

## Focus sur les manifestations digestives de la Covid-19

N. LAHMIDANI\*, A. LAMINE, W. HAMMOUMI, H. ABID, M. EL ABKARI, SA. IBRAHIMI

### Résumé

L'épidémie liée au virus SARS-CoV-2 propagée à partir de la province du Hubei, en Chine et devenue une véritable pandémie mondiale, touche actuellement plus de 11 millions d'habitants dans 188 pays et territoires et entraînant plus de 500.000 décès dans le monde. Les symptômes courants de cette maladie sont la fièvre, la toux, la fatigue, l'essoufflement et la perte d'odeur et de goût. S'exprimant souvent par des symptômes bénins, ces symptômes évoluent parfois vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë secondairement à la tempête de cytokines. Les symptômes digestifs à type de diarrhée, vomissements et douleurs abdominales, se distribuent de façon variable entre les séries mais pourraient concerner entre 15 et 30 % de patients symptomatiques pouvant dérouter le diagnostic s'ils précèdent les symptômes respiratoires. Ces symptômes seraient corrélés à l'excrétion dans les selles du virus et expliqueraient la possible contamination oro-fécale. La gestion des effets secondaires digestifs des médicaments est également primordiale pour l'observance thérapeutique et la clearance du virus.

Mots clefs : SARS-CoV-2 ; manifestations digestives ; transmission ; effets secondaires

Service de Gastroentérologie, CHU Hassan II, Université Sidi Mohammed Ben Abdallah, Fès. Maroc

\* @ : nadalahmidani1982@gmail.com

## Focus on the digestive manifestations of Covid-19

### Abstract

The SARS-CoV-2 epidemic that spread from Hubei province, China and has become a real global pandemic, currently affects more than 11 million people in 188 countries and territories and is causing more than 500,000 deaths in the world. Common symptoms of this disease are fever, cough, fatigue, shortness of breath, and loss of smell and taste. Often expressed by mild symptoms, these symptoms sometimes progress to acute respiratory distress syndrome secondary to the cytokine storm. Digestive symptoms like diarrhea vomiting and abdominal pain are distributed in a variable manner between series and could concern between 15 and 30% of symptomatic patients and can divert the diagnosis if they precede the respiratory symptoms. These symptoms are thought to be correlated with excretion of the virus and explain the possible orofecal contamination. The management of the digestive side effects of drugs is also essential for therapeutic adherence and clearance of the virus.

Key words : SARS-CoV-2; digestives symptoms; transmission; side effects

### Introduction

L'épidémie liée au virus SARS-CoV-2 propagée à partir de la province du Hubei, en Chine et devenue une véritable pandémie mondiale, touche actuellement plus de 11 millions d'habitants dans 188 pays et territoires et entraînant plus de 500.000 décès dans le monde [1, 2]. Au Maroc, grâce à une politique de confinement et de traitement précoce des patients, le nombre de cas enregistrés à la date d'aujourd'hui compte un peu plus de 16000 cas avec 256 décès. La maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) est une maladie infectieuse causée par le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Le premier cas remonte au 17 novembre 2019 [1, 3]. Les symptômes courants de cette maladie sont la fièvre, la toux, la fatigue, l'essoufflement et la perte d'odeur et de goût [3]. S'exprimant souvent par des symptômes bénins, ces symptômes évoluent

parfois vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) secondairement à la tempête de cytokines. Les symptômes digestifs à type de diarrhée, vomissements et douleurs abdominales, se distribuent de façon variable entre les séries mais pourraient concerner entre 15 et 30 % de patients symptomatiques pouvant dérouter le diagnostic s'ils précèdent les symptômes respiratoires [3, 4]. Le délai entre l'exposition et l'apparition des symptômes est généralement d'environ 5 jours, mais peut aller de 2 à 14 jours. Le virus se propage principalement entre les personnes lors de contacts étroits, le plus souvent par le biais de petites gouttelettes produites par la toux, les éternuements et la parole [1, 4]. La voie de contamination digestive par la salive ou particulièrement par les selles reste plausible. Les études sont en cours pour corrélérer ce

risque de transmission à l'excrétion dans les selles du virus.

Cet article fait le point sur les manifestations digestives de la Covid-19 ainsi que celles des médicaments et leur prise en charge [5].

