



HAL
open science

COVID-19 et olfaction

Camille Ferdenzi, M. Bensafi

► **To cite this version:**

Camille Ferdenzi, M. Bensafi. COVID-19 et olfaction. La Lettre - Société des Neurosciences, 2020.
hal-03068218

HAL Id: hal-03068218

<https://hal.science/hal-03068218>

Submitted on 15 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

COVID-19 et olfaction

Camille Ferdenzi & Moustafa Bensafi

*Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon
CNRS UMR5292, INSERM U1028 Université Claude Bernard Lyon 1
CH Le Vinatier - Bâtiment 462 Neurocampus - 95 boulevard Pinel - 69675 Bron Cedex (France)
* Correspondance : camille.ferdenzi@cns.fr*

Au cours de l'année 2020, les perturbations de l'odorat sont apparues comme étant un symptôme fréquent de la maladie COVID-19 nouvellement apparue fin 2019. Otorhinolaryngologues et infectiologues ont commencé à communiquer sur des modifications chimiosensorielles (olfaction et gustation) aux alentours de mars 2020. De manière concomitante, plusieurs études cliniques et scientifiques se sont intéressées à ces manifestations spécifiques de la maladie. Des données collectées dans plusieurs pays impactés par le virus SARS-CoV-2 permettent de décrire les caractéristiques de ces manifestations, mais avec un recul qui reste pour l'instant limité. Les conséquences de ces troubles de l'odorat et du goût sur la vie quotidienne des patients sont à ce jour méconnues, mais elles sont actuellement à l'étude : nous élaborons ci-dessous une première approche de cette question. Enfin, une étude à large échelle suggère que le suivi de la prévalence de ce symptôme au niveau populationnel pourrait avoir une utilité dans la gestion de l'épidémie par les autorités de santé françaises.

Premiers éléments de caractérisation du déficit olfactif lié à la COVID-19

La fréquence d'apparition des troubles olfactifs est variable selon les études et les pays, mais dans l'ensemble elle demeure relativement élevée. Une étude européenne révèle par exemple que 86% des patients atteints de la COVID-19 sont concernés par une perte d'odorat [1]. Ce pourcentage est encore plus élevé lorsque les capacités olfactives sont réellement mesurées à l'aide de tests psychophysiques, en comparaison des approches par questionnaire [2]. Les quelques études qui incluent un groupe témoin confirment que la prévalence des troubles de l'odorat est significativement plus élevée chez les patients. Par ailleurs, des études à grande échelle ont révélé que les mesures en ligne de la diminution de l'odorat au niveau de la population sont fortement liées à la prévalence de la COVID-19 dans cette population [3]. Plusieurs travaux, dont une internationale menée par le GCCR (Global Consortium for Chemosensory Research, créé en début de pandémie et regroupant plus de 600 chercheurs dans plus de 50 pays) à laquelle notre équipe a participé, permettent aujourd'hui de mieux connaître les caractéristiques des troubles olfactifs liés à la COVID-19. L'apparition est brutale plutôt que progressive, et l'anosmie (perte totale de l'odorat) est plus fréquente que les altérations moins sévères (hyposmie ou diminution des capacités olfactives). Les troubles olfactifs sont très souvent associés à des troubles des sensations gustatives et trigéminales [4], mais rarement à une obstruction nasale. Quant aux différences liées au sexe et à l'âge, les conclusions sont pour l'instant hétérogènes. Alors que plus d'hommes sont touchés par la COVID-19, les femmes sont plus fréquemment touchées par les troubles de l'odorat dans certaines études mais pas dans d'autres qui ne révèlent aucune différence liée au sexe. Dans plusieurs échantillons, les patients présentant des troubles de l'odorat étaient plus jeunes que les patients sans troubles de l'odorat, mais ce résultat n'a pas été confirmé dans d'autres études incluant des participants plus jeunes. Enfin, si la durée moyenne des troubles de l'odorat liés à la COVID-19 semble relativement stable entre les études (entre 7 et 9 jours [5]), leur séquence d'apparition dans la maladie semble très variable d'un individu à l'autre. Dans certains cas, les troubles de l'odorat et du goût peuvent être le seul (ou le plus important) symptôme de la maladie [6], et ils peuvent faire partie des toutes premières manifestations de la maladie chez près d'un tiers des patients testés positifs à la COVID-19. Il faut souligner ici que ces éléments sont décrits par des études menées rapidement après le début de la pandémie : des approches à plus long terme sont nécessaires pour mieux décrire les troubles olfactifs associés à la COVID-19 et leur variabilité interindividuelle. En particulier, les premières données issues d'une enquête en ligne menée par notre équipe, et accessible à partir du site d'information <https://project.crn1.fr/odorat-info/>, suggère que la durée des troubles olfactifs associés à la COVID-19 pourrait être beaucoup plus longue que pressentie initialement : en moyenne, les patients interrogés en avril-mai 2020 avaient retrouvé leur odorat au bout de 10 à 15 jours mais nombreux étaient ceux qui n'avaient pas encore retrouvé leur odorat et parmi eux certains

l'avaient perdu depuis deux mois déjà. Par ailleurs, la durée de récupération de l'odorat est plus élevée chez les individus les plus âgés, surtout chez les individus de sexe masculin (presque 20 jours en moyenne chez les hommes de plus de 50 ans). Un suivi à plus long terme est en cours de réalisation et semble indispensable pour évaluer si une partie des patients ne récupère pas (ou pas totalement).

