



## Manifestations digestives de la COVID-19 : Prévalence et impact pronostique

### Digestive manifestations in COVID-19: Prevalence and prognostic impact

Hanan Elloumi Kharrat, Mohamed Ghanem, Riadh Bouali, Héra Elloumi

*Club d'endoscopie digestive, Société Tunisienne de Gastro-Entérologie, Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Tunisie.*

#### RÉSUMÉ

**Introduction :** Depuis sa déclaration en décembre 2019, un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, a été rapidement responsable d'une pandémie majeure. La maladie COVID-19 se manifeste essentiellement par des symptômes respiratoires, néanmoins des manifestations digestives ont été rapportées, soulevant l'hypothèse d'un tropisme digestif du virus.

**Objectifs :** Préciser les manifestations digestives liées au SARS CoV-2 ainsi que leur impact sur le pronostic de la maladie et décrire le retentissement de la COVID-19 chez les patients ayant une pathologie digestive préexistante.

**Méthodes :** une revue générale de la littérature médicale a été réalisée via la base de données Medline®, moyennant diverses combinaisons des mots clés suivants : SARS-CoV-2, COVID-19, gastrointestinal tract, digestive system, inflammatory bowel diseases, liver, liver injury, chronic liver disease and neoplasms. Les articles les plus pertinents ont été retenus.

**Résultats :** Le tropisme du SARS-CoV-2 pour le tractus digestif a été confirmé par l'identification de l'entérocyte comme cellule cible du virus. La détection de l'ARN et des particules virales dans les selles des patients infectés a soulevé une potentielle transmission féco-orale du virus. Les manifestations gastro-intestinales sont fréquentes, pouvant même être révélatrices ou isolées. La diarrhée est le symptôme le plus caractéristique. L'atteinte hépatique, fréquente, est associée à une forme plus sévère de la maladie. Les malades atteints de cancers digestifs ou d'hépatopathies chroniques sont à risque de forme grave de l'infection par le SARS-CoV-2.

**Conclusion :** Le clinicien est tenu de connaître ce type de manifestations afin de limiter le retard diagnostique et de mieux évaluer le pronostic.

**Mots clés :** SARS-CoV-2, COVID-19, tractus gastro-intestinal, foie, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, néoplasies

#### SUMMARY

**Background:** Since its declaration in december 2019, a novel coronavirus, the SARS-CoV-2 was rapidly responsible for a major pandemic. COVID-19 is mainly manifested by respiratory symptoms, however, digestive manifestations have been reported, raising the hypothesis of the viral digestive tropism.

**Aims :** Specify the digestive manifestations due to the SARS-CoV-2, and their impact on the disease prognosis and describe the COVID-19 effect in patients with an underlying digestive disease.

**Methods :** A general review of the medical literature was conducted via Medline® database, through various combinations of the following keywords : SARS-CoV-2, COVID-19, gastrointestinal tract, digestive system, inflammatory bowel diseases, liver, liver injury, chronic liver disease, neoplasms. The most relevant articles were selected.

**Results :** The SARS-CoV-2 tropism for the digestive tract has been confirmed by the identification of the enterocyte as a target cell of the virus. Viral particles and RNA detection in stool of infected patients has raised a potential feco-oral transmission of the virus. Gastrointestinal manifestations were frequent and may even be revealing or isolated. Diarrhea was the most characteristic symptom. Frequent liver involvement is associated with a more severe form of the disease. Patients with digestive cancers and chronic liver diseases are at risk for a severe form of SARS-CoV-2 infection.

**Conclusion:** The clinician is required to know this type of manifestations in order to limit the delay in diagnosis and to better assess the prognosis.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, gastrointestinal tract, liver, inflammatory bowel diseases, neoplasms

#### Correspondance

Hanan Elloumi Kharrat

Club d'endoscopie digestive – Société Tunisienne de Gastro-Entérologie / Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Tunisie  
hananelloumi1979@gmail.com

## INTRODUCTION

La fin de l'année 2019 a été marquée par l'émergence d'un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) constaté initialement en Chine, dans la ville de Wuhan (1,2). Ce virus, enveloppé à ARN simple brin, a été rapidement responsable d'une pandémie de la maladie COVID-19 (coronavirus disease 2019) déclarée le 11 Mars 2020 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) (3). Le 169<sup>ème</sup> rapport de l'OMS du 07 Juillet 2020, indique que le virus a infecté plus de 11,5 millions de personnes et a entraîné 535 759 décès à travers le monde (4).

