

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation de l'Évolution des Troubles Olfactifs au cours de la
COVID-19 par Test Psychométrique ETOC**

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2021 à 18 heures
Au Pôle Formation
Par Julia BANCALARI

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Dominique CHEVALIER*

Assesseurs :

Monsieur le Professeur *Christophe VINCENT*

Monsieur le Professeur *Pierre FAYOUX*

Madame le Docteur *Fanny VUOTTO*

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur *Geoffrey MORTUAIRE*

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

ABREVIATIONS

ACE 2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

C1 : 1^{ère} consultation

C2 : 2^{ème} consultation réalisée à 3 mois

CAMIP : Centre Ambulatoire de Maladie Infectieuse et Prélèvements

COVID-19 : Coronavirus Disease 19

EBV : Epstein Barr Virus

ETOC : European Test of Olfactory Capabilities

HAS : Haute Autorité de Santé

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

IMC : Indice de Masse Corporelle

LCS : Liquide Cérébro Spinal

NOP : Neurones Olfactifs Primaires

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Protéine S : Protéine de pointe Structurale virale

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2

SFORL : Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie

SNC : Système Nerveux Central

SNOT 22 : SinoNasal Outcome Test 22

TMPRSS2 : TransMembrane ProteaSe Serine 2

UPSIT : University of Pennsylvania Smell Identification Test

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	13
A. Contexte épidémiologique, le virus SARS-CoV-2	13
B. Présentation clinique dans la COVID-19 et symptômes ORL	13
C. Physiopathologie des troubles olfactifs post rhinitiques viraux	15
1. Atteinte de l'aéroportage et des événements péri-récepteurs	15
2. Atteinte neurotoxique	17
3. Distinction entre troubles du goût et de l'odorat	20
D. Prise en charge des troubles olfactifs post rhinitiques viraux	20
1. Bilan clinique et paraclinique	20
2. Traitements des dysosmies post-rhinitiques virales	22
E. Problématique	23
F. Objectifs de l'étude	24
II. PATIENTS ET METHODES	26
A. Population et méthodes	26
B. Critère de jugement principal : Mesure du score olfactif par le test ETOC (European Test of Olfactory Capabilities) (Annexe 2)	28
C. Score endoscopique de Lund-Kennedy (Annexe 3)	32
D. Score SNOT 22 (SinoNasal Outcome Test 22) (Annexe 4)	33
E. Échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) (Annexe 5)	33
F. Statistiques	34
III. RESULTATS	35
A. Caractéristiques de la population	35
B. Critères de jugement principal : Évolution de la fonction olfactive décrite par le test ETOC	39
C. Critères de jugement secondaires	40
1. Décrire l'évolution des scores de détection et d'identification du test ETOC entre C1 et C2	40
2. Décrire l'évolution de la fonction olfactive évaluée subjectivement par les patients	43
3. Évaluer la corrélation entre l'appréciation subjective de récupération des patients et le score ETOC composite mesuré à C1 et à C2	45
4. Rechercher des facteurs cliniques associés à la récupération olfactive par analyses univariées et multivariées	48

5.	Évaluer les atteintes gustatives associées aux troubles olfactifs et leur récupération subjective.....	49
6.	Évaluation du retentissement des troubles du goût et de l'odorat post COVID-19 sur la qualité de vie spécifique et impact psychoaffectif.....	50
IV.	DISCUSSION	52
A.	Points forts et critiques de l'étude	52
B.	Pronostic de récupération troubles du goût et de l'odorat	54
C.	Mécanismes de l'anosmie dans la COVID-19	56
1.	Atteinte de l'aéroportage	56
2.	Atteinte neurotoxique	56
D.	Résultats des propositions de prise en charge des troubles olfactifs et intérêt de la rééducation olfactive	59
E.	Facteurs pronostiques.....	63
V.	CONCLUSION	65
VI.	BIBLIOGRAPHIE	66
VII.	ANNEXES.....	73

I. INTRODUCTION

A. Contexte épidémiologique, le virus SARS-CoV-2

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est apparue en Asie de l'Est à la fin de l'année 2019. Elle est causée par le bêta-coronavirus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). La COVID-19 a été reconnue comme une pandémie et une urgence sanitaire par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en mars 2020 (1).

Les coronavirus sont une sous famille de virus à ARN simple brin enveloppé. Ils doivent leur nom à leur protéine de surface S (protéine de pointe structurale virale) qui leur confère un aspect de couronne. Les coronavirus ont la capacité de s'adapter à des nouveaux hôtes et à les infecter grâce à des recombinaisons et des modifications de leur génome (2) (3).

La transmission inter humaine du SARS-CoV-2 se fait par voie aérienne via les gouttelettes respiratoires. La durée moyenne d'incubation est de 5 jours (2 à 14 jours selon les patients) et le temps de contagiosité est de 2 jours avant les symptômes à 10 jours après les symptômes (4) (5).

B. Présentation clinique dans la COVID-19 et symptômes ORL

Quatre-vingt à 85 % des sujets infectés ne développent pas ou peu de symptômes, alors que 15 à 20% développent une maladie plus sévère, souvent associée à un âge avancé ou à d'autres comorbidités (5). Les symptômes les plus fréquemment retrouvés chez les patients hospitalisés sont la fièvre (70-90%), la toux sèche (60-86%) la dyspnée (53-80%), l'asthénie (38%), les myalgies (15-44%), les troubles digestifs (15-39%) et les céphalées

(25%). Les atteintes du système nerveux central sont peu fréquentes avec des cas décrits de vertiges, céphalées, trouble de conscience, maladie cérébrovasculaire aiguë, ataxie et crise convulsive (6). La durée moyenne des symptômes généraux est de 11,5 jours. Les plaintes ORL sont très fréquentes avec description de perte de l'odorat, d'obstruction nasale, de rhinorrhée antéro postérieure, d'altération du goût, de douleurs pharyngées et de dysphonies. Des cas de polyadénopathies cervicales et de parotidites ont également été décrits (7).

Très rapidement en début de pandémie, l'importance des troubles olfactifs décrits par les patients atteints par le SARS CoV-2 ont été rapportés par les ORL libéraux. Les troubles du goût et de l'odorat ont ainsi été identifiés comme un symptôme précoce de l'infection à SARS CoV-2. Il s'agit même dans 5% des cas des seuls symptômes présentés par le patient (2) (41). Le trouble olfactif se développe après l'apparition des autres symptômes le plus souvent (57% des cas), mais parfois pendant (25% des cas) ou avant (15% des cas) les autres symptômes (7). Ces troubles, facilement identifiables par les patients, ont fonctionné comme un signe d'alerte, permettant de guider le dépistage du SARS Cov-2 (42). Cette prise de conscience a aussi permis de sensibiliser l'ensemble des soignants et des patients à l'importance de cette fonction sensorielle. En effet, le retentissement sur la qualité de vie est important chez les patients souffrant de troubles olfactifs. L'odorat est un sens clé dans notre relation à l'alimentation (39). La perte de la convivialité des repas peut entraîner une altération des relations sociales. Les troubles olfactifs peuvent aussi générer des comportements alimentaires inadaptés avec perte ou prise de poids. L'odorat intervient dans les circuits émotionnels et régule notre humeur, avec le développement possible de syndrome dépressif. L'odorat permet également d'adopter une attitude d'alerte pour la perception de certaines odeurs (aliments avariés, odeurs de brûlé, de gaz...). Un tableau anxieux peut parfois être observé par la crainte de ne pas sentir ces odeurs d'alerte ou d'être soi-même porteur d'une mauvaise odeur (40).

C. Physiopathologie des troubles olfactifs post rhinitiques viraux

Les troubles de l'odorat observés après infection à SARS-CoV-2 s'apparentent à ceux retrouvés après d'autres infections virales. Les troubles olfactifs post rhinitiques viraux représentent la première cause de troubles olfactifs dans le monde (18-36%) (8) (9) (10) (11). L'infection virale peut impacter plusieurs des étapes impliquées dans la perception des odeurs.

1. Atteinte de l'aéroportage et des événements péri-récepteurs

L'aéroportage est un processus aérodynamique qui constitue la première étape dans la perception des odeurs. Les molécules odorantes sont entraînées par le flux respiratoire nasal pour atteindre la partie haute de la fente olfactive de part et d'autre de la cloison nasale et entrent en contact avec le neuroépithélium olfactif (12) (9). La stimulation du neuroépithélium peut se faire par voie directe, ou orthonasale, lors de l'inspiration nasale de molécules odorantes. Elle peut aussi se faire par voie rétrograde, ou rétronasale, lorsque les propriétés aromatiques des aliments (flaveurs) présents en bouche viennent entrer en contact avec le neuroépithélium via le nasopharynx derrière le voile du palais (13) (Figure 1). L'épithélium olfactif tapisse la fente olfactive au niveau de la lame criblée de l'éthmoïde. Il se compose de 3 types de cellules : les neurones olfactifs primaires, les cellules de soutien et les cellules souches olfactives. Les neurones olfactifs primaires (NOP) sont des cellules sensorielles qui assurent la réception, la transduction et la transmission des molécules odorantes (12). Leurs prolongements dendritiques composés de cils fins baignent dans le mucus de la muqueuse olfactive et captent les molécules odorantes. Les axones des différents neurones olfactifs primaires se réunissent pour former les nerfs olfactifs et traversent la lame criblée pour rejoindre le bulbe olfactif. Les NOP ont une demi vie courte, entre 30 et 60 jours, mais leur renouvellement via les cellules souches est permanent (14).

Ils sont supportés par des cellules de soutien (les cellules sustentaculaires, les cellules à microvillosités et les cellules des glandes de Bowman), qui assurent une fonction nutritive, éliminent les agents toxiques et maintiennent l'équilibre hydro électrolytique, via la sécrétion de mucus (15). Les cellules souches assurent le renouvellement des neurones olfactifs primaires (16). Cette caractéristique persiste toute la vie et explique l'importante capacité de régénération après lésions de la muqueuse.

L'atteinte virale endommage l'épithélium olfactif et crée un œdème au niveau de la fente olfactive qui perturbe l'aéroportage par phénomène obstructif. L'œdème au niveau des fentes olfactives a été objectivé sur des coupes tomodensitométriques, associés à des épaissements muqueux de la muqueuse nasale et sinusienne. La perte olfactive dans la phase aiguë des infections respiratoires hautes est en premier lieu liée à l'obstruction de la fente olfactive, et s'améliore chez deux tiers des patients lorsque les symptômes infectieux disparaissent (17).

Les molécules odorantes le plus souvent hydrophobes doivent par la suite, pour accéder au neuroépithélium, traverser le mucus hydrophile. Des protéines spécifiques impliquées dans le transport des molécules odorantes (« Odorant Binding Protein ») permettent le franchissement de ce mucus, il s'agit des événements péri-récepteurs qui constituent la deuxième étape dans la physiologie de l'olfaction. L'augmentation du caractère hydrophile du mucus diminue la pénétration des molécules odorantes. L'accroissement de son volume diminue la concentration des molécules odorantes et augmente la distance entre l'interface air-mucus et les cils des neurorécepteurs. La dilution des protéines de liaison limite également le transport dans le mucus. Ces situations, avec atteinte des événements péri-récepteurs, sont fréquemment retrouvées dans les rhinites virales et expliquent une partie des troubles olfactifs rapportés.

L'altération de l'aéroportage et des événements péri-récepteurs crée des dysosmies quantitatives dites « de transmission », avec soit une hyposmie correspondant à une

diminution quantitative de la perception olfactive, soit une anosmie correspondant à l'abolition totale de la perception olfactive (18). Ces atteintes sont objectivées par les tests psychophysiques olfactifs.

