

## COVID-19 et manifestations digestives : Mécanismes et implications au cours de l'infection. COVID-19 and digestive manifestations: Mechanisms and implications during infection.

Houda Meyiz, Ihsane El Jaadi, Aicha Akjay, Ihsane Mellouki.

<sup>1</sup> Service de gastro-entérologie, Hopital Duc De Toavr, CHU de Tanger, Faculté de médecine et de pharmacie de Tanger, Université Abdelmalek saadi Tetouan.

### Résumé :

Les manifestations cliniques du COVID-19 sont variées, englobant un large spectre allant d'une maladie bénigne asymptomatique à une détresse respiratoire aiguë grave. Bien que les symptômes respiratoires sont les plus fréquents et conditionnent le pronostic de la maladie, les symptômes gastro-intestinaux sont parfois au premier plan symptomatique chez plusieurs patients. Le tropisme du virus pour le tractus gastro-intestinal a été mis en évidence par plusieurs études. De plus, la détection positive SARS-Cov-2 dans les selles même après la clairance du virus dans les voies respiratoires supérieures présente des répercussions sur la gestion, la transmission et le contrôle de l'infection.

**Mots clés :** Covid-19, SARS-Cov-2, maladie hépatique, infection gastro-intestinale.

### Abstract:

The clinical manifestations of COVID-19 varied, encompassing a broad spectrum from mild asymptomatic disease to severe acute respiratory distress. Although respiratory symptoms are the most frequent and condition the prognosis of the disease, gastrointestinal symptoms are sometimes in the foreground symptomatic in several patients. Several studies highlighted the tropism of SARS-Cov-2 for the gastrointestinal tract. In addition, positive SARS-Cov-2 detection in feces even after clearance of the virus in the upper respiratory tract has implications for infection management, transmission and control.

**Keywords:** Covid-19, SARS-Cov-2, liver disease, gastrointestinal infection.

Date of Submission: 02-02-2021

Date of Acceptance: 16-02-2021

### I. Introduction

Le déclenchement de la nouvelle maladie du COVID-19 attribuable au virus du SARS-Cov-2 a commencé en décembre 2019 à partir de sa grappe initiale à Wuhan, en Chine et s'est rapidement propagée dans le monde entier[1]. Elle a été ainsi déclarée pandémie en Mars 2020 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), touchant actuellement plus de 212 pays à travers le monde. À la date du 1 Février 2021, elle a infecté plus de 103 millions de personnes dans le monde et causé plus de 2,2 millions de décès[2].

Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 est un virus à ARN monocaténaire membre du genre Betacoronavirus[3]. Sa transmission est interhumaine qui se fait principalement par les gouttelettes respiratoires. En outre, des études ont identifié l'ARN du SARS-Cov-2 dans les échantillons de selles des patients atteints de Covid-19, même après la clairance du virus dans les voies respiratoires supérieures soulignant la possibilité d'une contamination oro-fécale[4,5].

Ce virus présente une affinité pour les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) des cellules humaines qu'il semble utiliser pour se fixer sur la cellule et y entrer. Le récepteur ACE2 est présent au niveau des cellules alvéolaires mais aussi au niveau du tractus digestif[5].

Les manifestations cliniques du COVID-19 sont variées, englobant un large éventail allant d'une maladie bénigne asymptomatique à une maladie respiratoire critique grave conduisant à une insuffisance respiratoire, et au décès. Bien que les symptômes respiratoires sont les plus fréquents et conditionnent le pronostic de la maladie, les symptômes gastro-intestinaux sont parfois au premier plan symptomatique chez plusieurs patients, mimant d'autres pathologies et retardant ainsi le diagnostic d'infection par COVID-19[6]. En effet, les signes digestifs à type de nausées et de vomissements, ou des douleurs abdominales et des diarrhées, décrits initialement comme rares sont rapportés de plus en plus fréquemment dans les dernières études.

On propose ainsi une revue de la littérature des différents mécanismes impliqués dans l'atteinte digestive, de la fréquence de la symptomatologie digestive chez ces patients, et l'implication sur la gestion, la transmission et le contrôle de l'infection.

La revue s'est basée sur les articles publiés sur PubMed, des données collectées par l'OMS, et des sources d'informations sur la littérature «grise», notamment Google Scholar. Les termes de recherche utilisés étaient «2019-nCoV», «SARS-CoV-2» ou «COVID-19» associés à «gastro-intestinal», «caractéristique clinique», «digestif» ou «pathologique» et «fèces» ou «selles». Nous avons inclus les études cliniques relatives au système digestif qui ont été publiées en anglais ou en français de la fin décembre 2019 à Mai 2020.