## L'atteinte digestive, par quel mécanisme ?

Le virus SARS-CoV-2 appartient à la famille du SARS-CoV (Epidémie 2003) et MERS-CoV (Epidémie 2012), tous responsables d'un SDRA. Ainsi, La maladie se manifeste cliniquement par la fièvre et les symptômes respiratoires essentiellement. On a initialement décrit de multiples symptômes gastro-intestinaux [1-3]. Ce tropisme digestif est lié à la similarité de 79 % entre le SARS-CoV-2 avec la famille SARS-CoV quant au récepteur ACE 2. Ce récepteur est présent sur les membranes cellulaires principalement des pneumocytes mais aussi d'autres cellules de l'organisme y compris les cellules épithéliales gastro-intestinales, hépatocytes, cholangiocytes et cellules pancréatiques. Ce récepteur serait la porte d'entrée aussi du virus dans l'organisme humain [6]. Sa fixation sur ce récepteur entraîne une diminution de son activité déclenchant des lésions inflammatoires des organes atteints et une destruction des entérocytes engendrant ainsi une malabsorption, un déséquilibre de la sécrétion intestinale et une activation du système nerveux entérique [6, 7].

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

la transmission oro-fécale pour le contrôle de la propagation de la maladie [3, 5-7].

## Fréquence et distribution des signes digestifs de l'infection SARS-CoV-2

Les différentes publications des séries chinoises et européennes suggèrent que le SARS-CoV-2 est responsable d'une symptomatologie digestive très polymorphe précédant parfois l'apparition des symptômes respiratoires. Dans la cohorte de 552 hôpitaux chinois regroupant 1099 patients, les auteurs ont observé des nausées ou vomissements dans 5 % des cas et une diarrhée dans 3,8 % des cas [5, 7, 8].

Les études européennes plus récentes montrent des fréquences plus élevées de la diarrhée autour de 10 à 30 %, encore faut-il dire que parfois il est difficile de différencier manifestations pures de la Covid-19 et celles du traitement. De plus, l'excrétion du virus dans les selles a été démontrée par plusieurs études par PCR et semble se prolonger au-delà de la guérison clinique, ce qui permet d'expliquer la possible transmission oro-fécale du virus [9, 10].

Il a été noté que :

- La diarrhée est souvent liquidienne sans glaires ni sang dépassant rarement 3-4 selles par jours, souvent associée à des nausées et coliques abdominales avec parfois un retentissement chez les sujets fragilisés à type d'insuffisance rénale et hypokaliémie
- Une anorexie est plus fréquente chez les sujets plus âgés et en cas de maladie sévère [11]
- Les douleurs abdominales sont à type de colique ou crampe abdominale accompagnant généralement la diarrhée et présents chez 10 à 25 % des patients [5, 11]

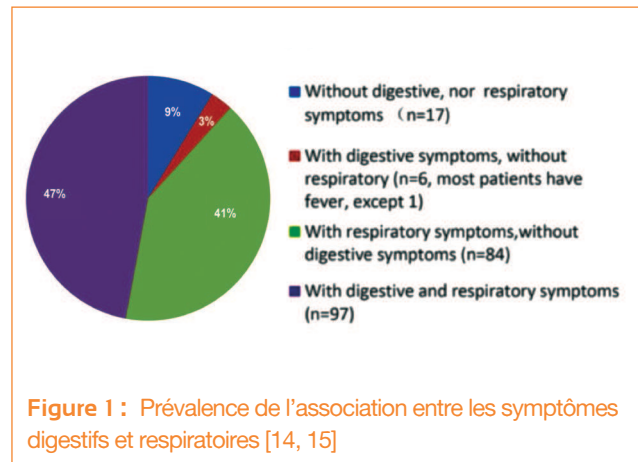
- Les hémorragies digestives restent rares et sont rapportées dans certaines séries entre 3 et 10 %. Sur le peu de données disponibles en endoscopie, il s'agirait d'ulcère gastroduodénal, gastrite érosive parfois une colite aigue [10]
- Par rapport à la gravité [6, 12-14] :
  - Le délai d'hospitalisation chez les patients ayant des symptômes digestifs était plus long comparativement à ceux sans symptômes digestifs
  - Une corrélation est observée entre la sévérité de l'atteinte respiratoire et l'intensité des symptômes digestifs
  - Attention aux patients traités par hydroxychloroquine associée ou non à l'azithromycine. Ces molécules peuvent allonger le QT surtout en cas d'hypokaliémie favorisée par la diarrhée

Le Tableau I résume la prévalence des symptômes digestifs et la figure 1 l'association avec les symptômes respiratoires.