2. Atteinte neurotoxique

Chez certains patients, le dysfonctionnement olfactif peut persister pendant des mois après l'atteinte virale initiale alors que les phénomènes inflammatoires locaux ont disparus. Il est aussi possible d'observer un déficit olfactif permanent constituant une séquelle irréversible de l'infection virale. Le mécanisme sous-jacent pourrait être lié à la destruction périphérique des NOP ou à la dégénérescence des voies olfactives centrales (17). La transduction électrochimique de l'information olfactive comporte une étape bulbaire et une étape corticale. Les molécules odorantes se fixent sur les cils récepteurs des NOP. Les nerfs olfactifs rejoignent le bulbe olfactif où ils établissent une connexion synaptique au sein des glomérules avec les dendrites des cellules mitrales. Chaque molécule odorante stimule un ensemble unique de glomérules, formant au sein du bulbe olfactif une carte odotopique. Les cellules de soutien (périglomérulaires et granulaires), par leur action inhibitrice, réduisent et stabilisent l'image sensorielle véhiculée par les cellules mitrales, et synchronisent la stimulation à la respiration. L'information est ensuite relayée par les cellules mitrales en direction des centres olfactifs primaires (cortex piriforme, cortex entorhinal, tubercule olfactif et cortex pré amygdalien) puis secondaires (hippocampe, amygdale, hypothalamus, noyau médio dorsal du thalamus et néocortex orbito frontal) (13) (19).

Les projections centrales sont alors de deux types : néocorticales, qui assurent la perception consciente de l'odeur ; et limbiques, qui constituent le support de la composante affective agréable ou désagréable (20).

La neurotoxicité virale se caractérise par une destruction des NOP avec une prédominance anormale de neurones immatures indiquant une accélération de leur régénération (21). La

réduction de la durée de vie neuronale dans l'épithélium est probablement la conséquence d'une diminution du support trophique fourni par le bulbe aux neurones sensoriels, causée par la perte des cellules mitrales et l'absence de dendrites des cellules mitrales survivantes de la couche glomérulaire du bulbe olfactif (22) (23). L'apparition d'une métaplasie muqueuse respiratoire au niveau de la fente olfactive a été décrite chez des patients présentant une anosmie post virale. La réaction cytokinique déclenchée lors de la lutte contre l'infection respiratoire haute pourrait être à l'origine de ses différentes atteintes. De plus, les analyses IRM retrouvent une diminution du volume des bulbes olfactifs parallèle au déclin de la fonction olfactive dans les atteintes post virales. (24).

Les atteintes des neurones olfactifs créent le plus souvent des troubles sensoriels qualitatifs dits « de perception » à type d'altération de la discrimination des odeurs ou de parosmies qui sont des distorsions d'une odeur vers une autre odeur (25). Les parosmies sont le plus souvent désagréables et décrites comme des odeurs inconnues au préalable, évoquant des odeurs de « brûlés », de « fioul », d'« aliments avariés » d'« excréments » ou des odeurs décrites comme « chimiques ». Une altération de la discrimination des odeurs peut être identifiée par les tests psychophysiques. Les parosmies ne sont en revanche pas objectivables (8).

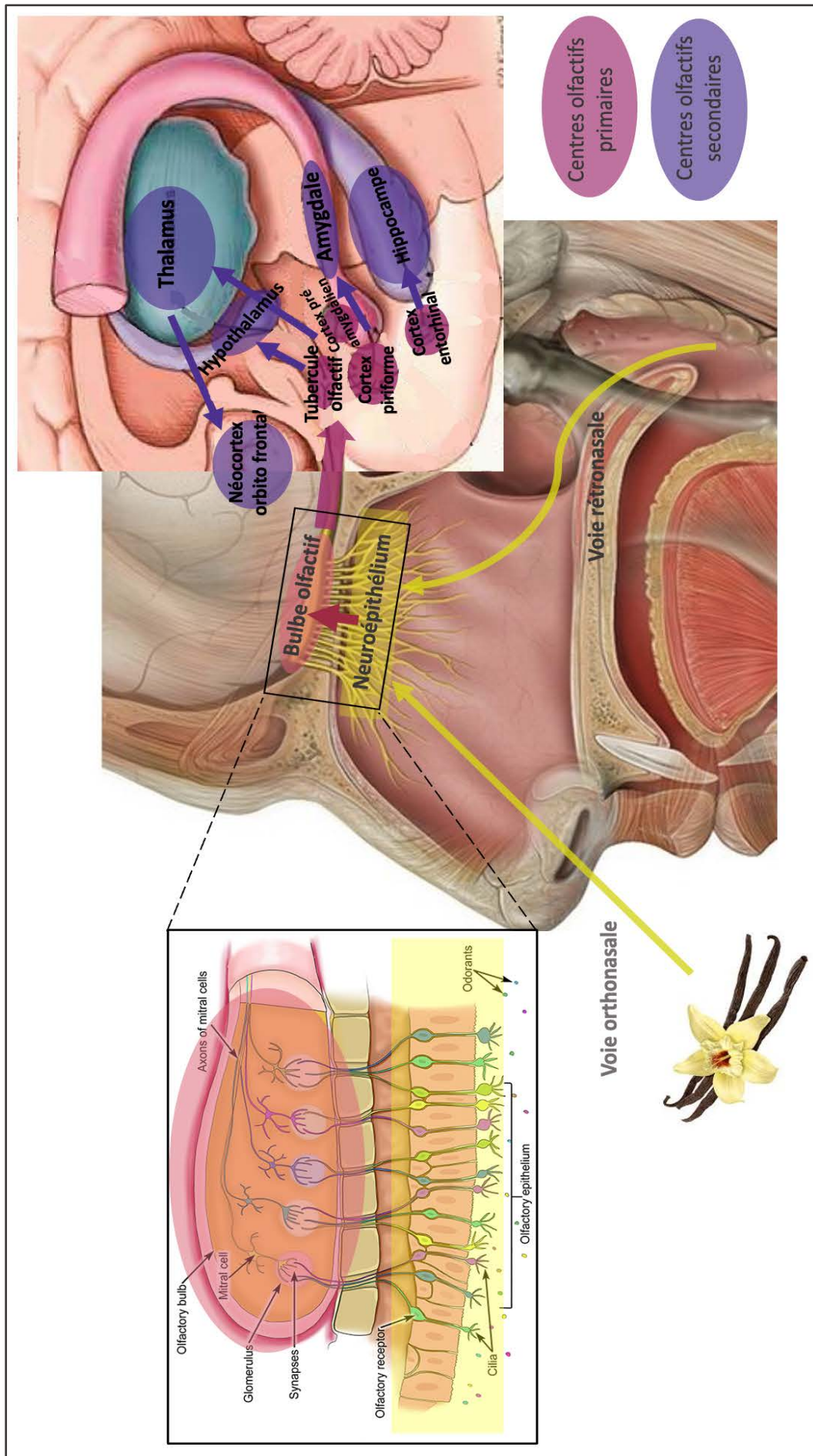


Figure 1 : Schéma des mécanismes de l'olfaction

3. Distinction entre troubles du goût et de l'odorat

C'est la rétro-olfaction qui participe à l'identification précise des arômes des aliments ingérés alors que la fonction gustative de la langue à proprement parler ne peut identifier que les saveurs salées, sucrées, amères, acides et l'umami (14). Le système nerveux gustatif repose sur le nerf facial (VII) pour le goût des deux tiers antérieurs de la langue via la corde du tympan. Le nerf glosso-pharyngien (IX) assure le goût et la sensibilité du tiers postérieur de la langue. Le nerf trijumeau (V) assure la sensibilité de la cavité buccale, des 2/3 antérieurs de la langue et des fosses nasales et permet d'interpréter la texture, la température ou l'irritation d'une substance ainsi que le passage du flux d'air au niveau nasal. Le nerf vague (X) assure la sensibilité pharyngé (26). Toutes les autres informations chimiques, la grande majorité donc, sont reconnues par l'olfaction. Cette confusion entre goût et odorat a comme conséquence clinique que les personnes perdant la fonction olfactive ressentent aussi une altération de la perception des saveurs. Ces patients se plaignent donc d'une perte du goût et de l'odorat, alors que seul l'odorat est altéré.

D. Prise en charge des troubles olfactifs post rhinitiques viraux

1. Bilan clinique et paraclinique

Le bilan ORL initial comprend un interrogatoire précis afin de déterminer l'étiologie du trouble olfactif. Il doit préciser les caractéristiques quantitatives et/ou qualitatives de la dysosmie, les modalités et le contexte clinique d'apparition, la fluctuation ou non des symptômes, l'intensité du trouble et la durée d'évolution (25). Sont également recherchées la présence d'autres symptômes ORL avec réalisation du score PADORES (prurit, anosmie, douleur, obstruction nasale, rhinorrhée, éternuement et saignement) qui permet l'évaluation clinique des troubles rhino-sinusiens, et la présence de troubles du goût associés. Un

examen nasofibroscopique est systématiquement réalisé à la recherche notamment d'œdème, de polypes ou d'une masse tumorale des fosses nasales (9) (27). Un test psychophysique permet une évaluation dite objective du trouble olfactif et constitue une base pour le suivi (28) (29). Pour la fiabilité du test, il est important que les odeurs testées soient connues au préalable par le patient. Des versions adaptées aux différentes cultures ou aux enfants existent sur le marché. Les scores psychophysiques ne préjugent pas de l'étiologie du trouble olfactif. Idéalement, les tests psychophysiques olfactifs devraient être associés à un testing de la perception gustative (par des solutions de nature sucrée, salée, acide, amère) (30).

En fonction des données cliniques, une imagerie tomodensitométrique rhino sinusienne peut être réalisée à la recherche d'un diagnostic différentiel avec mise en évidence d'une pathologie inflammatoire, infectieuse, traumatique ou tumorale (31). Elle permet la visualisation indirecte des bulbes olfactifs par l'aspect de la gouttière olfactive osseuse (32). Une IRM cérébrale peut être demandée en cas de bilan étiologique négatif ou de signes d'atteinte centrale, avec recherche de pathologie compressive ou tumorale et étude du volume des bulbes olfactifs (15). Le volume moyen des bulbes olfactifs est de 54 mm³ et 59 mm³, chez la femme et l'homme respectivement âgés de moins de 45 ans ; et de 43 mm³ et 52 mm³, chez la femme et l'homme respectivement âgés de plus de 45 ans. Il existe une nette corrélation entre les scores psychophysiques et le volume bulbaire chez les patients atteints de troubles olfactifs post infectieux (32). Des modifications de la substance grise au niveau des zones de traitement central de l'information olfactive telles que le cortex orbitofrontal et l'insula peuvent également être observées (28). Plus la durée de la perte olfactive est longue, plus le volume des bulbes olfactifs diminue (10). Des analyses IRM ont montré que l'amélioration des performances olfactives s'accompagnait d'une augmentation du volume des bulbes initialement atrophiés (31). L'IRM fonctionnelle est peu réalisée et le plus souvent réservée à la recherche. La réalisation de potentiels évoqués olfactifs (PEO)

nécessite une bonne préparation du patient et l'absence de stimulation trigémينية concomitante. Le temps d'acquisition est long et cet examen est également peu réalisé en pratique courante (32).

2. Traitements des dysosmies post-rhinitiques virales

La prise en charge a pour objectif d'améliorer la vitesse de récupération olfactive. Le taux de récupération « spontané » se mesure en moyenne à 60 % (32 – 86%) à 1 an, et les dysosmies persistantes après 2 ans semblent définitives. Les femmes présentent un taux de récupération plus élevé (17) (37) (38).