Mécanismes en jeu dans le déficit olfactif lié à la COVID-19

Les mécanismes impliqués dans la survenue de la perte olfactive chez les personnes infectées par le SARS-CoV-2 sont à l'heure actuelle toujours discutés. Plusieurs hypothèses sont à l'étude, et concerneraient différents niveaux du système olfactif. Tout d'abord, l'odorat pourrait être perturbé par un accès des molécules odorantes à la muqueuse olfactive rendu difficile. C'est ce qu'a montré une étude française couplant IRM et tests olfactifs [7]. Chez un groupe de patients COVID-19 avec perte olfactive, l'imagerie effectuée à moins de 15 jours du début de la maladie a montré une obstruction des fentes olfactives chez presque tous. Un mois plus tard, plus l'œdème avait diminué, plus les capacités olfactives s'étaient améliorées. Cette obstruction de la fente olfactive n'est pas nécessairement accompagnée d'une sensation de nez bouché, ni de nez qui coule. La congestion liée à l'infection n'est toutefois probablement pas le seul mécanisme en cause : les neurones sensoriels eux-mêmes pourraient être atteints, de manière indirecte [8]. Le virus pourrait avoir une action sur les cellules de soutien de la muqueuse olfactive, qui expriment le récepteur ACE2 (en cause dans l'infection des cellules par le SARS-CoV-2) : la dégradation du milieu environnant les neurones olfactifs pourrait ainsi causer la mort cellulaire de ces derniers, sans qu'ils soient directement infectés [9]. Alternativement, sans forcément aller jusqu'à leur destruction, certains émettent l'hypothèse que les neurones olfactifs pourraient simplement voir leur activité inhibée du fait de phénomènes inflammatoires [8]. Notons que les cellules basales, essentielles à la régénération de l'épithélium olfactif puisqu'elles ont la capacité à se différencier pour devenir des cellules réceptrices, expriment ACE2 [10]. Leur potentielle infection par le virus pourrait ainsi considérablement ralentir la récupération de l'odorat suite à la détérioration de l'épithélium olfactif. Une dernière question se pose : SARS-CoV-2 pourrait-il comme d'autres coronavirus avoir des propriétés neuro-invasives, en infectant les neurones olfactifs puis le système nerveux central (via leurs projections à travers la lame criblée vers le bulbe olfactif) ? Cette question est toujours débattue. Bien que les neurones olfactifs n'expriment pas ACE2 et ne puissent donc vraisemblablement pas être directement infectés, des modifications au niveau du bulbe olfactif ont été observées [11] (mais voir [7] pour un résultat contraire). Les futures recherches devraient permettre d'apporter davantage d'éclairage sur cette question. Quoi qu'il en soit, il est possible que plusieurs des phénomènes décrits ici se produisent de façon concomitante. Mais on peut aussi imaginer que différents mécanismes soient mis en œuvre d'un individu à l'autre, expliquant peut-être pourquoi les troubles olfactifs disparaissent très rapidement chez certains patients tandis que d'autres semblent tarder à récupérer leur odorat.

Possibles conséquences du déficit olfactif lié à la COVID-19

Si les caractéristiques du déficit olfactif lié à la COVID-19 commencent à être mieux connues, en revanche, leurs conséquences sur le comportement et la cognition des patients sont actuellement inconnues. On peut raisonnablement penser qu'elles sont loin d'être négligeables. En effet, des études sur les troubles de l'odorat en général ont mis en évidence par le passé que les troubles olfactifs peuvent avoir des conséquences graves sur la santé mentale et physique (par ex. [12,13]). Les patients ayant un odorat altéré sont notamment plus susceptibles de subir des accidents domestiques, car le fait de ne pas détecter les odeurs de feu, de gaz ou d'aliments avariés compromet leur sécurité. Des sentiments d'insécurité liés à l'incapacité de surveiller sa propre odeur corporelle sont rapportés (sueur, haleine), ce qui est parfois associé à des comportements compulsifs d'hygiène corporelle. Des problèmes dans le domaine de l'alimentation et de la nutrition sont également souvent observés : la plupart des patients présentant une perte olfactive voient leur comportement alimentaire modifié. En effet, la richesse de la perception des aliments est drastiquement réduite, ce qui conduit souvent à une diminution du plaisir de manger et par conséquent de l'appétit. En outre, le manque de motivation pour la préparation des aliments peut également devenir un problème pour certains patients et, par conséquent, pour leurs proches. Dans certains cas, les troubles de l'odorat peuvent conduire à une soudaine inadéquation professionnelle dans certains domaines tels que les arts culinaires, la parfumerie et d'autres domaines liés aux sens chimiques. On constate donc que de nombreux domaines