## **II. Atteinte gastro-intestinal au cours de la COVID-19 :**

Les coronavirus humains comme le SARS-Cov et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient coronavirus (MERS-Cov), sont connus causer des symptômes respiratoires et entériques [7]. En effet, des études antérieures sur le SARS ont montré le tropisme du coronavirus pour le tractus gastro-intestinal. L'ARN du SARS -Cov a été détecté dans des échantillons de selles de patients atteints du SARS et l'on a observé des répliquations virales actives dans l'intestin[4]. De même, le MERS-Cov peut infecter et se répliquer in vitro dans les cellules épithéliales intestinales primaires humaines expliquant ainsi l'inflammation et la dégénérescence épithéliale dans l'intestin grêle au cours de l'infection [7].

Plusieurs études ont montré que l'ARN du SARS-Cov-2 pouvait être détecté dans les selles des patients atteints de COVID-19, ce qui implique que le virus peut être transmis par la voie féco-orale[5,7-9]. Xiao et al ont montré que parmi les 73 patients hospitalisés pour une infection COVID-19 en Chine, 39 (53,42 %) ont l'ARN du SARS-Cov-2 détectable dans les selles[5]. La durée de positivité dans les selles varie de 1 à 12 jours. Parmi ces patients, 17 (23,29 %) ont gardé l'ARN détectable dans les selles même après négativation des échantillons respiratoires. Une endoscopie a été réalisée chez un seul patient avec biopsie des différentes parties du tractus gastro-intestinal, ayant permis la détection de l'ARN SARS-Cov-2 et la mise en évidence de la coloration intracellulaire de la protéine nucléocapsique virale dans les épithéliums gastriques, duodénaux et rectaux[5]. Cette étude fournit la preuve directe que l'infection gastro-intestinale du SARS-Cov-2[5,10].

Il est actuellement démontré grâce au séquençage génomique du SARS-Cov-2 que ce dernier partage environ 79,6 % de la séquence identifiée chez le SARS-Cov, indiquant que ces 2 lignées sont hautement homologues et expriment tous les deux les glycoprotéines (S) qui peuvent se lier au récepteur ACE2. Ces récepteurs ayant un rôle régulateur de l'inflammation intestinale sont précédemment connus comme récepteurs d'entrée pour SARS-Cov, et semblent également être impliqués dans l'infection par le SARS-Cov-2[8]. L'entrée cellulaire du SARS-Cov-2 dépend non seulement de la présence du récepteur cellulaire ACE2 mais aussi de la sérine protéase cellulaire, la transmembrane protéase 2 (TMPRSS2), qui clive la protéine S des coronavirus humains sur la membrane cellulaire[11]. L'ACE2 et la TMPRSS2 sont exprimés dans les cellules alvéolaires pulmonaires de type 2 et les cellules épithéliales supérieures et glandulaires œsophagiennes, mais aussi fortement exprimés dans l'iléon et le côlon, ce qui suggère que le virus peut envahir entérocytes du tube digestif[12].

Le mécanisme exact par lequel le virus induit les symptômes gastro-intestinaux reste mal élucidé. Ces symptômes peuvent être causés directement par l'invasion virale ou être secondaire aux lésions induites par la réponse immunitaire[6]. De plus l'interaction mutuelle entre le SARS-Cov-2 et l'ACE2 pourrait éventuellement perturber le fonctionnement de l'ACE2 et entraîner la diarrhée[13]. Il est également difficile d'évaluer si les symptômes digestifs chez les patients ayant une forme sévère de la maladie sont primaires ou secondaires à la nécrose cellulaire induite par l'hypoxie tissulaire, entraînant ainsi dès des ulcérations de la muqueuse gastro-intestinale[6].

Bien que les patients atteints de Covid-19 présentent généralement des signes respiratoires, plusieurs cohortes ont signalé une symptomatologie digestive polymorphe pouvant précéder l'apparition des symptômes respiratoires. Pan et al ont décrit les caractéristiques cliniques des patients atteints du COVID-19 et présentant des symptômes digestifs à Hubei, en Chine. Parmi les 204 patients atteints de COVID-19, 50,5% ont présenté des symptômes digestifs. Notamment, dans 6 cas, il y avait des symptômes digestifs, mais aucun symptôme respiratoire[14]. Dans la série de Zhou, les manifestations digestives représentaient 26% de l'ensemble des symptômes[10]. Dans une large cohorte incluant 1 099 patients et regroupant 552 hôpitaux chinois, les auteurs ont observé des nausées ou vomissements chez 5 % des cas et une diarrhée chez 3,8 % des cas[15]. Des cohortes plus récentes suggèrent qu'une diarrhée peut être observée dans 2 à 39 % des cas, alors que des nausées ou vomissements sont rapportés dans 1 à 17 % des cas. La diarrhée est généralement de courte durée, n'excédant pas 3-4 selles par jour[4,6,16]. D'autre part, l'anorexie est le symptôme le plus fréquemment décrit dans 39,9-50,2 % des cas, bien qu'il manque de spécificité. Les douleurs abdominales et les hémorragies digestives ont été signalées respectivement dans 2,2 à 5,8 % et 4-13,7 % des cohortes de patients [4,6] (Tableau n01).