Les dysosmies post-rhinitiques virales ne bénéficient actuellement d'aucun traitement médical d'efficacité démontrée (Corticothérapie per os ou locale, Zinc, Acide Alpha Lipoïque, Caroverine, Vitamine A, Ginko Biloba et Minocycline) (33), bien que la corticothérapie per os soient souvent prescrite en pratique clinique (34) (35). En revanche, des études récentes ont montré un intérêt de l'entraînement olfactif (28). Une étude multicentrique réalisée chez 144 patients avec une dysosmie post-rhinitique virale montrait une amélioration des seuils olfactifs chez 15 à 26 % des patients réalisant une stimulation olfactive pendant 15 secondes, 4 fois par jour, pendant 18 mois (4 odeurs senties : rose, eucalyptus, citron et clou de girofle) (36) par rapport à des patients réalisant la même rééducation effectuée à des concentrations plus faibles. Un effet positif de l'entraînement olfactif impactait les capacités d'identification ainsi que les capacités de discrimination olfactive (37) avec une rééducation consistant à sentir 4 odeurs de catégories « fleuri », « fruité », « épicé » et « résineux », 2 fois par jour pendant 4 à 6 mois. Une méta analyse réalisée en juin 2020 sur les troubles olfactifs post viraux retrouvait un taux de récupération environ 2,7 fois plus important chez les patients ayant bénéficié d'une rééducation olfactive par rapport aux cas contrôles (11). Plus la durée d'entraînement était longue, plus les capacités d'identification étaient bonnes en fin de traitement, mais plus la durée des

symptômes était longue, moins la récupération était bonne. La rééducation olfactive permet d'augmenter la récupération des patients dysosmiques, principalement dans la première année après la survenue de la symptomatologie. Il s'agit d'un traitement sûr, sans effets secondaires.

E. Problématique

Les troubles olfactifs concernent une proportion importante des patients infectés par le SARS-CoV-2 mais la prévalence exacte reste encore incertaine. Les données sont très variables d'une étude à l'autre, ces différences sont en partie expliquées par les différentes modalités d'évaluation. La plupart des études retranscrivent les troubles de l'odorat via l'interrogatoire, ou via des questionnaires auto-déclaratifs remplis par les patients à distance, et peu d'études réalisent des évaluations objectives par tests psychophysiques. Par ailleurs, la différence entre trouble du goût et de l'odorat est rarement faite dans les questionnaires alors qu'il existe souvent une confusion entre les deux par les patients. On retrouve également que lorsqu'elles sont réalisées au même moment, les résultats des évaluations objectives et subjectives ne sont pas toujours corrélées (38) (39) (40). L'écart fluctuant entre l'altération de l'odorat objectivée par tests psychophysiques et l'altération de l'odorat auto déclarée souligne l'importance d'utiliser ces tests psychophysiques dans le suivi à long terme de ces patients afin d'évaluer le poids du dysfonctionnement olfactif (41). De plus, le recueil est majoritairement rétrospectif avec introduction d'un biais de mémoire, notamment concernant les délais précis de récupération. L'évaluation du pronostic de récupération reste imprécise par défaut d'une évaluation longitudinale des patients. La plupart des résultats reposent sur un recul de moins de 6 mois (6) (39) (41) (42) (43). Nous disposons de peu de données avec un recul de 12 mois et aucune avec un recul de 24 mois,

délai à partir duquel les chances de récupération deviennent minimales dans les anosmies post rhinitiques virales.

Par ailleurs, les facteurs de récupération ne sont pas connus en dehors de ceux déjà identifiés dans l'anosmie post rhinitique virale. Dans la littérature, aucune caractéristique de la population atteinte n'a été retrouvée comme facteur constant de prédisposition (44). La caractérisation précise de la population est fondamentale pour la recherche de facteurs de risques communs et avancer sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques et des solutions thérapeutiques.

Seule la rééducation olfactive constitue un traitement sûr, efficace et validé pour la prise en charge des anosmies post rhinitique virales, avec la persistance, malgré cette prise en charge, de patients ne présentant pas de récupération après plusieurs mois. La rééducation olfactive reste à évaluer pour la prise en charge des troubles olfactifs après infection à SARS-CoV-2 avec des résultats encore discordants entre les études (45) (42).

Enfin l'impact émotionnel des troubles olfactifs dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2 doit encore être évalué pour une prise en charge secondaire ciblée et adaptée.

F. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'évolution des troubles olfactifs mesurée par le test psychophysique ETOC réalisé à 3 mois d'intervalle chez les patients décrivant une baisse de l'odorat persistante après une infection à SARS-CoV-2.

Les objectifs secondaires sont :

- Décrire l'évolution des scores d'identification et de détection du test ETOC réalisé à 3 mois d'intervalle

- Décrire l'évolution la fonction olfactive évaluée subjectivement par les patients.
- Évaluer la corrélation entre l'appréciation subjective de récupération des patients et le score ETOC composite mesuré lors des 2 visites.
- Rechercher des facteurs cliniques associés à la récupération olfactive par analyses univariées et multivariées.
- Évaluer les atteintes gustatives associées aux troubles olfactifs et leur récupération subjective.
- Analyser la corrélation entre le score de qualité de vie spécifique rhinologique SNOT 22 et le score d'anxiété et dépression HADS.

II. PATIENTS ET METHODES

A. Population et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique prospective menée de novembre 2020 à juillet 2021 incluant les patients ayant consulté pour troubles olfactifs persistants après infection à SARS-CoV-2 dans le service d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale de l'Hôpital Huriez au CHRU de Lille. Les patients étaient adressés en consultation d'ORL par différents canaux : soit directement par le centre ambulatoire de maladie infectieuse et de prélèvements (CAMIP) du CHRU de Lille en accord avec le Dr VUOTTO quand les troubles de l'odorat persistaient à la consultation de suivi systématique 10 jours après les premiers symptômes de la COVID-19 ; soit par leur médecin traitant ou sur la propre initiative du patient devant des troubles olfactifs persistants.

Étaient inclus les patients de plus de 16 ans ayant présenté des troubles olfactifs après une infection à SARS-CoV-2 objectivée par RT-PCR sur prélèvements nasopharyngés et/ou test sérologique. Étaient exclus les patients présentant des troubles cognitifs ou psychiatriques importants, les patients ne comprenant pas le français, rendant l'interprétation des tests olfactifs difficile, ainsi que les patients présentant des troubles olfactifs sans test biologique de détection du SARS-CoV-2 réalisé.

Une première consultation (C1) était réalisée, à au moins 1 mois après l'apparition des troubles olfactifs. A l'issue de la consultation, des soins locaux par lavage nasal au sérum physiologique associés à une rééducation olfactive, selon les recommandations de la SFORL de mars 2020 (Annexe 1) étaient proposés. Nous rappelons la nécessité de vérifier la bonne fonctionnalité des détecteurs de fumée et les dates de péremption alimentaire.

Une consultation de contrôle (C2) était de nouveau réalisée 3 mois après C1, chez les patients avec un score ETOC inférieure ou égal à 26 lors de C1. Les patients avec un score ETOC inférieur ou égal à 26 qui ne se présentaient pas à la consultation de contrôle étaient systématiquement joints par téléphone ou courriel afin de recueillir les raisons de leur absence et l'évolutivité subjective de leurs troubles olfactifs par échelle numérique simple. L'ensemble des patients signait un formulaire de consentement pour que les informations cliniques et biologiques les concernant puissent être exploitées dans une base de données anonymisées. Une notice d'informations sur les attentes de l'étude et les droits du patient leur était également remise.

La consultation C1 permettait le recueil des données cliniques suivantes : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence d'un tabagisme actif ou passif, la présence de troubles olfactifs préexistants, les antécédents médico chirurgicaux généraux et rhinologiques, les antécédents de traumatisme crânien, d'anosmies post rhinitique virale, d'asthme, de rhinite allergique, et la profession du patient. L'histoire de la maladie était précisée avec le recueil des données suivantes : la date du début des symptômes généraux de la COVID-19, la date du prélèvements naso pharyngé ou de la sérologie SARS-CoV-2, la date de début des troubles olfactifs et gustatifs, l'intensité des troubles sensoriels olfactifs et gustatifs mesurés séparément via une échelle numérique simple de 0 à 10 (0 correspondant à l'absence de gêne, et 10 correspondant à une gêne maximale). La gêne était considérée comme légère pour un score entre 0 et 3, modérée pour un score entre 4 et 7 et sévère pour un score entre 8 et 10 (46). Étaient également recueillis : la date de sensation de récupération subjective du goût et de l'odorat (pour les patients ayant une impression de début de récupération), la notion d'obstruction nasale initiale et actuelle, la présence d'anosmie, hyposmie, parosmie, fantosmie, agueusie, hypogueusie et dysgueusie, les traitements effectués pour traiter les troubles olfactifs (lavage nasal, corticothérapie locale) dont l'initiation ou non d'une rééducation olfactive, la durée de la

symptomatologie liée à la COVID-19 hors troubles du goût et de l'odorat, la notion d'hospitalisation en unité conventionnelle, soins intensifs ou réanimation, les traitements réalisés pour la COVID-19 (oxygénothérapie, corticothérapie systémique et traitement antiviral) et la réalisation ou non d'une IRM cérébrale et des voies olfactives.

Lors de la première consultation C1, les patients bénéficiaient d'un examen ORL complet avec réalisation dans un 1^{er} temps d'une nasofibroscopie sans rétraction muqueuse établissant le score endoscopique de Lund-Kennedy puis dans un second temps du test olfactif européen ETOC. Lors de la deuxième consultation C2, le test ETOC était réalisé de nouveau sans examen nasofibrosopique systématique. Pour chaque consultation C1 et C2, les patients remplissaient un questionnaire de qualité de vie spécifique en lien avec la symptomatologie rhino-sinusienne, le score SNOT 22 (SinoNasal Outcome Test 22), et un questionnaire HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) mesurant les troubles anxio-dépressifs associés.

B. Critère de jugement principal : Mesure du score olfactif par le test ETOC (European Test of Olfactory Capabilities) (Annexe 2)

Développé par le laboratoire de recherche en neurosciences à Lyon (Neuroscience Research Centre of Lyon, CNRS UMR 5292, INSERM UMR_S 1028, Université de Claude Bernard Lyon 1, France), il s'agit d'un test psychophysique olfactif de détection et d'identification adapté à la culture olfactive française.

L'ensemble du test est composé de 16 blocs de 4 flacons de 15 mL avec la présence de 16 odeurs différentes (Figure 2). Dans chaque bloc de 4 flacons, seul un flacon sur les quatre est odorant. Chaque bloc est identifié par un numéro (de 1 à 16) et chaque flacon par une lettre (de A à D). Les 4 flacons d'un bloc sont présentés simultanément au patient qui doit

dans un premier temps détecter la fiole odorante et la désigner parmi les propositions A, B, C ou D (test de localisation ou détection). Dans un deuxième temps, le patient doit identifier l'odeur détectée avec un indice parmi un choix de 4 propositions (test d'identification). Il est à noter que si l'odeur n'a pas été localisée correctement pour le test de détection, le sujet perd d'emblée les points sur le test d'identification.

Les matières odorantes sont dissoutes dans une huile minérale inodore et la totalité de la solution est imbibée sur un absorbant spécifique afin d'éviter toute fuite lors de la manipulation des flacons. Les flacons non odorants ont exactement le même aspect que les flacons odorants. Les 16 odeurs utilisées sont spécifiquement identifiées par le système olfactif: vanille, clou de girofle, pomme, eucalyptus, cannelle, fuel, pin, ail, herbe coupée, anis, orange, poisson, rose, thym, citron et menthe (47).

Ainsi, le résultat est présenté par un score de localisation ou détection côté sur 16, un score d'identification côté sur 16, et un score composite côté sur 32. Le patient est considéré comme normosmique quand le score composite est supérieur ou égal à 27, hyposmique quand le score composite est compris entre 10 et 26, et anosmique quand le score composite est strictement inférieur à 10.



Figure 2 : Test olfactif Européen ETOC

La durée de réalisation du test ETOC est d'environ une vingtaine de minutes par patient. Afin d'optimiser le temps de consultation, nous avons mis en place un algorithme sur le logiciel Microsoft Excel™ permettant d'autonomiser le patient lors de la réalisation du test. L'algorithme était utilisé lors de la 2^{ème} consultation, sous supervision médicale, lorsque le patient était déjà familiarisé au déroulement du test. Pour chaque bloc de 4 flacons, une première ligne s'affiche avec les propositions du flacon odorant (A, B, C, D ou l'option « je ne sens rien »), puis après validation, une deuxième ligne s'affiche avec les 4 propositions d'odeurs ou l'option « je ne sais pas » (Figures 3 et 4). Les points sont décomptés comme lors de la réalisation de la version papier du test ETOC.