Les premières manifestations rapportées de la maladie étaient principalement respiratoires (5). Il est actuellement établi que la transmission interhumaine du virus se fait via les sécrétions et les gouttelettes respiratoires et probablement par les aérosols (6). Des manifestations digestives ont été rapportées dès le début de l'épidémie (7,8) soulevant le potentiel tropisme du SARS-CoV-2 pour le tractus digestif comme cela était établi avec les autres coronavirus humains notamment le SARS-CoV et le MERS-CoV (9). La détection de l'ARN viral dans les selles des patients infectés conduisait à l'hypothèse d'une possible transmission féco-orale de ce virus (8,10). Ce mode de transmission est important à considérer non seulement dans les mesures de prévention mais aussi dans les critères de guérison, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui (10).

La méconnaissance des manifestations digestives liées au SARS-CoV-2, pouvant être révélatrices ou isolées (11–13), serait à l'origine d'un retard diagnostique. Ces manifestations pourraient avoir un impact aussi bien sur le pronostic que sur la chaîne de transmission du virus (10,11,14,15).

Cette mise au point avait pour objectifs de préciser les manifestations digestives liées au SARS CoV-2 ainsi que leur impact sur le pronostic de la maladie et de décrire le retentissement de la COVID-19 chez les patients ayant une pathologie digestive préexistante.

## MÉTHODES

Une recherche bibliographique à travers la base de données Medline® a été menée jusqu'au 7 juillet 2020. Diverses combinaisons des mots clés suivants « SARS-CoV-2, COVID-19, gastrointestinal tract, digestive system,

inflammatory bowel diseases, liver, liver injury, chronic liver disease, neoplasms » ont été utilisées. Les articles en langue française et anglaise d'accès libre les plus pertinents ont été retenus. Cette revue a colligé des méta-analyses, des séries rétrospectives mono et multi-centriques descriptives, comparatives et pronostiques, des revues de la littérature et des cases reports.

## RESULTATS ET DISCUSSION

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

Le SARS-CoV-2 est un virus respiratoire ayant un tropisme particulier pour la cellule alvéolaire de type 2. Un tropisme digestif a été également évoqué devant la constatation de symptômes digestifs chez les patients infectés (9). L'entérocyte a été identifié comme la cellule cible du SARS-CoV-2 au niveau du tractus digestif. En effet, l'entérocyte, cible de prédilection de la majorité des entérovirus humains, co-exprime fortement les deux protéines clés de l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2 à savoir l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et la serine protéase transmembranaire (TMPRSS2/4) (16,17). Par ailleurs, des études récentes *in vitro* ont confirmé que le SARS-CoV-2 infecte activement les entérocytes humains avec production et libération de particules virales viables et infectieuses (17-19).

L'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté dans les selles des patients infectés par le virus dans 29 à 53,4% des cas (20-22). Dans une méta analyse, colligeant 4243 patients COVID-19, le taux de positivité de l'ARN fécal dans les selles était de 48%. Ce taux de détection était plus élevé chez les patients diarrhéiques (23). La détection de particules virales viables dans les selles des patients infectés par le SARS-CoV-2 restait cependant rare (20). Cette discordance entre la fréquence de détection de fragments d'ARN et celle de la détection de particules virales viables dans les selles a été expliquée par une inactivation rapide du virus par les sécrétions intestinales (17). La détection de l'ARN viral et de particules virales dans les selles a soulevé l'hypothèse d'une possible transmission féco-orale du SARS-CoV-2. Cette hypothèse, bien qu'elle soit non formellement prouvée, impose l'application des mesures d'hygiène relatives au péril fécal. Le monitoring de l'ARN viral dans les eaux usées, a été proposé comme un indicateur précoce de

la circulation du virus dans la population et a été adopté dans de nombreux pays comme un outil de surveillance épidémiologique de la COVID-19 (24). De même, il a été démontré que près de 70% des patients continuaient d'excréter l'ARN viral dans les selles après négativation des prélèvements respiratoires ce qui pourrait remettre en question les critères communément proposés pour la levée de l'isolement (23). Certains auteurs ont proposé de définir la guérison par la négativation de l'ARN dans les selles (10,21).