**Tableau n01 :** Présentation des différents symptômes gastro-intestinaux au cours de l'infection par le SARS-CoV2.

	Nombre de personne (N)	Anorexie n(%)	Nausée ou vomissement n(%)	Diarrhée n(%)	Douleurs abdominales n(%)
Pan et al[14]	204	81 (78.6%)	4 (3.9%)	35 (34%)	2 (1.9%)
Guan et al[15]	1099	-	55 (5.0%)	42 (3.8%)	-
Zhou et al [10]	141	-	7 (3.7%)	9 (4.7%)	-
Zhang et al[17]	139	17 (12.2%)	Nausée 24 (17.3%) Vomissement 7 (5.0%)	18 (12.9%)	8 (5.8%)
Wang et al [18]	138	55 (39.9%)	Nausée 14 (10.1%) Vomissement: 5(3.6%)	14 (10.1%)	3 (2.2%)
Chen et al[16]	99		1(1%)	2 (2%)	

Des résultats contradictoires sur les symptômes digestifs chez les patients et la sévérité de la maladie ont été notés. Des études ont comparé les symptômes digestifs chez les patients ayant une forme grave et d'autre ayant une forme non grave. Aucune différence statistiquement significative n'a été montrée entre ces deux groupes concernant la fréquence de la symptomatologie digestive[12,17]. Cependant, des résultats opposés ont été trouvés dans d'autres études. Une étude chinoise rétrospective incluant 651 patients dont 74 (11%) avaient des symptômes digestifs, a montré que les patients présentant des formes sévères ont plus de symptômes digestifs (22.97% vs 8.14%,  $p < 0,001$ ). Dans la même étude, le groupe de patients présentant des symptômes digestifs a présenté plus de complications par rapport au groupe ne présentant pas de symptômes digestifs[1]. Wang et al ont signalé que la proportion de symptômes gastro-intestinaux, en particulier l'anorexie et les douleurs abdominales, était plus élevée chez les patients des unités de soins intensifs (anorexie 66,7 % vs 30,4 %; douleur abdominale 8,3 % vs 0%)[18].

### III. Mécanismes et manifestations hépato-biliaires au cours de la maladie COVID-19 :

Des lésions hépatiques ont été décrites chez les patients infectés par les deux autres coronavirus hautement pathogènes (le SARS-Cov et le MERS-Cov). Jusqu'à 60 % des patients souffrant du SARS ont présenté une altération de la fonction hépatique, celle-ci a été associée à la sévérité de la maladie[19]. La présence des acides nucléiques du SARS dans le tissu hépatique confirme l'infection hépatique directe par le coronavirus, bien que le titre viral soit relativement faible et que les inclusions virales n'ont pas été observées[19]. Toutefois, on sait peu de choses sur l'atteinte hépatique au cours du Covid-19. Des lésions hépatiques légères à modérées, y compris les aminotransférases élevées, hypoprotéïnémie et prolongation du temps de prothrombine, ont été signalé lors des investigations cliniques du COVID-19. Bien que le mécanisme des lésions hépatiques ne soit pas entièrement compris, l'atteinte hépatique peut être due à une infection virale directe des hépatocytes, à des lésions d'origine dysimmunitaire, à l'hépatotoxicité médicamenteuse, à l'inflammation systémique induite par l'orage des cytokines, ou à l'hypoxie[4,13]. Une étude récente évaluant l'expression cellulaire spécifique l'ACE2 dans les tissus sains du foie a révélé l'expression des ACE2 dans les cholangiocytes (59,7% des cellules) au lieu des hépatocytes (2,6% des cellules), suggérant que le virus peut se lier aux cholangiocytes par le biais du récepteur ACE2 pour dysréguler la fonction hépatique. Notamment, l'examen histologique de la biopsie hépatique d'un patient décédé du Covid-19 a révélé une stéatose microvésiculaire et une activité lobulaire faible. Ces modifications histologiques pourraient être causées par une infection ou une hépatite médicamenteuse. Néanmoins, aucune inclusion virale n'a été observée dans le foie [4].

Outre les symptômes gastro-intestinaux, les patients atteints de Covid-19 peuvent avoir une atteinte hépatique. Plusieurs études ont signalé l'incidence de lésions hépatiques, indiquant que de 2 % à 11 % des patients atteints de COVID-19 présentaient des comorbidités hépatiques et que de 16 % à 53 % des cas ont signalé des taux anormaux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT)[13], avec une élévation légère de la bilirubine sérique[4]. La plupart des lésions hépatiques sont bénignes et transitoires, bien que des lésions hépatiques graves puissent survenir[4].