**Tableau I : Fréquence des manifestations digestives**

	Fréquence	Commentaires
Diarrhée	2-10 %	Peu abondante
Vomissements	1-5 %	Origine ? Atteinte neurologique
Nausée	1-17,3 %	
Anorexie	39,9-50,2 %	Non spécifique et fréquente
Douleurs abdominales	2,2-5,8 %	
Hémorragie digestive	4-13,7 %	Pas de renseignement sur l'origine
Atteinte hépatique	15-53 %	Légère et transitoire
Atteinte pancréatique	Anecdotique à ce jour	Anomalies purement biologique ?

Ces données ne prennent pas en compte les cas cliniques et les séries de moins de 20 patients [13]



Ainsi, les messages à retenir sont : les symptômes gastro-intestinaux sont fréquents et peuvent exister avec ou sans signes respiratoires ; ils sont plus sévères en cas de maladie sévère ; la PCR est positive dans les selles et le reste plus longtemps ; une transmission oro-fécale est plausible.

## Manifestations hépatobiliaires

La majorité des atteintes rapportées dans la Covid-19 sont à type de perturbations des tests hépatiques sans expression clinique. Ces perturbations hépatiques sont plus sévères en cas de maladie respiratoire sévère, de comorbidités ou de poly-médication [16]. Il a été reporté :

- Une prévalence entre 14 et 53 % avec perturbations des ASAT et ALAT plus que la bilirubine
- Souvent une élévation modérée ne dépassant pas 5 fois la normale et transitoire [17]
- Des rares cas de formes aiguës avec cytolysse majeur
- La toxicité directe du virus : Le SARS-CoV-2 pouvant se lier aux cholangiocytes et aux hépatocytes via le récepteur ACE 2, origine immunologique, hépatite hypoxique, médicamenteuse [10, 17]

- Le sexe masculin est à risque
- Il y a une inflammation importante : CRP et procalcitonine élevées
- Une hypo-albuminémie, une élévation de la LDH, une élévation importante de la bilirubine sont des marqueurs de gravité [18]
- La biopsie hépatique est exceptionnellement réalisée.

La perturbation du bilan hépatique doit aussi amener le médecin à :

- Evaluer la fonction hépatique : TP, EPP, bil Tot D et I, albuminémie

- Faire un interrogatoire complet pour rechercher une hépatopathie sous jacente qui peut décompenser
- Faire un listing complet des médicaments du patient et évaluer leur potentiel hépatotoxique ;
- Faire attention dans notre contexte marocain à la prise de plantes toxiques

La figure 2, inspirée des recommandations de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), résume la conduite à tenir devant la perturbation du bilan hépatique chez un patient Covid-19 [15].

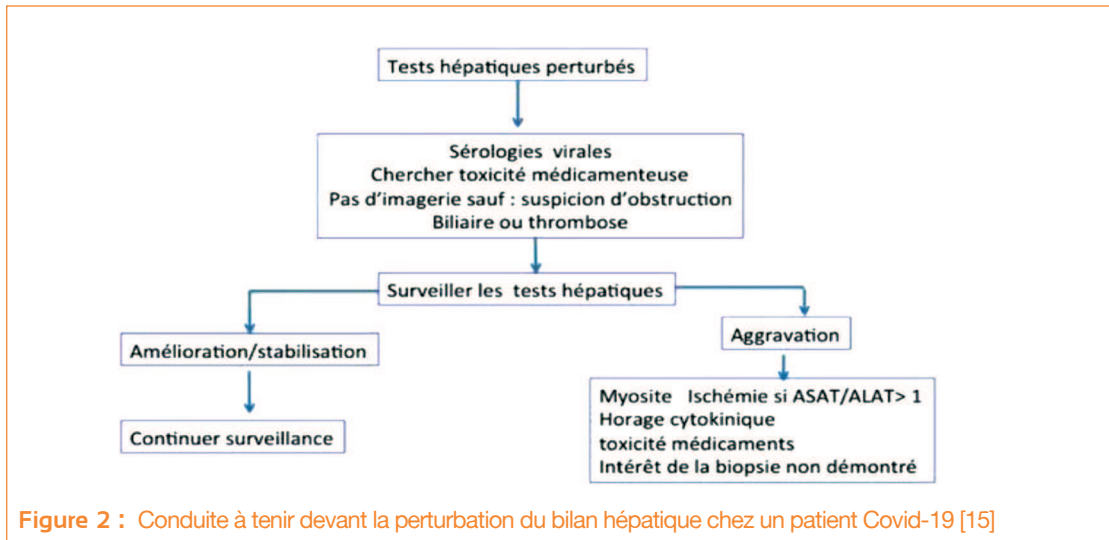


Figure 2 : Conduite à tenir devant la perturbation du bilan hépatique chez un patient Covid-19 [15]