1.1

Quel flacon sent ?	A	B	C	D	Je ne sens rien
		x			

Suivant

1.2

Quelle odeur sentez-vous ?	
Noix de coco	
Chocolat	
Vanille	x
Pain	
Je ne sais pas	

Suivant

Figure 3 : Algorithme Excel du test ETOC utilisé lors de la 2^{ème} consultation

Nom exemple	Prénom ETOC	Score quantitatif 8	Score qualitatif 5	TOTAL 13
----------------	----------------	------------------------	-----------------------	-------------

Nom	exemple
Prénom	ETOC

Démarrer le test

Finir le test

	Quel flacon sent ?	A	B	C	D	Je ne sens rien		Réponse	Score quantitatif	Score qualitatif	Commentaire
1.1	Quel flacon sent ?					x	Suivant	B	0		Ok
	Quelle odeur sentez-vous ?										
1.2	Noix de coco						Suivant				
	Chocolat										
	Vanille							Vanille	0		Ok
	Pain										
	Je ne sais pas					x					
2.1	Quel flacon sent ?					x	Suivant	D	1		Ok
	Quelle odeur sentez-vous ?										
2.2	Lavande						Suivant				
	Clou de girofle							Clou de girofle	0		Ok
	Ciboulette										
	Champignon										
	Je ne sais pas					x					
3.1	Quel flacon sent ?					x	Suivant	A	0		Ok
	Quelle odeur sentez-vous ?										
3.2	Mandarine						Suivant				
	Abricos							Pomme	0		Ok
	Pamplemousse										
	Pomme										
	Je ne sais pas					x					
4.1	Quel flacon sent ?					x	Suivant	D	1		Ok
	Quelle odeur sentez-vous ?										
4.2	Violette						Suivant				
	Fraise							Eucalyptus	0		Ok
	Eucalyptus										
	Tomate										
	Je ne sais pas					x					
5.1	Quel flacon sent ?					x	Suivant	C	1		Ok
	Quelle odeur sentez-vous ?										
5.2	Cannelle						Suivant				
	Noisette							Cannelle	0		Ok
	Beurre										
	Café										
	Je ne sais pas					x					
6.1	Quel flacon sent ?					x	Suivant	A	0		Ok
	Quelle odeur sentez-vous ?										
6.2	Peinture						Suivant				
	Fioul							Fioul	0		Ok
	Urine										
	Tabac										
	Je ne sais pas					x					
7.1	Quel flacon sent ?					x	Suivant	D	1		Ok
	Quelle odeur sentez-vous ?										
7.2	Goudron						Suivant				
	Lilas							Pin	1		Ok
	Pin										
	Concombre										
	Je ne sais pas					x					
8.1	Quel flacon sent ?					x	Suivant	A	1		Ok
	Quelle odeur sentez-vous ?										
8.2	Chou						Suivant				
	All							All	1		Ok
	Poivre										
	Céleri										
	Je ne sais pas					x					
9.1	Quel flacon sent ?					x	Suivant	C	1		Ok
	Quelle odeur sentez-vous ?										
9.2	Herbe coupée						Suivant				
	Melon							Herbe coupée	1		Ok
	Cassis										
	Jasmin										
	Je ne sais pas					x					
10.1	Quel flacon sent ?					x	Suivant	A	0		Ok
	Quelle odeur sentez-vous ?										
10.2	Amande						Suivant				
	Anis							Anis	0		Ok
	Rhum										
	Cumin										
	Je ne sais pas					x					
11.1	Quel flacon sent ?					x	Suivant	B	0		Ok
	Quelle odeur sentez-vous ?										
11.2	Orange						Suivant				
	Banane							Orange	0		Ok
	Mûre										
	Poire										
	Je ne sais pas					x					

12.1	Quel flacon sent ?	A	B	C	D	Je ne sens rien								
							x							
12.2	Quelle odeur sentez-vous ?													
	Oignons													
	Polwrons													
	Fromage													
	Poisson													
	Je ne sais pas							x						
13.1	Quel flacon sent ?	A	B	C	D	Je ne sens rien								
							x							
13.2	Quelle odeur sentez-vous ?													
	Vinagre													
	Carotte													
	Rose								x					
	Cerise													
	Je ne sais pas													
14.1	Quel flacon sent ?	A	B	C	D	Je ne sens rien								
														x
14.2	Quelle odeur sentez-vous ?													
	Thym													
	Reglisse													
	Persil													
	Poivre													
	Je ne sais pas													
15.1	Quel flacon sent ?	A	B	C	D	Je ne sens rien								
														x
15.2	Quelle odeur sentez-vous ?													
	Framboise													
	Ananas													
	Pêche													
	Citron													
	Je ne sais pas													x
16.1	Quel flacon sent ?	A	B	C	D	Je ne sens rien								
														x
16.2	Quelle odeur sentez-vous ?													
	Noix de muscade													
	Olive													
	Basilic													
	Menthe													
	Je ne sais pas													x

Figure 4 : Exemple de résultat du score ETOC avec l'algorithme Excel

C. Score endoscopique de Lund-Kennedy (Annexe 3)

L'examen nasofibrosopique des cavités nasales permettait d'établir le score de Lund-Kennedy. Il précise la présence de polypes, d'œdème, de sécrétions, d'encroûtements et de plaies au niveau de chaque fosse nasale. Chaque item est coté 0, 1 ou 2 points à droite et à gauche, avec un score total entre 0 et 20. Ce score est validé et largement utilisé pour l'évaluation endoscopique des rhino-sinusites chroniques (48). Il présente une bonne corrélation avec la gravité de la maladie.

D. Score SNOT 22 (SinoNasal Outcome Test 22) (Annexe 4)

A chaque consultation, les patients remplissaient le questionnaire SNOT 22 répertoriant l'ensemble des signes fonctionnels accompagnant les rhino sinusites chroniques. Ce score est constitué de 22 questions cotées selon une échelle de Likert de 0 à 5 allant de 0, correspondant à l'absence de gêne, à 5, correspondant à la gêne maximale imaginée. Ce score varie entre 0 à 110 et est validé pour la mesure de la qualité de vie dans les pathologies rhino sinusiennes chroniques (49). Un score compris entre 0 et 20 évoque une atteinte légère, entre 21 et 50 une atteinte modérée et entre 51 et 110 une atteinte sévère (50).

E. Échelle HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) (Annexe 5)

L'échelle HADS est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs (51). Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété et sept autres à la dimension dépressive, permettant ainsi l'obtention de deux scores pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives. La note maximale de chaque score est 21. L'interprétation proposée pour chacun des scores est la suivante :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie,
- 8 à 10 : symptomatologie douteuse,
- 11 et plus : symptomatologie certaine.

Nous avons distingué 2 groupes dans notre étude avec un groupe anxieux ou dépressif quand le score était supérieur ou égal à 11, et un groupe considéré comme non anxieux ou dépressif quand le score était inférieur ou égal à 10.

Un avis spécialisé était proposé à chaque patient présentant des troubles anxio-dépressifs constatés à la consultation.

F. Statistiques

Les données anonymisées étaient implémentées dans une base de données Microsoft Excel™. Les tests statistiques étaient réalisés avec le logiciel « R » version 3.6.1 (2019-07-05). Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques ont été décrits en termes de moyenne et d'écart types. La comparaison des moyennes en groupes appariés a été réalisée à l'aide d'un test de Student. La recherche des facteurs associés à l'amélioration du score ETOC a été réalisée à l'aide d'un test exact de Fisher en analyse univariée et à l'aide d'un test du Chi deux en analyse multivariée. L'analyse de corrélation entre les résultats des scores ETOC et de la gêne olfactive subjective ainsi qu'entre les scores SNOT 22 et l'échelle HADS a été effectuée avec un test du Chi deux.

Un risque d'erreur seuil de 5% a été retenu comme indicateur de suggestivité statistique et 0.5% comme un indicateur de significativité statistique.

III. RESULTATS

A. Caractéristiques de la population

Soixante-dix patients étaient initialement reçus en consultation pour troubles olfactifs subjectifs persistants après infection à SARS-CoV-2 entre novembre 2020 et juillet 2021. Quatre ont été exclus de l'étude pour les raisons suivantes : refus de participation à l'étude (n=2), barrière de la langue ne permettant pas une bonne fiabilité du test ETOC (n=1) et absence de test virologique objectivant une infection à SARS-CoV-2 (n=1). Soixante-six patients étaient finalement inclus dans l'étude avec réalisation du test olfactif ETOC lors de la première consultation (C1). Le diagramme de flux de l'étude est présenté en Figure 5. Le délai moyen entre le début des symptômes sensoriels (olfactifs et gustatifs) et la réalisation du test ETOC lors de la première consultation (C1) était de 107 +/- 79 jours (12- 337 jours) (Tableau 1).

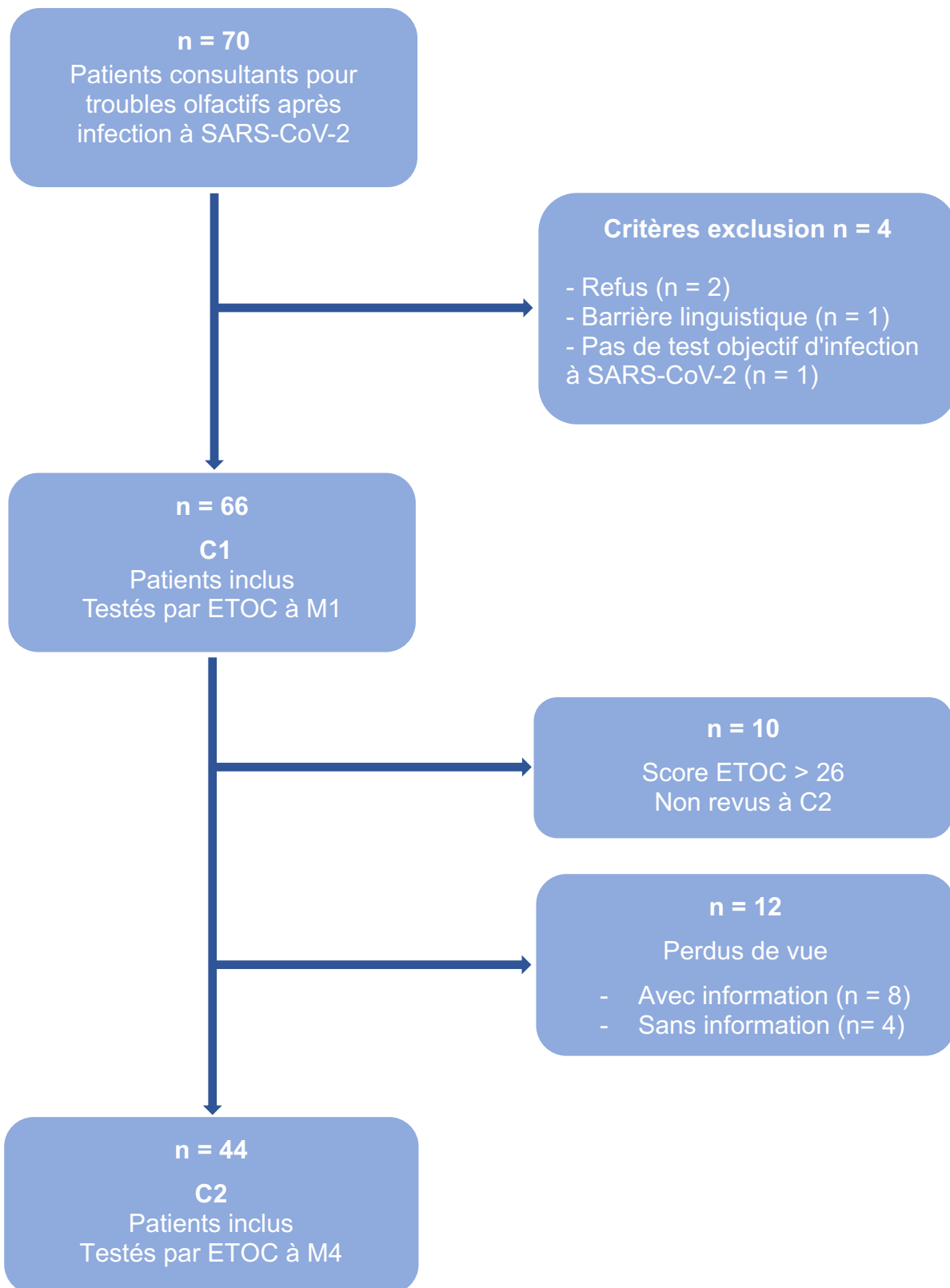


Figure 5 : Diagramme de flux

L'âge moyen des patients inclus à la visite C1 était de 41,5 ans avec 22 hommes (33,3%) et 44 femmes (66,7%). Neuf patients (13,6%) présentaient un tabagisme actif. Quinze patients (22,7%) présentaient une obésité (IMC > ou égal à 30). Les caractéristiques de la population sont décrites dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à C1.