L'infection de l'entérocyte par le SARS-CoV-2 induit la production de nombreuses cytokines ainsi qu'une réponse interféron de type I et III (18,25). Cette réponse cytokinique serait à l'origine d'une réaction inflammatoire secondaire avec des altérations structurales et fonctionnelles des entérocytes se traduisant sur le plan clinique par de la diarrhée (18).

Le tropisme hépatique a été évoqué devant la constatation de manifestations hépatobiliaires chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Son mécanisme exact est encore mal élucidé. Les données sont contradictoires quant à la co-expression des deux protéines clés de l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2 par les hépatocytes et les cholangiocytes (26). L'atteinte hépatique pourrait être en rapport avec l'action directe du virus sur l'hépatocyte. En effet, l'ARN viral a été isolé dans la bile d'un patient infecté (27). De même des particules virales ont été visualisées par microscopie électronique dans les hépatocytes de deux patients présentant une atteinte hépatique (28).

### **Manifestations gastro-intestinales liées au SARS-CoV-2**

Les manifestations gastro-intestinales ont été rapportées dès les premiers cas de la COVID-19 (7,8). Dès le début de l'épidémie en Chine, la diarrhée a été rapportée chez 2 des 6 patients du Cluster familial de la COVID-19 dans la ville de Wuhan (7). De même, le premier patient COVID-19 déclaré aux Etats-Unis s'est présenté avec une toux sèche associée à des manifestations digestives à type de nausées, vomissements, diarrhée et inconfort abdominal. L'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté dans les selles de ce patient (8).

Des études ultérieures ont rapporté des symptômes digestifs chez les patients COVID-19 avec une fréquence variable allant de 4,7% à 62,3% (11,13–15,22,29–35). Globalement, la prévalence des manifestations digestives

était de 17,6% (23). Les principaux symptômes digestifs étaient les nausées ou les vomissements (7,8-10,2%), la diarrhée (7,7-12,5%) et la douleur abdominale (2,7-9,2%) (23,36). L'anorexie, signe non spécifique, était retrouvée chez 26,8% des patients (23). La diarrhée était le symptôme le plus caractéristique de l'infection par le SARS-CoV-2 (36). Les manifestations gastro-intestinales étaient plus fréquentes dans les séries occidentales comparées aux séries chinoises (36). La prévalence des manifestations gastro-intestinales chez la femme enceinte et l'enfant était comparable à celle de l'adulte (23). Le tableau 1 résume la prévalence des manifestations gastro-intestinales chez les patients COVID-19.

La prévalence des manifestations gastro-intestinales chez les patients COVID-19 était certainement sous-estimée pour deux raisons. D'une part, la majorité des études ont décrit ces manifestations uniquement à l'admission des patients. D'autre part, les symptômes digestifs étaient méconnus en début d'épidémie et non systématiquement recherchés. Ils pouvaient même être l'unique présentation de la maladie. En effet, ces manifestations gastro-intestinales étaient révélatrices de la maladie dans 10 à 14,2% des cas (11,13) et isolées sans signes respiratoires chez 16% des patients (12).

La présence de symptômes digestifs aigus, mêmes isolés sans manifestations respiratoires, devrait en période épidémique, faire évoquer le diagnostic de la maladie COVID-19, autrement un retard de diagnostic et de prise en charge s'en suivrait. Il a été ainsi démontré que comparés aux patients sans symptômes digestifs, le délai d'admission des patients avec symptômes digestifs était plus long (7,3 jours versus 9 jours,  $p=0,013$ ) (30).

En présence de manifestations gastro-intestinales, certaines études ont rapporté un profil plus sévère de la maladie avec plus de pneumonie sévère et d'hospitalisation en réanimation (11,15). Ces manifestations étaient aussi associées à une plus forte prévalence de fièvre, de myalgies et de fatigue (13,15).