## Les manifestations pancréatiques

Très peu d'études ont évalué ce risque. Une étude sur 52 patients infectés par le SARS-CoV-2 dans un hôpital chinois sur une période de 5 semaines a suivi les enzymes pancréatiques. Une élévation de l'amylase (> 90 U/l) ou de la lipase (> 70 U/l) était observée chez 9 (17 %) malades [16-18]. Cependant, il reste difficile d'avoir plus de renseignements concernant la présentation tomodensitométrique ou évolutive.

De plus en plus de cas isolés d'authentique pancréatite aigue sont rapportés en général chez des patients obèses. L'élévation des enzymes pancréatiques était

souvent associée à une maladie respiratoire plus sévère.

## Effets indésirables digestifs liés aux différents traitements proposés

Le tableau II résume les principales caractéristiques des médicaments proposés dans l'infection SARS-CoV-2 et leurs effets secondaires y compris digestifs. A savoir que seul le remdesivir a obtenu, il y a quelques jours, l'autorisation de la FDA et bientôt de l'agence Européenne du Médicament dans cette indication.

**Tableau II : Caractéristiques et effets secondaires des différents médicaments utilisés dans la Covid-19 [17, 18]**

Médicament	Chloroquine / Hydroxychloroquine (traitement 1 <sup>ère</sup> intention)	Azithromycine	Associations Lopinavir / Ritonavir de 2 <sup>ème</sup> intention	Remdesivir (test <i>in vitro</i> )
Classe	Antipaludique	Macrolide	Inhibiteurs des protéases / Antiviraux pour le traitement des infections par le VIH	Dérivés monophosphate d'un analogue de nucléosides de l'adénine. Développé initialement pour traiter la maladie à virus Ebola
Posologie	- Sulfate de chloroquine 500 mg x 2/j pdt 10 jours - Hydroxychloroquine 200 mg x 3/j pdt 10 jours	500 mg à J1 puis 250 mg / j de J2 à J7	2 comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200/ 50 mg deux fois par jour pendant 10 jours à 14 jours	
Contre indication	- Maladie de la rétine - Allergie aux dérivés de la chloroquine - Allaitement - Onde QT > 500 ms - Bloc auriculo-ventriculaire - Myasthénie grave - Porphyrie	- Allergies aux macrolides - Insuffisance hépatique grave - Allaitement - Grossesse : prudence au 3 <sup>ème</sup> trimestre - Déficit en lactase - Syndrome de malabsorption du galactose	- Insuffisance hépatique grave - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients	
Interaction médicamenteuses	<b>Contre indication formellement avec :</b> - Cordarone - Flecainide - Tegretol <b>Prudence avec d'autres médicaments allongeant le QT :</b> - Macrolides - Quinolones - Antifongiques - Antidépresseurs - Neuroleptiques - Propofol	- Colchicine : augmentation des risques d'effets indésirables graves de la colchicine - Ergotamine ou dihydroergotamine : risque d'ergotisme - Cisapride : risque de torsade de point - Les médicaments qui contiennent du lisuride, de la bromocriptine, de la cabergoline ou du pergolide	- Association avec les médicaments contenant : alfuzosine, astémizole, terféndadine, colchicine, amiodarone, dronédarone, ranolazine, midazolam, triazolam, cisapride, dérivés de l'ergot de seigle, lurasidone, pimozide, quétiapine, acide fusidique, lovastine, simvastatine, avanafil - Association avec les traitements de l'hépatite C associant elbasvir et grazoprévir ou ombitasvir et paritaprévir et ritonavir - Association avec les produits de phytothérapie contenant du millepertuis	
Effets secondaires	- Douleur abdominale - Nausées / Vomissement - Diarrhée - Perte d'appétit - Maux de tête - Troubles de l'accommodation - Coloration ardoisée des ongles et des muqueuses - Décoloration ou chute des cheveux - Nervosité, Vertiges - Intolérance à la lumière - Augmentation des transaminases - Néphrotoxicité - Eruption bulleuse - Troubles du rythme cardiaque - Mouvements anormaux - Convulsions - Crise de porphyrie - Réaction allergique (urticaire, œdème de Quincke)	- Diarrhée - Nausées / Vomissement - Douleur abdominale - Troubles visuels - Douleur musculaire - Nervosité, insomnie, somnolence - Fourmillement des extrémités - Convulsions malaise, agressivité, anxiété, délire, hallucination - Troubles auditifs - Pancréatite - Réaction allergique (œdème de Quincke, urticaire) - Hépatite - Troubles du rythme cardiaque	- Diarrhée - Nausées / Vomissement - Pancréatite - Infections respiratoires - Hypercholestérolémie - Hypertriglycéridémie - Diabète - Hypertension artérielle - Perte de poids - Anxiété, étourdissement, insomnie, fatigue - Migraine - Hémorroïdes - Impuissance, troubles de règles - Douleurs articulaires ou musculaires - Démangeaisons, eczéma, éruption cutanée, réaction allergique	- Nausée / Vomissement - Douleurs abdominales - Augmentation des transaminases - IR - Hypotension artérielle (au moment de l'injection)