() pour les personnes ayant décrits une impression subjective de récupération de l'odorat dès la visite C1, (**) polypose naso-sinusienne opérée.*

Caractéristiques de la population	Moyenne (+/- Écart Type)	Intervalle
Age	41,5 +/- 16 ans	17 - 82 ans
IMC	26 +/- 6	18 - 48
Délai évaluation initiale par le test ETOC	107 +/- 79 jours	12 - 337 jours
Durée symptomatologie COVID-19 hors anosmie	32 +/- 39 jours	0 - 250 jours
Délai subjectif d'apparition de l'anosmie	5,7 +/- 11 jours	0 - 82 jours
Délai subjectif de début de récupération olfactive (*)	49,9 +/- 41 jours	5 - 164 jours
SNOT 22 (/110)	29 +/- 14	4 - 164
HADS Anxiété (/21)	8,3 +/- 4,2	0 - 18
HADS Dépression (/21)	5 +/- 3,6	0 - 15
Score Lund Kennedy (/20)	0,7 +/- 1,4	0 - 6

Caractéristiques de la population	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Sexe		
- Femme	44	66,7
- Homme	22	33,3
Tabagisme actif	9	13,6
Obésité (IMC \geq 30)	15	22,7
Antécédents rhinologiques (**)	1	1,5
Antécédents de traumatisme crânien	1	1,5
Antécédents d'anosmie post rhinitique	0	0
Troubles olfactifs préexistants	0	0
Rhinite allergique documentée	11	16,7
Asthme documenté	6	9
Traitement par corticothérapie locale	5	7,6
Rééducation réalisée avant l'évaluation C1	42	63,6
Hospitalisation pour COVID 19		
- Pas d'hospitalisation	52	78,8
- Hospitalisation en secteur conventionnel	9	13,6
- Hospitalisation en soins intensifs ou réanimation	5	7,6
Oxygénothérapie pour COVID-19	9	13,6
Traitement antiviral	3	4,6
Obstruction nasale initiale	12	18,5
Obstruction nasale à l'évaluation C1	15	22,7
Brulures endonasales	6	9
IRM cérébrale	1	1,5
Patients appartenant au personnel soignant	32	48,5

B. Critères de jugement principal : Évolution de la fonction olfactive décrite par le test ETOC

A C1, le score ETOC composite était en moyenne de 18,7 +/- 7 avec 7 patients (10,6%) anosmiques, 49 patients (74,2%) hyposmiques et 10 patients (15,2%) normosmiques (Figures 6).

Quarante-quatre patients (60,6%) ont bénéficié d'une 2^{ème} évaluation par test olfactif ETOC lors d'une 2^{ème} consultation de contrôle (C2). Le délai moyen entre C1 et C2 était de 95 +/- 13,9 jours (68-133 jours).

Dix patients présentaient un score ETOC composite supérieur ou égal à 27 à C1, considérés comme normosmiques, et n'ont pas été réévalués à C2. Parmi les 56 patients hyposmiques ou anosmiques à C1, 12 patients ont été perdus de vue entre la première (C1) et la deuxième consultation (C2) (Figure 5). Tous les patients perdus de vue ont été joints par téléphone et/ou courriel afin de connaître les raisons de leur absence. Les motifs de non venus étaient la récupération subjective avec manque de temps pour motif personnel ou professionnel pour une consultation de contrôle (n=6) et l'absence de récupération mais présence d'un départ à l'étranger pour motif professionnel empêchant la venue en consultation (n=1). Un cas de syndrome de « Covid long » (n=1) ne présentant pas de récupération n'a pas souhaité bénéficier de consultation de contrôle du fait d'une dyspnée et d'une asthénie persistante. Quatre patients (n=4) n'ont pas répondu et nous ne connaissons pas l'évolution. Parmi les 52 patients réévalués à C2 ou recontactés, quarante-huit patients (92,3%) ont suivi le protocole de rééducation olfactive et 4 patients (7,7%) n'ont pas réalisé cette rééducation, par manque de temps.

A C2, le score ETOC composite était en moyenne de 21,2 +/- 7,5. Sur les 44 patients de nouveau testés par ETOC à C2, 3 patients (6,8%) présentaient une anosmie, 30 patients

(68,2%) présentaient une hyposmie et 11 patients (25%) présentaient une normosmie (Figure 6). Le gain du score ETOC composite entre C1 et C2 était en moyenne de 5 points. Il existait une amélioration statistiquement suggestive des scores ETOC composite entre C1 et C2 ($p=1,3 \times 10^{-7}$).

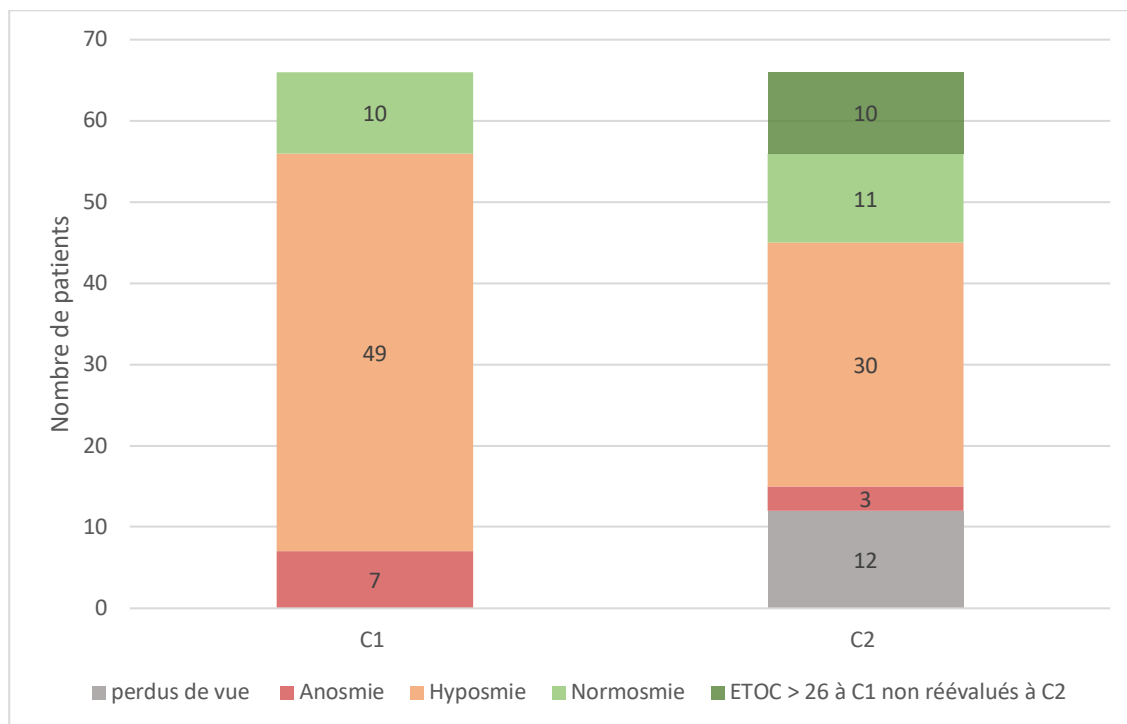


Figure 6 : Évolution du score ETOC composite entre C1 et C2 en fonction du nombre de patients évalués à C1 et C2.

C. Critères de jugement secondaires

1. Décrire l'évolution des scores de détection et d'identification du test ETOC entre C1 et C2

Le score ETOC de détection (entre 0 et 16) était en moyenne de 11,3 +/- 3,6 à C1, et de 12,5 +/- 4 à C2. Le score ETOC de détection restitue les dysosmies quantitatives dites « de transmission », en faveur d'une atteinte de l'aéroportage ou des événements péri-

récepteurs. L'amélioration des scores moyens ETOC de détection entre C1 et C2 était statistiquement significative ($p=7,4 \times 10^{-7}$) (Tableau 2).

Le score ETOC d'identification (entre 0 et 16) était en moyenne de 7,5 +/- 3,5 à C1 et de 8,7 +/- 3,8 à C2. Le score ETOC d'identification restitue les troubles sensoriels qualitatifs dits « de perception » à type d'altération de la discrimination des odeurs, plus évocateur d'une atteinte des neurones olfactifs.

On retrouvait également une amélioration statistiquement significative entre les moyennes des scores ETOC d'identification à C1 et C2 ($p=2,7 \times 10^{-7}$) (Tableau 2).

Tableau 2 : Comparaison des moyennes des scores ETOC composite, de détection et d'identification entre C1 et C2, Test de Student.

	<i>Moyenne à C1</i>	<i>Moyenne à C2</i>	<i>p</i>
Test ETOC composite (/32)	18,7	21,2	$1,3 \times 10^{-7}$
Test ETOC détection (/16)	11,3	12,5	$7,4 \times 10^{-7}$
Test ETOC identification (/16)	7,5	8,7	$2,7 \times 10^{-7}$

A C1 comme à C2, le score moyen ETOC de détection était statistiquement plus élevé que le score moyen ETOC d'identification (respectivement $p=1,3 \times 10^{-8}$ et $p=1,5 \times 10^{-5}$) (Figures 7 et 8).

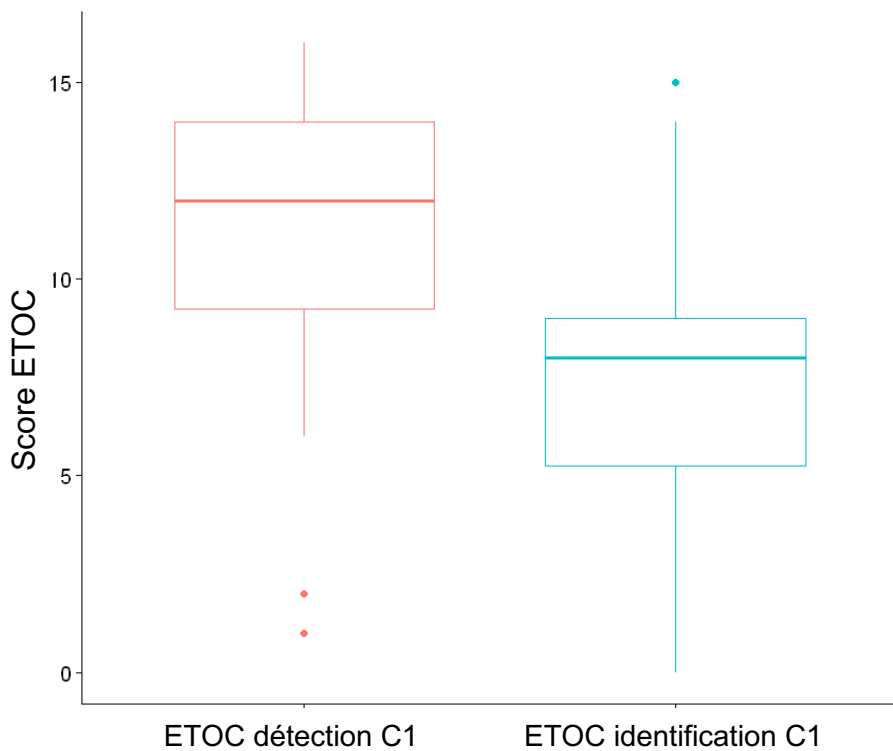


Figure 7 : Comparaison des moyennes des scores ETOC de détection et d'identification à C1, Test de Student, $p=1,3 \times 10^{-8}$.