### **Manifestations hépatobiliaires liées au SARS-CoV-2**

L'atteinte hépatique a été décrite chez 16% à 72,4% des patients COVID-19. Les principales anomalies constatées étaient la cytolyse (4%-72%) et l'hyperbilirubinémie (4%-23%) (11,22,29–35,37–40). L'augmentation des Gamma-Glutamyl-Transpeptidases (GGT) et des Phosphatases

**Tableau 1.** Prévalence des symptômes gastro-intestinaux des principales études chez les patients COVID-19

Auteurs	Effectif total	Age moyen (ans)	Symptômes digestifs (%)	Anorexie (%)	Diarrhée (%)	Nausées (%)	Vomissements (%)	Douleurs abdominales (%)
<b>Séries chinoises</b>								
Wang et al. (11)	138	56,0	10,1	39,9	10,1	10,1	03,6	02,2
Zhang et al. (15)	505	51,2	32,5	18,4	12,2	05,3	02,5	03,3
Lin et al. (22)	95	45,3	61,1	17,9	24,2	17,9	04,2	02,1
Guan et al. (29)	1099	47,0	05,0	-	03,8	05,0	05,0	-
Pan et al. (30)	204	52,9	50,5	39,7	17,0	-	02,0	01,0
Zhou et al. (31)	191	56,0	04,7	-	04,7	03,7	03,7	-
Xu et al. (32)	62	41,0	04,8	-	08,0	-	-	-
<b>Séries américaines</b>								
Reddm et al. (13)	318	62,3	62,3	34,8	33,7	26,4	15,4	14,5
Hajifathalian et al. (33)	1059	61,0	33,0	-	22,0	16,0	09,0	07,0
Ferm et al. (34)	892	59,0	24,6	11,8	19,8	16,6	10,2	07,8
Cholankeril et al. (35)	116	50,0	31,9	22,3	12,0	12,0	12,0	08,8

Alcalines (PAL) était moins fréquente (34,38,40). Le tableau 2 résume la prévalence des manifestations hépatobiliaires chez les patients COVID-19.

La perturbation du bilan hépatique était associée à la présence de symptômes digestifs (41) et à un pronostic péjoratif (5,33–35,37). Sur le plan biologique, l'atteinte hépatique était associée à une augmentation des marqueurs de l'inflammation (ferritine, interleukine 6) (37).

Le mécanisme de l'atteinte hépatique au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 serait en rapport avec la conjonction de l'action directe du virus et de la réaction

inflammatoire immuno-médiée (28,37). Lorsque la maladie était sévère, d'autres facteurs pouvaient contribuer à l'atteinte hépatique, notamment la toxicité médicamenteuse, le sepsis et l'hypoxie (37).

#### **COVID-19 et pathologies digestives préexistantes**

Les patients atteints de cancers avaient un taux élevé de mortalité liée à la COVID-19 estimé entre 11 et 13% (42–44). Le risque de mortalité chez ces patients était multiplié par 2,4 (42). Dans deux cohortes de patients COVID-19 atteints de cancers hétérogènes (9 à 12% de cancers digestifs), les facteurs prédictifs de mortalité et

**Tableau 2.** Prévalence de l'atteinte hépatique chez les patients COVID-19 selon les principales études de la littérature

Auteurs	Effectif total (N)	Hépatopathies pré-existantes (%)	Patients ayant des anomalies hépatiques (%)	Nature des anomalies hépatiques
<b>Séries chinoises</b>				
Lin et al. (22)	95	00,0	32,6	ALAT > 40 U/L chez la femme et > 50 U/L chez l'homme : 5,3% ASAT > 35 U/L chez la femme et > 50 U/L chez l'homme : 4,2% Bilirubine > 24 µmmol/L : 23,2%
Guan et al. (29)	1099	02,1	-	ALAT >40 U/L : 21,3% ASAT >40 U/L : 22,2% Bilirubine > 17 µmmol/L : 10,5%
Pan et al. (30)	204	01,0	-	ALAT >50 U/L : 13,2% ASAT > 50 U/L : 10,8%
Zhou et al. (31)	191	-	-	ALAT > 40 U/L : 31%
Xu et al. (32)	62	11,0	16,1	ASAT ≥ 40 U/L : 16,1%
Fan et al. (38)	148	06,1	37,2	ALAT > 40 U/L : 18,2% ASAT > 35 U/L : 21,6% Bilirubine > 20,5 µmmol/L : 6,1% GGT > 45 U/L : 17,6% PAL > 100U/L : 4,1%
Zhang et al. (40)	56	03,6	28,6	Augmentation des GGT : 54% Augmentation des PAL : 1,8%
<b>Séries américaines</b>				
Hajifathalian et al. (33)	1059	03,0	62,0	L'atteinte hépatique prédomine sur les transaminases
Ferm et al. (34)	892	02,1	-	Augmentation des ASAT : 57% Augmentation des ALAT : 40% Augmentation de la bilirubine : 4,3% Augmentation des PAL : 11,9%
Cholankeril et al. (35)	116	02,8	40,0	L'atteinte hépatique prédomine sur les ASAT
Phipps et al. (37)	2273	05,0	72,4	Cytolyse qui prédomine sur les ASAT