## Gestion des manifestations digestives de la Covid-19 ainsi que des effets secondaires digestifs des médicaments

La gestion des manifestations digestives ainsi que les effets secondaires des médicaments est très importante pour plusieurs raisons :

- Elle conditionne l'observance thérapeutique ;
- Les effets se potentialisent avec des risques

d'insuffisance rénale de troubles hydro-électrolytiques ;

- Le risque cardiovasculaire, en particulier l'allongement de QT, surtout avec l'association hydroxychloroquine azithromycine est aggravé par l'hypokaliémie.

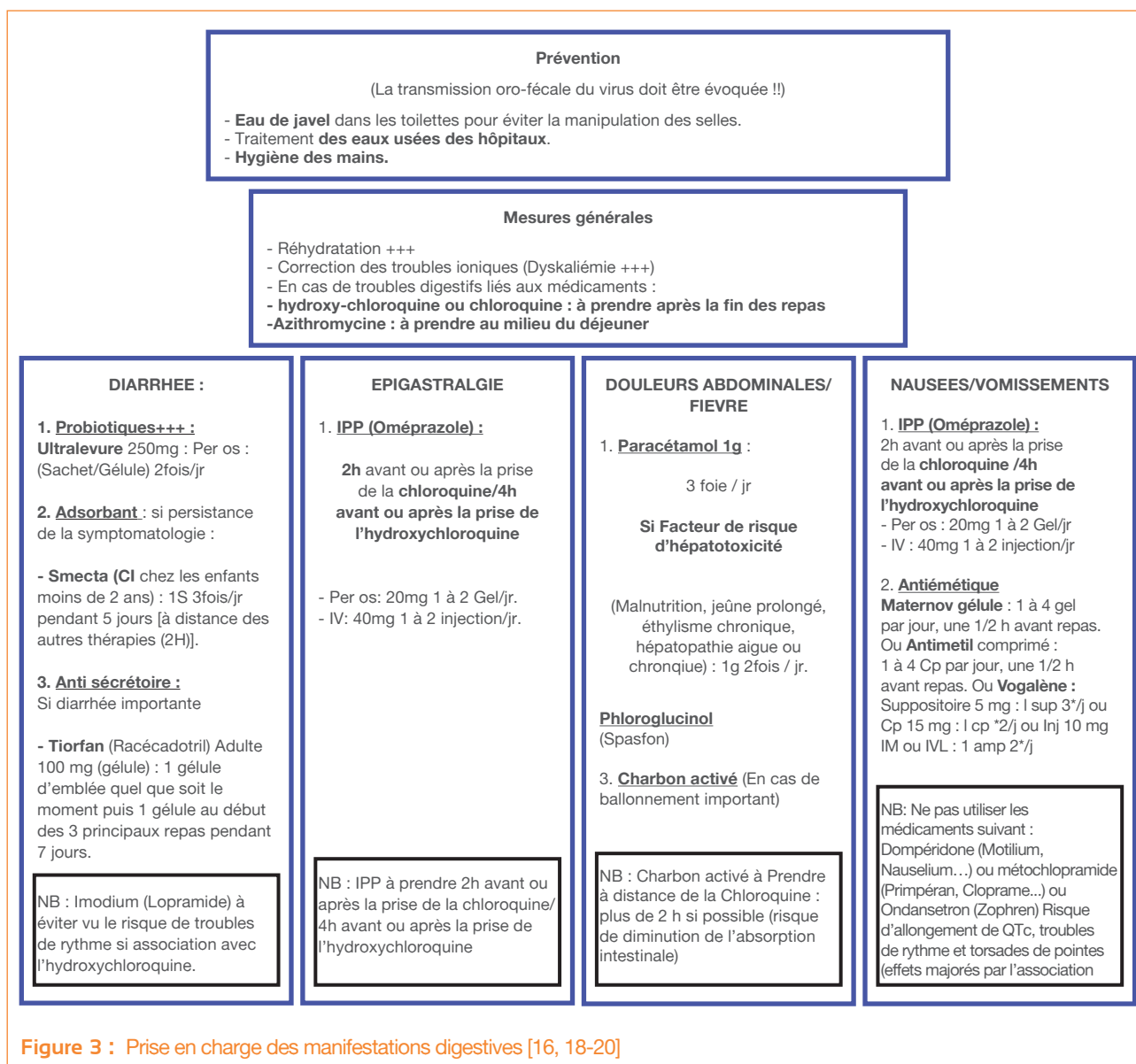


Figure 3 : Prise en charge des manifestations digestives [16, 18-20]

## Conclusion

La pandémie SARS-CoV-2 sévit encore à l'état épidémique dans notre pays. Cette infection, a priori respiratoire, présente un polymorphisme symptomatique important. L'atteinte digestive liée à l'expression des récepteurs ACE 2 reste fréquente mais variable selon les séries avec une prédominance des nausées, vomissements et douleurs abdominales pouvant dérouter le diagnostic initialement. La prise en charge de ces symptômes ainsi que des effets secondaires digestifs des médicaments permet d'améliorer la tolérance au traitement.

### Points essentiels

- Les symptômes digestifs sont fréquents au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 et varient entre 15 et 50 % selon les séries.
- Ils sont dus à l'expression des récepteurs ACE 2 du virus au niveau intestinal, hépatique, biliaire et pancréatique.
- Les nausées, vomissements et douleurs abdominales sont les plus fréquents.
- L'atteinte hépatique est souvent présente sous forme d'anomalies du bilan hépatique sans expression clinique.
- La sévérité des signes digestifs serait corrélée à la sévérité de l'atteinte respiratoire.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

## Références

1. Wong SH et al. Covid-19 and the digestive system: COVID-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020. Doi : 10.1111/jgh.15047.
2. Tian Y et al. Review article: gastro intestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020. Doi : 10.1111/apt.15731.