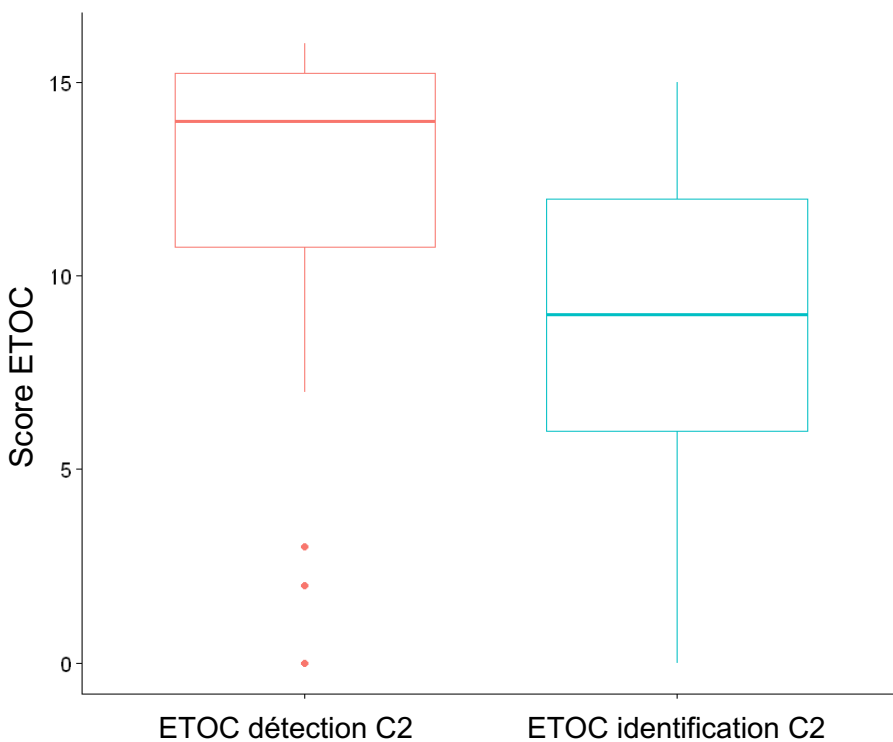


Figure 8 : Comparaison des moyennes des scores ETOC de détection et d'identification à C2, test de Student, $p=1,5 \times 10^{-5}$.

2. Décrire l'évolution de la fonction olfactive évaluée subjectivement par les patients.

A C1, sur les 66 patients inclus, 3 patients (4,5%) décrivaient une anosmie, 61 patients (92,4%) une hyposmie et 2 patients (3,0%) décrivaient uniquement une altération qualitative de l'odorat à type de parosmies ou fantosmies. Vingt-huit (43,4%) patients présentaient à la fois une hyposmie et une altération qualitative de l'odorat. Les parosmies et fantosmies les plus fréquemment rencontrées étaient les odeurs de « plastique brûlé », de « poubelle », d'« égout », de « gaz », ou des odeurs décrites comme « désagréables » mais non connues auparavant.

A C1, chaque patient devait identifier la date à partir de laquelle il avait ressenti une impression de récupération de la fonction olfactive. Pour les patients ayant ressenti un début de récupération, le délai moyen du début de la récupération subjective était estimé à 49,9 +/- 41 jours (Tableau 1). Huit patients (12%) ne rapportaient pas de récupération, 1 patient (1,5%) ressentait une récupération totale de son odorat, 33 patients (50%) décrivaient une sensation de récupération partielle et 24 patients (36%) rapportaient une sensation de récupération partielle avec parosmies. Les délais de début de récupération subjective de l'odorat sont présentés Figure 9.

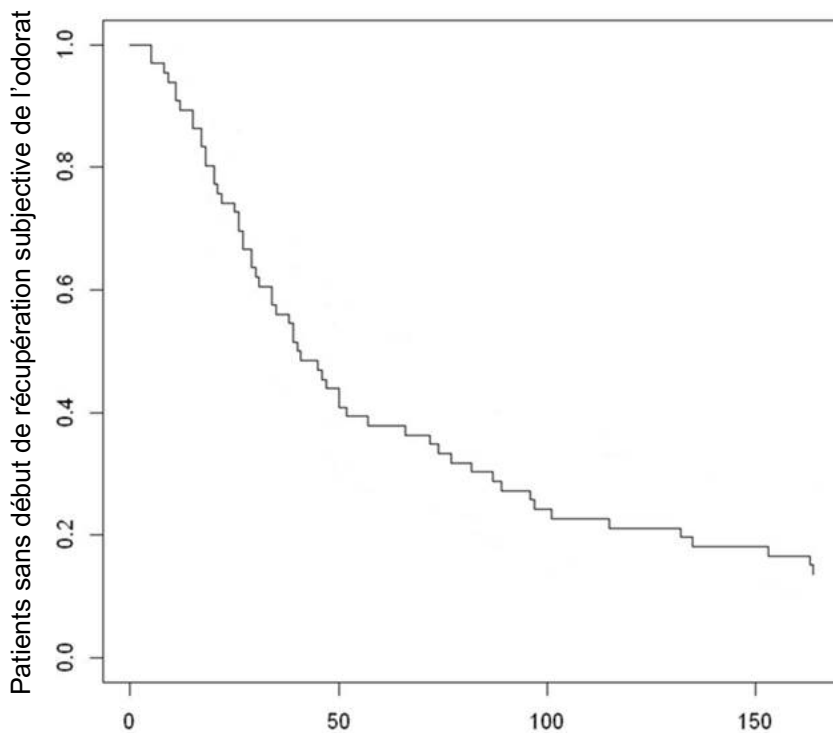


Figure 9 : Évolution des délais de début de récupération subjective de l'odorat (en jours).

A C1, la gêne olfactive moyenne mesurée par échelle numérique de 0 à 10 (0 correspondant à l'absence de gêne, et 10 correspondant à une gêne maximale) était de 6,2 +/- 2,5 avec 13 patients (19,7%) présentant une gêne légère (0 à 3), 18 patients (27,3%) présentant une gêne modérée (4 à 7) et 35 patients (53,0%) présentant une gêne sévère (8 à 10). Cinquante-deux patients ont bénéficié d'une réévaluation de leur gêne olfactive, en consultation, par téléphone ou courriel. La gêne olfactive moyenne à C2 était de 5 +/- 2,5. Il existait une diminution statistiquement significative de la gêne olfactive entre C1 et C2 ($p=4,1 \times 10^{-7}$) Seize patients (24,2%) présentaient une gêne légère, 10 patients (15,2%) présentant une gêne modérée et 26 patients (39,4%) présentant une gêne sévère à C2 (Figure 10).

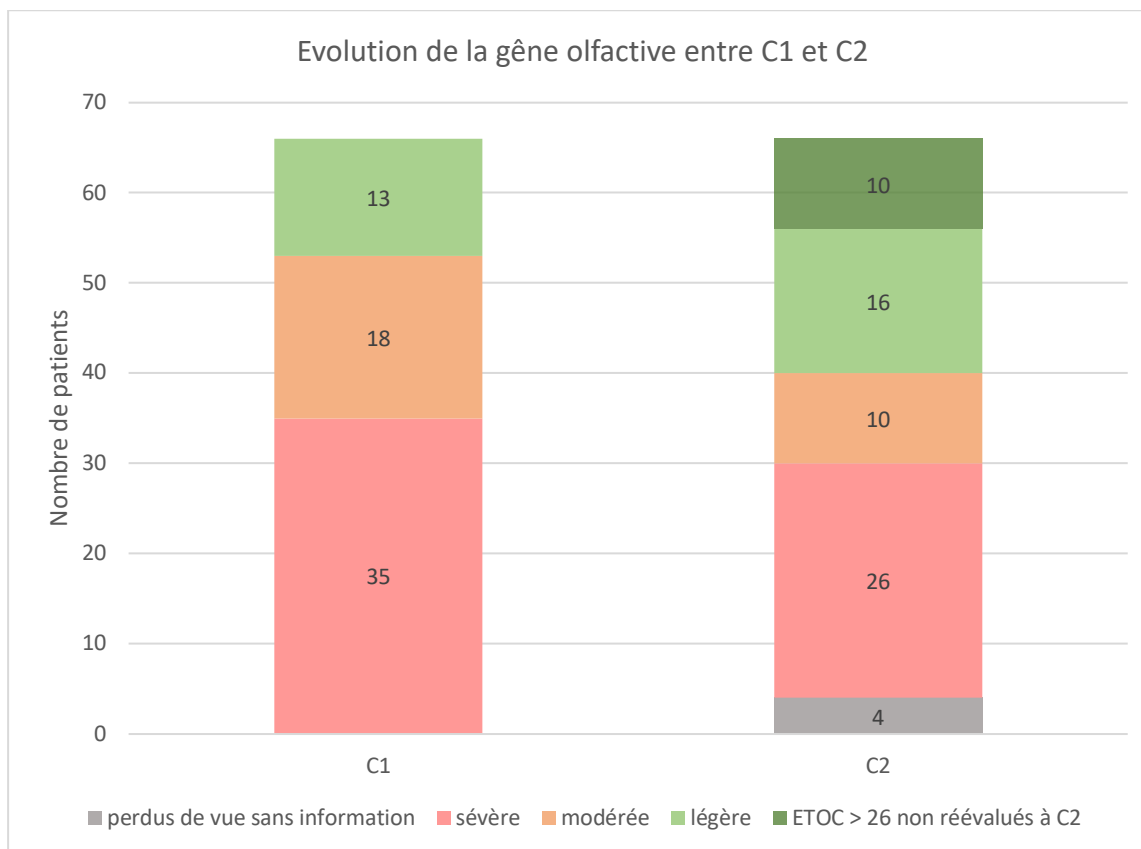


Figure 10 : Gêne olfactive subjective (légère, modérée ou sévère) mesurée à C1 et à C2 par échelle numérique en fonction du nombre de patients.

A C2, 19 patients (36,5%) des 52 patients réévalués en consultation, par téléphone ou courriel, décrivaient encore des phénomènes parosmiques. Quarante-cinq patients (86,5%) avaient cependant l'impression subjective d'une récupération complète de leur odorat par ailleurs.

3. Évaluer la corrélation entre l'appréciation subjective de récupération des patients et le score ETOC composite mesuré à C1 et à C2.

A C1, les patients normosmiques après test ETOC avaient un score composite moyen de 28,2. La gêne olfactive mesurée par échelle numérique chez ces patients était de 4,3/10 en moyenne. A C2, les patients normosmiques avaient un score ETOC composite moyen de

28,7 et décrivaient une gêne olfactive de 3,4/10 en moyenne. Cette gêne fonctionnelle décrite comme légère ou modérée est attribuable la présence de parosmies qui ne sont pas mesurées par le test ETOC. L'évolution du score ETOC et de la gêne olfactive entre C1 et C2 est présentée dans la Figure 11.

Selon une approche numérique, nous retrouvons une bonne corrélation entre les valeurs du score ETOC composite et la gêne olfactive mesurée par échelle numérique à la fois à C1 et à C2 (respectivement $p=2,3 \times 10^{-5}$ et $p=1,4 \times 10^{-7}$) (Figures 12 et 13).