ALAT : Alanine Amino-Transférase ; ASAT : Aspartate Amino-Transférase ; GGT : Gamma-Glutamyl-Transpeptidases ; PAL : Phosphatases Alcalines

de formes sévères étaient le caractère évolutif du cancer (odds ratio : 5,2) et l'immunothérapie (odds ratio : 2,7). La chimiothérapie et la chirurgie récente n'étaient pas associées à une forme grave de la maladie (43,44).

Selon les données actuelles, il n'y aurait pas une augmentation du risque d'infection par le SARS-CoV-2 chez les patients porteurs d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Le pronostic serait similaire à celui de la population générale. Un pronostic réservé était associé à l'âge avancé et à la présence de comorbidités (45,46). Les anti-TNF n'étaient pas associés à un risque accru de formes sévères alors que la corticothérapie systémique multipliait ce risque par 6,8 (45).

Chez les patients ayant une hépatopathie chronique, l'infection par le SARS-CoV-2 était associée à un pronostic réservé (47–49). Dans des études colligeant des patients porteurs d'hépatopathies chroniques d'étiologies diverses, l'infection par le SARS-CoV-2 était associée à un risque plus élevé d'insuffisance hépatique aigüe (43%) (48) ou d'insuffisance hépatique aigüe sur hépatopathie chronique (11,6-28,5%) (48, 49), de décompensation hépatique aigüe (9-36,9%) (47,48) et de mortalité (30,9%) (47). Les principaux facteurs prédictifs de mortalité étaient la cirrhose Child B ou C (odds ratio : 4,9 et 28 respectivement) et la décompensation hépatique (odds ratio : 2,5) (47,48).

## CONCLUSION

Le tropisme entérocytaire du SARS-CoV-2 est actuellement bien établi. Un tropisme hépatique est probable aussi. Une potentielle transmission féco-orale du virus impose l'application des mesures d'hygiène relatives au péril fécal. Les manifestations digestives sont fréquentes au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. Ces manifestations peuvent être révélatrices ou prédominantes à l'origine d'erreurs et de retards diagnostiques. Il importe, en cette période d'épidémie, d'évoquer le diagnostic de la maladie COVID-19 devant tout trouble digestif aigu. L'atteinte hépatique est associée à un pronostic péjoratif de la maladie COVID-19 alors que l'impact pronostique de la présence de manifestations gastro-intestinales reste encore incertain. Les malades atteints de cancers digestifs ou d'hépatopathies chroniques sont à risque de forme sévère de l'infection par le SARS-CoV-2. Par conséquent, le clinicien est tenu de bien connaître ce type de manifestations afin de limiter le retard diagnostique et de mieux évaluer le pronostic.

## RÉFÉRENCES

1. Rio C del, Malani PN. 2019 Novel Coronavirus-Important Information for Clinicians. *JAMA* 2020;323:1039-1040. doi:10.1001/jama.2020.1490
2. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020;323:709-710. doi:10.1001/jama.2020.1097
3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19; 2020 Mar 11 [internet]. Accessed 2020 Jul 8. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports-169; 2020 Jul 7 [internet]. Accessed 2020 Jul 7. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200707-covid-19-sitrep-169.pdf?sfvrsn=c6c69c88\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200707-covid-19-sitrep-169.pdf?sfvrsn=c6c69c88_2)
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
6. Gehanno JF, Bonnetterre V, Andujar P, et al. Arguments pour une possible transmission par voie aérienne du SARS-CoV-2 dans la crise COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 4]. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2020. doi:10.1016/j.admp.2020.04.018
7. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* 2020;395:514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
8. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-936. doi:10.1056/NEJMoa2001191
9. Ding S, Liang TJ. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen With Potential Fecal-Oral Transmission? A COVID-19 Virological and Clinical Review [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.052
10. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol* 2020;21:3-8. doi:10.1016/j.ajg.2020.03.002
11. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
12. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1636-1637. doi:10.1016/j.cgh.2020.03.043
13. Reddm WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients with SARS-CoV-2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.045
14. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *Allergy* 2020. doi:10.1111/all.14238
15. Zhang H, Liao YS, Gong J, Liu J, Xia X, Zhang H. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases [published online ahead of print, 2020 May 8]. *Dig Liver Dis* 2020. doi:10.1016/j.dld.2020.04.034
16. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut* 2020;69:1010-1018. doi:10.1136/gutjnl-2020-320953
17. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci Immunol* 2020;5:eabc3582. doi:10.1126/sciimmunol.abc3582
18. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020;369:50-54. doi:10.1126/science.abc1669
19. Zhou J, Li C, Liu X, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 13]. *Nat Med*