3. Guan W et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Luo S et al. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1636-7.
5. Pan L. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020 ;115(5):766-73.
6. Jin X et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastro intestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002-9.
7. Sun J et al. COVID-19 and liver disease. *Liver Int*. 2020. Doi : 10.1111/liv.14470.
8. Wang F et al. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020; S0016-5085(20)30409-1.
9. Cortegiani A et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *Journal of Critical Care*.2020;57:279-83.
10. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
11. Center of disease control and prevention. Outbreak of 2019 novel coronavirus, (2019-nCoV) in Wuhan, China. 2020. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/csels/dls/locs/2020/outbreak-of-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-in-wuhan-china.html>
12. Perisetti A et al. COVID-19 and gastro intestinal endoscopies: current insights and emergent strategies. *Dig Endosc*. 2020. Doi : 10.1111/den.13693.
13. Nahon S. Manifestations digestives du COVID-19. *Hépatogastro et Oncologie Digestive*. 2020;27(5):483-5.
14. Wang F et al. Pancreatic injury patterns in patients with COVID19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)30409-1.
15. American association for the study of liver diseases. COVID-19 and the liver. 2020. Disponible sur : <https://www.aasld.org/about-aasld/covid-19-and-liver>
16. Badre W et al. Le Gastroentérologue face à la pandémie du coronavirus. *Société marocaine des maladies de l'appareil digestif*. 2020. Disponible sur : <https://smmad.ma/wp-content/uploads/2020/03/Gastroente%CC%81rologue-COVID-19-revu.pdf>
17. Jothimani D et al. COVID-19 and Liver. *J Hepatol*. 2020;S0168-8278(20)30377-9.
18. Xu L et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40(5):998-1004.
19. Cao Betal. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1787-99.
20. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl*. 2020;26(6):832-4.