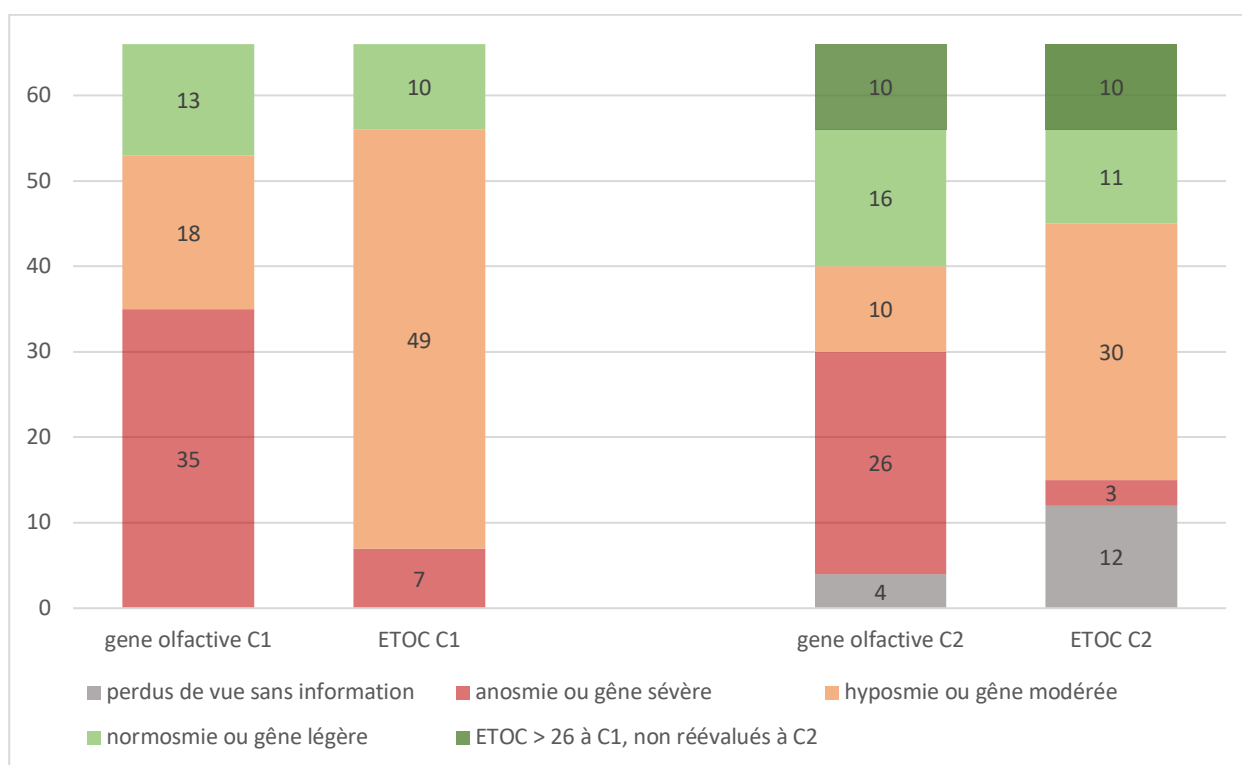


Figure 11 : Évolution de la gêne olfactive et du score ETOC entre C1 et C2 (en fonction du nombre de patients).

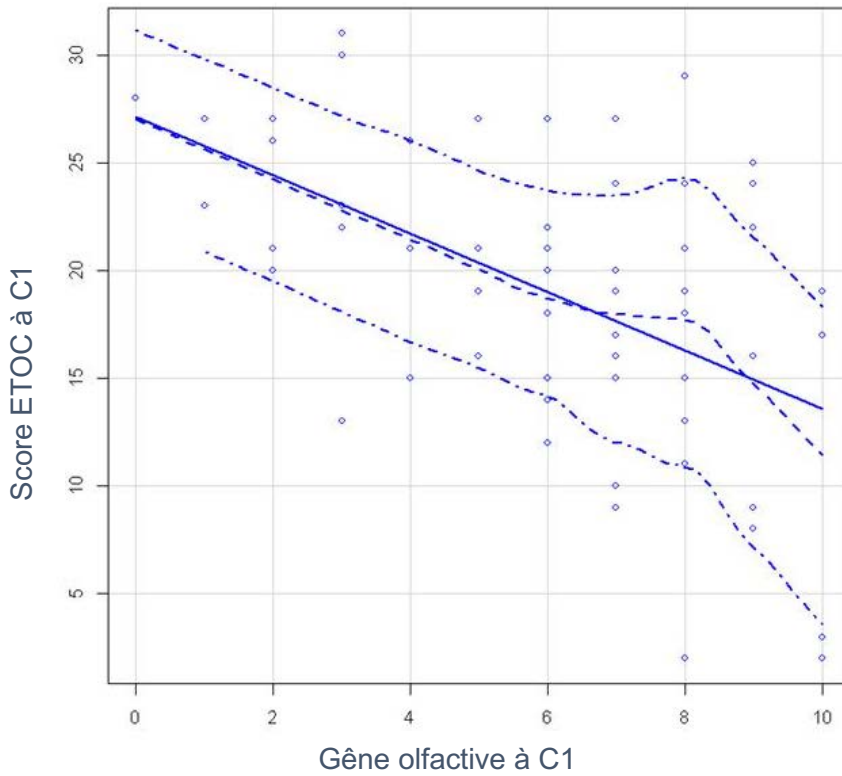


Figure 12 : Analyse de corrélation linéaire entre le score ETOC à C1 et la gène olfactive à C1 mesurée par échelle numérique avec intervalle de confiance à 95% (lignes en pointillés), Test du Chi deux, $p=2,3 \times 10^{-5}$.

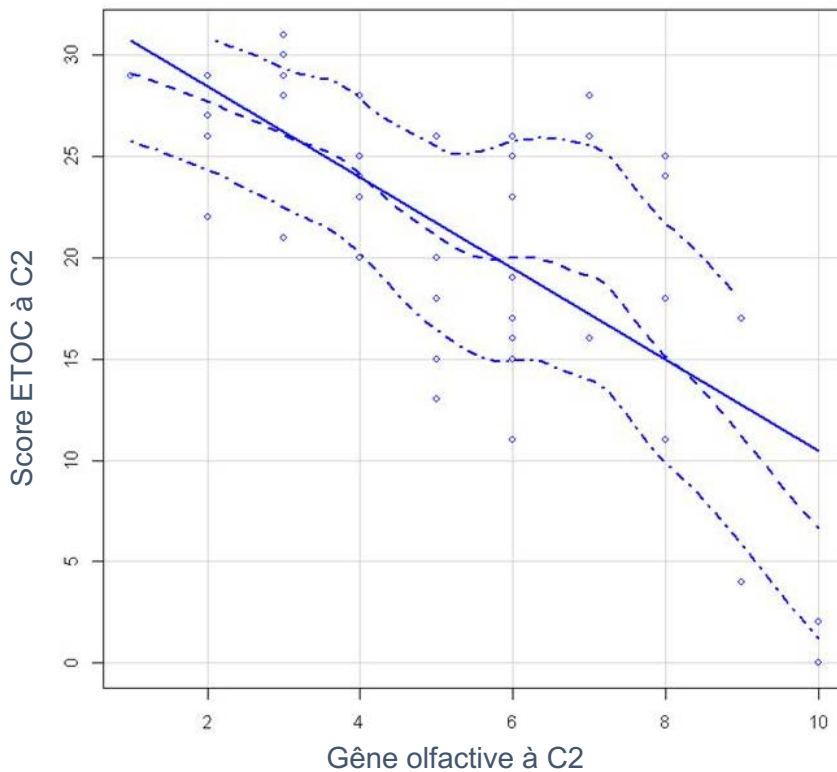


Figure 13 : Analyse de corrélation linéaire (ligne pleine) entre le score ETOC à C2 et la gène olfactive à C2 mesurée par échelle numérique avec intervalle de confiance à 95% (lignes en pointillés), Test du Chi deux, $p=1,4 \times 10^{-7}$.

4. Rechercher des facteurs cliniques associés à la récupération olfactive par analyses univariée et multivariées.

- *Analyse univariée*

Nous avons réalisé une analyse univariée cherchant à évaluer l'impact des variables suivantes : âge, sexe, hospitalisation pour COVID-19, IMC, tabagisme actif et rhinite allergique, sur l'évolution du score ETOC. Pour construire notre modèle d'analyse, l'évolution du score ETOC composite entre C1 et C2 était considérée comme favorable quand le gain ETOC était supérieur ou égal à 2. On retrouve une association significative péjorative entre la présence d'une rhinite allergique et la mauvaise évolution du score ETOC entre C1 et C2 (OR 0,06 [0,01-0,37], (p=0,004) (Tableau 3).

Tableau 3 : Analyse univariée de l'impact des différentes variables sur le gain ETOC (Test exact de Fisher)

Variable	Odds ratio (OR)	Intervalle de confiance (IC) à 95%	p
Age	0,98	0,94-1,02	p=0,354
Sexe	0,90	0,17-3,94	p=0,888
Hospitalisation	0,49	0,14-1,77	p=0,247
IMC	0,93	0,81-1,07	p=0,301
Tabagisme actif	0,69	0,12-5,44	p=0,689
Rhinite allergique	0,06	0,01-0,37	p=0,004

- *Analyse multivariée*

Nous avons réalisé une analyse multivariée pour ces mêmes variables, qui retrouve également une association significative entre la présence d'une rhinite allergique et la mauvaise évolution du score ETOC (OR 0,03 [0,00-0,27], (p=0,004). Les autres variables ne présentaient pas d'association significative avec l'évolution du score ETOC (Tableau 4).

Tableau 4 : Analyse multivariée de l'impact des différentes variables sur le gain ETOC (Test du Chi deux).

Variable	Odds Ratio (OR)	Intervalle de confiance (IC) à 95%	p
Age	0.98	0.92-1.05	p=0.632
Sexe	0.85	0.10-5.92	p=0.872
Hospitalisation	0.46	0.07-3.02	p=0.383
IMC	0.88	0.72-1.05	p=0.166
Tabagisme actif	1.28	0.11-24.63	p=0.851
Rhinite allergique	0.03	0.00-0.27	p=0.004

5. Évaluer les atteintes gustatives associées aux troubles olfactifs et leur récupération subjective.

A C1, 2 patients (3%) décrivaient une agueusie, 52 patients (78,8%) décrivaient une hypogueusie, 3 patients (4,5%) décrivaient une altération qualitative du goût isolée et 9 patients (13,6%) ne présentaient pas de troubles gustatifs (Tableau 5). Les altérations qualitatives isolées du goût étaient souvent rapportées comme un goût « métallique ».

A la C1, la gêne gustative moyenne cotée par échelle numérique de 0 à 10 était de 4,6 +/- 3, et à C2, la gêne gustative moyenne était de 3,8 +/- 2,9. Il existait une diminution statistiquement significative de la gêne gustative entre C1 et C2 (p=0,0001).

Tableau 5 : Description des troubles gustatifs rapportés subjectivement par les patients à C1 et comparaison aux troubles olfactifs subjectifs (effectif (pourcentage))

		Troubles olfactifs rapportés par les patients				
		Anosmie	Hyposmie	Altération qualitative isolée	Aucun	Total
Troubles gustatifs rapportés par les patients	Agueusie	0 (0,0%)	2 (3,0%)	0 (0,0%)	-	2 (3,0%)
	Hypogueusie	1 (1,5%)	51 (77,3%)	0 (0,0%)	-	52 (78,8%)
	Altération qualitative isolée	0 (0,0%)	2 (3,0%)	1 (1,5%)	-	3 (4,5%)
	Aucun	2 (3,0%)	6 (9,1%)	1 (1,5%)	-	9 (13,6%)
	Total	3 (4,5%)	61 (92,4%)	2 (3,0%)	-	66 (100%)

6. Évaluation du retentissement des troubles du goût et de l'odorat post COVID-19 sur la qualité de vie spécifique et impact psychoaffectif.