2020. doi:10.1038/s41591-020-0912-6
20. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020;323:1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786
  21. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;158:1831-1833. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.055
  22. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020;69:997-1001. doi:10.1136/gutjnl-2020-321013
  23. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065
  24. Académie Nationale de Médecine. Covid-19 : surveillance de la circulation du SARS-Cov-2 dans les eaux usées, indicateur simple de suivi de la pandémie de Covid-19; 2020 Jul 07 [internet]. Accessed 2020 Jul 10. Available from : <http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2020/07/Communiqu%C3%A9-eaux-us%C3%A9es.pdf>
  25. Stanifer ML, Kee C, Cortese M, et al. Critical Role of Type III Interferon in Controlling SARS-CoV-2 Infection in Human Intestinal Epithelial Cells. *Cell Rep* 2020;32:107863. doi:10.1016/j.celrep.2020.107863
  26. De Smet V, Verhulst S, van Grunsven LA. Single cell RNA sequencing analysis did not predict hepatocyte infection by SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *J Hepatol* 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.030
  27. Han D, Fang Q, Wang X. SARS-CoV-2 was found in the bile juice from a patient with severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 12]. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.26169
  28. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 10]. *J Hepatol* 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.002
  29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
  30. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:766-773. doi:10.14309/ajg.0000000000000620
  31. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395:1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
  32. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, 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. *BMJ* 2020;368:606. doi:10.1136/bmj.m606
  33. Hajifathalian K, Krisko T, Mehta A, et al. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of 2019 Novel Coronavirus Disease in a Large Cohort of Infected Patients From New York: Clinical Implications [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.010
  34. Ferm S, Fisher C, Pakala T, et al. Analysis of Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in 892 Patients in Queens, NY [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. doi:10.1016/j.cgh.2020.05.049
  35. Cholankeril G, Podboy A, Aivaliotis VI, et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients with SARS-CoV-2: Early Experience from California [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.008
  36. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.001
  37. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort [published online ahead of print, 2020 May 30]. *Hepatology* 2020. doi:10.1002/hep.31404
  38. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1561-1566. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.002
  39. Fu Y, Zhu R, Bai T, et al. Clinical Features of COVID-19-Infected Patients With Elevated Liver Biochemistries: A Multicenter, Retrospective Study [published online ahead of print, 2020 Jun 30]. *Hepatology* 2020. doi:10.1002/hep.31446
  40. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:428-430. doi:10.1016/S2468-1253(20)30057-1
  41. Hao SR, Zhang SY, Lian JS, et al. Liver Enzyme Elevation in Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Retrospective, Cross-Sectional Study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1075-1083. doi:10.14309/ajg.0000000000000717
  42. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* 2020;10(6):783-791. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422

43. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;395:1907-1918. doi:10.1016/S0140-6736(20)31187-9
44. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer [published online ahead of print, 2020 Jun 24]. *Nat Med* 2020. doi:10.1038/s41591-020-0979-0
45. Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, et al. Corticosteroids, but not TNF Antagonists, are Associated with Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results from an International Registry [published online ahead of print, 2020 May 18]. *Gastroenterology* 2020. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.032
46. Bezzio C, Saibeni S, Variola A, et al. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. *Gut* 2020;69:1213-1217. doi:10.1136/gutjnl-2020-321411
47. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry [published online ahead of print, 2020 May 21]. *J Hepatol* 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.05.013
48. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study) [published online ahead of print, 2020 Jul 4]. *Hepatol Int* 2020. doi:10.1007/s12072-020-10072-8
49. Zou X, Fang M, Li S, et al. Characteristics of liver function in patients with SARS-CoV-2 and chronic HBV co-infection [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020. doi:10.1016/j.cgh.2020.06.017