de la vie quotidienne peuvent être impactés. Par conséquent, des difficultés dans la vie sociale, et donc une tendance à l'isolement, sont souvent rapportées par des personnes ayant une altération de l'odorat et près d'un tiers d'entre elles présentent des symptômes de dépression. Dans le contexte particulier de la COVID-19, étudier l'impact des troubles de l'odorat sur la qualité de vie du patient revêt une importance d'autant plus grande que ces troubles concernent une part importante des patients infectés (et ils sont nombreux à travers le monde) et que ces troubles pourraient être plus durables que décrit dans les premières études sur le sujet. C'est ce que nous nous attachons à faire avec notre étude en ligne mentionnée plus haut, car – une fois la menace vitale écartée – c'est un paramètre important pour la prise en charge des patients dans la mesure où ils peuvent affecter la santé mentale de ces derniers. Dans un contexte actuel de peur de la maladie et d'une « deuxième vague » après celle du printemps 2020, la prise en charge de la santé mentale des patients est cruciale [14]. En outre, les habitudes alimentaires peuvent avoir été affectées en raison de la perte d'odorat, altérant la santé générale et donc la capacité des patients à récupérer. Ainsi, mieux connaître les conséquences des troubles de l'odorat sur le comportement et la cognition des patients est une préoccupation sociétale importante au niveau de la prise en charge individuelle. Il existe également des implications cliniques quant à savoir si (et comment) ces troubles sensoriels peuvent être traités.

Conclusions et perspectives

L'importance de considérer les troubles olfactifs liés à la COVID-19 transparait non seulement au niveau individuel, comme développé ci-dessus, mais également au niveau de la gestion de l'épidémie au niveau populationnel. En réponse à la pandémie, de nombreux gouvernements ont pris des mesures sans précédent pour éviter le débordement des unités de soins intensifs et de réanimation dans les hôpitaux. En raison du lourd impact sociétal et économique de mesures telles que le confinement que nous avons connu en France de mars à mai 2020, il est nécessaire d'identifier des stratégies permettant de mieux prévoir la propagation de la maladie. Ces nouveaux outils devraient également permettre d'évaluer l'efficacité des mesures de confinement et de définir des programmes de dé-confinement adaptés. C'est dans cette optique que nous avons testé l'hypothèse, en collaboration avec nos collègues toulousains, niçois et d'autres membres du GCCR, que pendant la crise sanitaire, mesurer en continu les pertes du goût et de l'odorat au niveau de la population française pourrait permettre de prédire l'engorgement des hôpitaux mais aussi d'évaluer l'efficacité du confinement [15] (Figure 1). Nous avons montré sur un échantillon de plus de 5000 personnes que plus une région française présentait de cas de modifications de l'odorat ou du goût à un temps donné, plus la surcharge des hôpitaux (personnes hospitalisées, en réanimation ou décédées) dans cette région était élevée quelques semaines plus tard. Il est également apparu que les changements de l'odorat et du goût pouvaient refléter les effets du confinement à court-terme. En effet nous avons mis en évidence, dès 5 jours après l'application du confinement, une diminution significative de l'apparition des pertes de l'odorat et du goût, ce qui plaide en faveur d'un effet rapide du confinement sur la pandémie. Des observations similaires ont pu être faites dans un pays, l'Italie, qui a pris des mesures de confinement strictes comme le nôtre alors qu'au Royaume-Uni, avec des mesures moins contraignantes, l'effet du confinement sur ces symptômes a été moins rapide. Prises ensemble, ces données suggèrent que les décideurs en santé publique pourraient ainsi suivre les changements de perte d'odorat et de goût au niveau populationnel afin de les utiliser, en combinaison avec d'autres indices, comme indicateur de la pandémie de la COVID-19 et de son effet sur le stress hospitalier.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier les personnes qui ont contribué à la diffusion des études en ligne mentionnées dans cet article, et mentionner le soutien financier d'IDEXLYON de l'Université de Lyon (projet CORODORAT).

