Implications for Detection and Transmission of COVID-19 Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):942–6.
- [114] Tse F, Borgaonkar M, Leontiadis G. COVID-19: Advice from the Canadian Association of Gastroenterology for Endoscopy Facilities, as of March 16, 2020. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020;3(March):147–9.
- [115] Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-1833.e3.
- [116] Wang M, Cao R, Leike Z, Al. E. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. 2020;(January):2019–21.
- [117] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). 2:1–25.
- [118] Colson P, Rolain J, Lagier J, Brouqui P, Raoult D. International Journal of Antimicrobial Agents Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105932.
- [119] Gautret P, Lagier J, Parola P, Doudier B, Courjon J, Scola B La, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.

- [120] Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up : A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34(April):101663.
- [121] Studemeister A, Redinski J, Ahmed S, Bennett J, Chelliah D, Chen D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. 2020;2327–36.
- [122] Wang Y, Zhang D, Du PG, Du PR, Zhao PJ, Jin PY, et al. Articles Remdesivir in adults with severe COVID-19 : a randomised ., *Lancet.* 2020;6736(20):1–10.
- [123] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;1787–99.
- [124] Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(15):1488–94.
- [125] Ling Y, Xu S, Lin Y, Tian D, Zhu Z, Dai F, et al. The persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease survivors. 2019;0.

- [126] Wang Y, Jiang W, He Q, Cheng Wang, Liu B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. 2020;
- [127] Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. 2020;1–6.
- [128] World Health Organization <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.
- [129] Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine : A comprehensive status report. Virus Res. 2020;288(July):198114.

# Serment d'Hippocrate

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

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

## قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 358

سنة : 2020

# المظاهر الهضمية لعدوى SARS-CoV-2

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

## من طرفه

**السيدة بريجيت دوسوان كوني**

المزداة في 14 نونبر 1990 بيمكو (مالي)

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

## لنيل شهادة

**دكتور في الطب**

الكلمات الأساسية : ACE2؛ SARS-CoV-2؛ مظاهر الجهاز الهضمي؛ RT-PCR

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد يوسف سكاش أستاذ في الطب الباطني
مشرف	السيد هشام العناز أستاذ في علم الفيروسات
عضو	السيد محمد جيرا أستاذ في الطب الباطني
عضو	السيدة حكيمه القباج أستاذة في علم الأحياء الدقيقة