Guan et al ont observé un taux d'ASAT et d'ALAT plus élevés chez les patients ayant une maladie sévère que ceux présentant une maladie moins grave[15]. Wang et al ont également montré que les patients admis en unité de soins intensifs présentent des taux d'ALAT et ASAT significativement plus élevés[18]. Ce qui suggère que les lésions hépatiques sont plus fréquentes dans les cas graves de COVID-19.

#### **IV. Implications dans la prise en charge clinique et la prévention de l'infection :**

Le tropisme du SARS-Cov-2 dans le tractus gastro-intestinal, sa détection positive dans les selles et ses symptômes gastro-intestinaux ont des répercussions importantes sur les soins aux patients et le contrôle des infections[4].

Quelques études ont indiqué que certains patients présente des signes digestifs isolés type diarrhée et vomissements sans fièvre ni toux. Ping et al ont signalé neuf patients adultes présentant des symptômes digestifs et sans aucun autre symptôme au début de l'infection. Pendant l'hospitalisation, quatre des neuf patients n'ont jamais eu de symptômes respiratoires ni de fièvre. Six des neuf patients ont consulté en service de gastroentérologie, alors qu'aucun des patients n'a consulté le service des urgences[20]. Les cliniciens doivent être attentifs à la symptomatologie gastro-intestinale du Covid-19, d'autant plus qu'elle peut survenir avant l'apparition de la fièvre et des symptômes respiratoires et retardant ainsi le diagnostic d'infection par COVID-19[4]. Les résultats de la littérature en matière d'implication des symptômes digestifs dans la gravité sont discordants. D'après les données des différentes séries, il est raisonnable d'être attentif vis-à-vis des symptômes digestifs au même titre que les autres signes de gravité cliniques et biologiques.

L'excrétion fécale prolongée chez les patients infectés, même après la clairance virale dans les voies respiratoires, suggère que l'analyse des selles devrait être envisagée chez les patients atteints de COVID-19. D'autres recherches visant à déterminer la viabilité et l'infectiosité du SARS-Cov-2 dans les selles sont nécessaires pour contrôler la propagation du virus[21].

Finalement, Le personnel des plateaux techniques d'endoscopie digestive est particulièrement exposé aux risques de projections de liquides biologiques, notamment au contact des patients suspects d'infection par le COVID-19. Ainsi, une stratification appropriée du risque chez les patients et des mesures spécifiques pour protéger les patients traités en endoscopie et les professionnels de soins sont nécessaires.

#### **V. Conclusion**

Les symptômes digestifs ne sont pas rares chez les patients atteints de COVID-19 et, dans certains cas, ils peuvent survenir en l'absence de symptômes respiratoires. La compréhension des mécanismes de l'atteinte du tractus gastro-intestinal au cours de l'infection par le SARS-Cov 2 est un facteur essentiels pour définir les mesures de prévention, les soins cliniques et les stratégies de traitement.

#### **References**

- [1]. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926.
- [2]. Coronavirus Update (Live): 6,789,781 Cases and 396,202 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic - Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed 5 June 2020.
- [3]. Yang D, Leibowitz JL. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Res*. 2015;206:120–133.
- [4]. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid- 19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;jgh.15047.
- [5]. 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.
- [6]. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):843–851.
- [7]. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(4):335–337.
- [8]. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;S001650852030281X.
- [9]. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786.
- [10]. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, Han S, Chen B, Shu X. Effect of Gastrointestinal Symptoms on Patients Infected With Coronavirus Disease 2019. *Gastroenterology*. 2020;S0016508520303620.
- [11]. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8.
- [12]. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. 2020. *Microbiology* doi:10.1101/2020.01.30.927806.
- [13]. Lee I-C, Huo T-I, Huang Y-H. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19: *J Chin Med Assoc*. 2020;1.
- [14]. 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. *Am J Gastroenterol*. 2020. doi:10.14309/ajg.0000000000000620.

- [15]. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720.
- [16]. 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. *The Lancet.* 2020;395(10223):507–513.
- [17]. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS- CoV- 2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;all.14238.
- [18]. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061.
- [19]. Chau T-N, Lee K-C, Yao H, Tsang T-Y, Chow T-C, Yeung Y-C, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: Report of three cases. *Hepatology.* 2004;39(2):302–310.
- [20]. 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. doi:10.2139/ssrn.3532530.
- [21]. Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut.* 2020;gutjnl-2020-321195.

Houda Meyiz, et. al. “COVID-19 et manifestations digestives : Mécanismes et implications au cours de l'infection. COVID-19 and digestive manifestations: Mechanisms and implications during infection.” *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 20(02), 2021, pp. 10-14.