Références

1. Lechien JR *et al.* 2020 Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* **277**, 2251–2261. (doi:10.1007/s00405-020-05965-1)
2. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. 2020 Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology* **10**, 944–

950. (doi:10.1002/alr.22587)
3. Irvani B *et al.* 2020 Relationship between odor intensity estimates and COVID-19 prevalence prediction in a Swedish population. *Chemical Senses* **45**, 449–456. (doi:10.1093/chemse/bjaa034)
 4. Parma V *et al.* 2020 More than smell – COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chemical Senses* (doi:10.1093/chemse/bjaa041)
 5. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer P-Y, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. 2020 Features of anosmia in COVID-19. *Medecine et Maladies Infectieuses* **50**, 436–439. (doi:10.1016/j.medmal.2020.04.006)
 6. Hopkins C, Surda P, Kumar BN. 2020 Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* **58**, 295–298. (doi:10.4193/Rhin20.116)
 7. Eliezer M, Hamel A-L, Houdart E, Herman P, Housset J, Jourdain C, Eloit C, Verillaud B, Hautefort C. 2020 Loss of smell in COVID-19 patients: MRI data reveals a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology* (doi:10.1212/WNL.000000000010806)
 8. Cooper KW *et al.* 2020 COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. *Neuron* **107**, 219–233. (doi:10.1016/j.neuron.2020.06.032)
 9. Bryche B *et al.* 2020 Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain, Behavior, and Immunity* (doi:10.1016/j.bbi.2020.06.032)
 10. Brann D, Tsukahara T, Weinreb C, Logan DW, Datta SR. 2020 Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *Science Advances* (doi:10.1101/2020.03.25.009084)
 11. Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J, Gérault M, Chagnaud C, El Ahmadi A-A, Varoquaux A. 2020 Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology* **95**, 224–225. (doi:10.1212/WNL.0000000000009850)
 12. Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014 Olfactory disorders and quality of life - an updated review. *Chemical Senses* **39**, 185–194. (doi:10.1093/chemse/bjt072)
 13. Manesse C *et al.* 2017 Dysosmia-associated changes in eating behavior. *Chemosensory Perception* **10**, 104–113. (doi:10.1007/s12078-017-9237-3)
 14. Pfefferbaum B, North CS. 2020 Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *New England Journal of Medicine* **383**, 510–512. (doi:10.1056/NEJMp2008017)
 15. Pierron D *et al.* 2020 Smell and taste changes are early indicators of the COVID-19 pandemic and political decision effectiveness. *Nature Communications* (doi:https://doi.org/10.1038/s41467-020-18963-y)

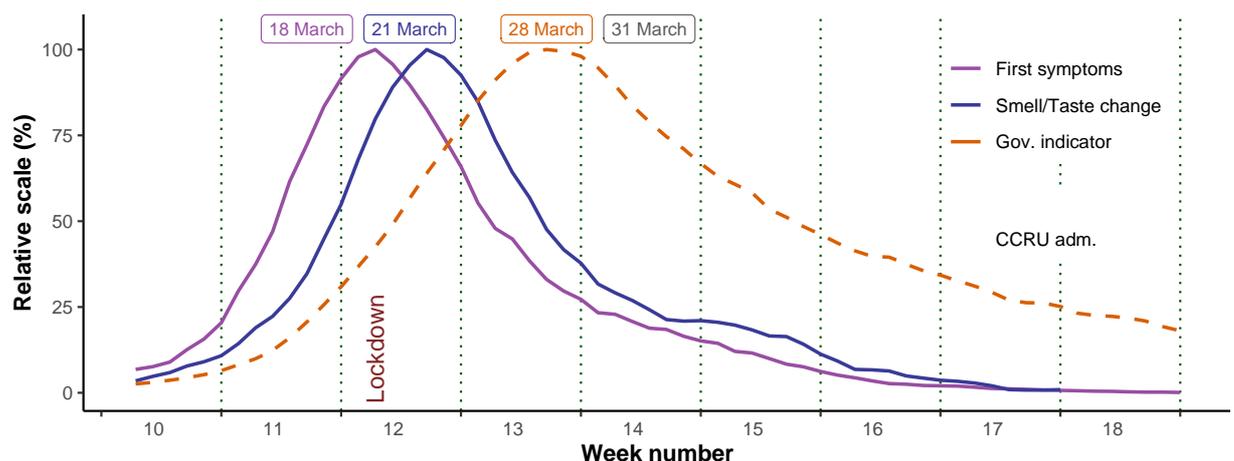


Figure 1. Relation temporelle entre les symptômes de perte de l’odorat et du goût (ligne bleue, 1476 individus, pic le 21 mars 2020), les indicateurs gouvernementaux (nombre relatif de consultations d’urgence pour la COVID-19, ligne pointillée orange, pic le 28 mars 2020) et le nombre de cas de COVID-19 dans les services de réanimation (barres grises, pic le 31 mars 2020), en France au moment du confinement du printemps 2020 (début du confinement (lockdown) : ligne verticale à larges pointillés). *Illustration tirée de Pierron et al. 2020 [15].*