Le score SNOT 22, évaluant le retentissement des pathologies rhino sinusiennes sur la qualité de vie, était en moyenne de 29 +/- 14 à C1, et de 25,5 +/-15,3 à C2 traduisant une atteinte modérée.

Le score HADS pour l'anxiété était en moyenne de 8,3 +/- 4,3 à C1 et de 7,2 +/- 3,7 à C2. Le score HADS pour la dépression était de 5 +/-3,6 à C1 et de 4,9 +/- 4,6 à C2. Il existait une différence statistiquement significative pour la composante « anxiété » de l'échelle HADS entre C1 et C2 (p=0,034).

Nous retrouvons également une corrélation statistiquement significative entre le score SNOT 22 et l'échelle HADS globale mesurés à C1 et à C2 (respectivement $p=7,2 \times 10^{-10}$ et $p=3,2 \times 10^{-7}$) (Figures 14 et 15).

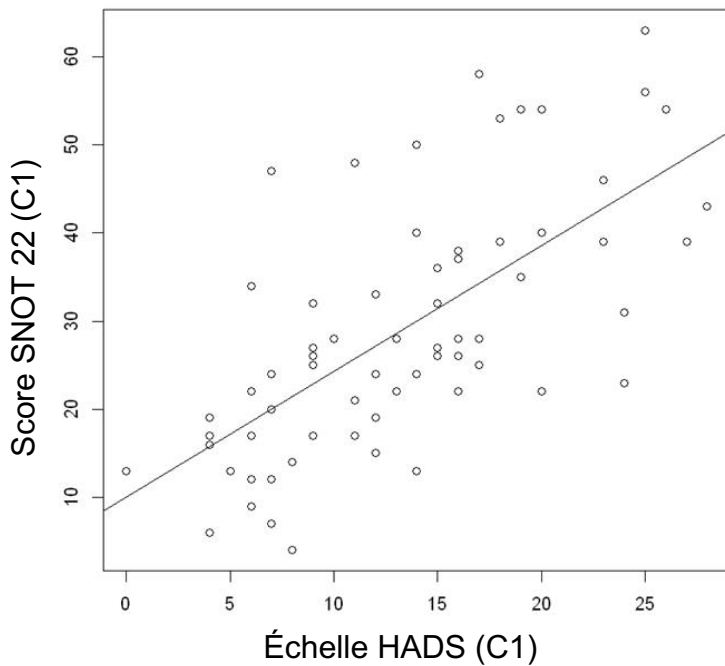


Figure 14 : Évolution du score SNOT 22 en fonction de l'échelle HADS à C1, Test du Chi deux, $p=7,2 \times 10^{-10}$.

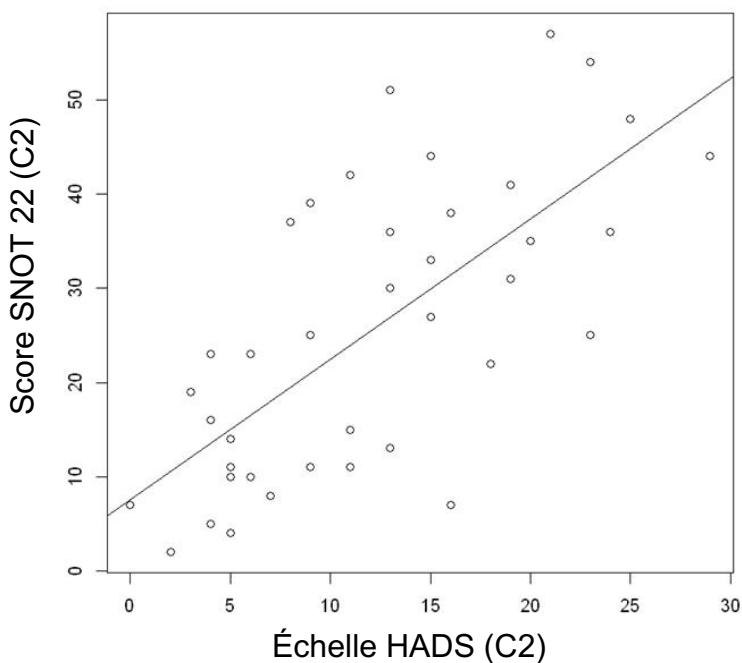


Figure 15 : Évolution du score SNOT 22 en fonction de l'échelle HADS à C2, Test du Chi deux, $p=3,2 \times 10^{-7}$.

IV. DISCUSSION

A. Points forts et critiques de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective avec réalisation d'une évaluation subjective et objective concomitante des troubles de l'odorat de tous les patients inclus. Un suivi des patients a également été réalisé pendant 3 mois avec un recul total de 4 mois par rapport aux premiers symptômes olfactifs. Pour les patients ayant bénéficié de deux tests ETOC, le gain moyen entre les 2 consultations est de 5 points. Cette amélioration du score ETOC composite était statistiquement significative entre C1 et C2 ($p=1,3 \times 10^{-7}$).

Cependant, le délai de l'évaluation initiale fixé à 1 mois n'a pas toujours pu être respecté avec un délai moyen de 107 (12 – 337) jours soit 3,5 mois et un délai médian de 79 jours, soit 2,6 mois. Ces variations du délai de prise en charge initiale s'expliquent par des difficultés d'organisation des consultations en fonction du délai d'évolution de la symptomatologie et du nombre important de patients à recevoir, comparer au faible nombre de plage de consultation disponible. Le délai de réévaluation à 3 mois était respecté avec un délai moyen de 95 +/- 13,9 jours soit 3,1 mois. Ce suivi semble encore trop court pour déclarer le dysfonctionnement olfactif comme permanent. D'autres études avec un suivi plus long jusqu'à 2 ans seraient donc nécessaires pour déterminer le pronostic à long terme. Plusieurs patients présentant une hyposmie ou une anosmie à C1 (18%) n'ont pas pu être réévalués à C2, la majorité en raison d'une récupération subjective complète de leur odorat associé à un manque de temps pour se rendre en consultation. Ces patients perdus de vue contribuent potentiellement à une perte de puissance de notre étude.

De plus, nous ne disposons pas de techniques objectives évaluant les troubles qualitatifs à type de parosmie ou de fantosmie, fréquemment retrouvés lors de la phase de récupération. Les patients peuvent ainsi obtenir un test ETOC considéré comme normal mais tout de même présenter des troubles olfactifs qualitativement invalidants par échelle numérique subjective. Il n'existe pas encore d'outils validés permettant d'évaluer de manière fiable la présence de distorsions olfactives relatives aux phénomènes parosmiques (52).

Le test ETOC est un test validé au niveau européen, adapté à la culture de la population cible. Il n'a pas pu être réalisé chez des patients étrangers avec barrière de la langue ou ne connaissant pas les odeurs présentées. Des versions adaptées à différentes régions du monde existent sur le marché pour mieux évaluer les patients.

Dans notre étude, les résultats du test ETOC à C1 et C2 sont numériquement corrélés à l'évaluation subjective des troubles olfactifs des patients à C1 et C2 ($p < 0,05$). La majorité des études publiées ont utilisé les tests « Sniffin' Sticks Test » ou le « UPSIT » (University Of Pennsylvania Smell Identification Test ». Les résultats obtenus suggèrent une mauvaise corrélation avec l'évaluation subjective des patients (53) (40). Ces résultats pourraient promouvoir une utilisation plus large du test ETOC, potentiellement plus représentatif des troubles ressentis par les patients.

A partir de la fin de l'année 2020, de nouvelles souches de SARS-CoV-2 ont été identifiées comme des variants préoccupants du virus, variant anglais, ou variant alpha (20I/501Y.V1), variant sud-africain ou variant bêta (20H/501Y.V2), variant brésilien (20J/501Y.V3) puis l'actuel variant delta. Ces variants viraux semblent associés à une plus forte transmissibilité interhumaine (54). Le variant anglais serait associé à une plus forte mortalité et à un taux de troubles du goût et de l'odorat plus faible (55) (56). Le variant indien ou variant delta (B.1.617.2) se propageant largement en Europe à partir d'avril 2021, est associé à une plus grande contagiosité, des symptômes à type de gastroentérite aiguë et une plus faible atteinte du goût et de l'odorat (57) (58). Dans notre étude, les patients bénéficiaient d'un

test identifiant l'infection à SARS-CoV-2 par PCR, mais nous ne disposions pas des résultats du génotypage viral, natif ou variant. Cette étude ne permet donc pas de conclure sur l'impact des variants du SARS-CoV-2 sur les troubles olfactifs.

Un seul patient a bénéficié durant l'étude d'une IRM des voies olfactives qui s'est révélé être sans particularité. L'imagerie est désormais recommandée lorsque les symptômes persistent plus de 2 mois (59). Pour des raisons logistiques de délai de réalisation et les contraintes financières de prise en charge d'une imagerie dans un protocole d'étude, nous n'avons pas réalisés d'IRM chez les patients présentant de troubles olfactifs persistant avec étiologie post infectieuse évidente.

Il convient également de noter que notre cohorte était principalement composée de femmes (66,6%), facteur habituellement associés à une récupération olfactive complète dans les anosmies post rhinitiques virales. L'effectif total était également de petite ampleur, ne permettant pas d'étendre nos résultats à la population générale.

Ainsi, d'autres études menées sur un grand nombre de patients et avec un suivi à plus long terme seront nécessaires pour confirmer ces résultats.

B. Pronostic de récupération troubles du goût et de l'odorat

Dans la littérature, la durée moyenne de la perte d'odorat et du goût est similaire, entre 7 et 9 jours. La récupération olfactive est constatée dans les 4 jours pour 25% des patients, entre 5 et 8 jours pour 30% des patients et entre 9 et 15 jours pour 31%. Une hyposmie durant plus de 15 jours est constatée pour 14% des patients, avec une récupération complète dans 95% des cas à 6 mois (43) (60) (42) (61). Les premières études de suivi à 6 mois retrouve une prévalence d'un dysfonctionnement olfactif persistant comprise entre 4,5 et 11 % (41).

Une seule étude a réalisé un suivi des patients anosmiques à long terme (62) et rapporte 96 % de patients avec une récupération objective et subjective complète à 8 mois, et encore 4% des patients avec une gêne olfactive à 1 an. Plus les résultats des tests psychophysiques sont mauvais initialement, plus le temps de récupération de l'odorat risque d'être long (43). Notre étude s'inscrit dans la continuité de l'étude préliminaire de Barberot G. en 2020 qui retrouvait, sur une cohorte de 65 patients avec troubles de l'odorat une évolution favorable dans presque 54 % des cas après une évaluation unique par ETOC à 3,5 mois des premiers symptômes olfactifs. Barberot et al. décrivaient une hyposmie dans 40 % des cas, et une anosmie dans seulement 6% des cas (63). A 4 mois d'évolution, nous retrouvons 31,8% des patients avec un score ETOC normal et 24,2% des patients avec gêne olfactive légère. L'amélioration du score ETOC entre C1 et C2 était statistiquement significative ($p=1,3 \times 10^{-7}$). Quarante-cinq patients (86,5%) avaient l'impression d'une bonne récupération de leur odorat avec cependant la persistance de phénomènes parosmiques chez 19 des patients (36,5%).

Peu d'études ont porté sur l'altération du goût, évaluée par gustométrie. Nous retrouvons après au moins 1 mois d'évolution, 57 patients (86,4%) décrivant des troubles gustatifs, avec une gêne qui reste en moyenne modérée après 4 mois. Les troubles du goût (salé, sucré, acide, amer, umami) étaient retrouvés dans 56% des cas lors d'une étude dédiée (6). Chiesta Estomba et al., retrouvait 68,8% de patients dysgueusiques sur une évaluation par questionnaire standardisé et une récupération dans 86% des cas à 2 mois. La confusion entre le goût, perception de sucré, salé, acide, amer, et la perception des arômes, qui relève de l'olfaction, est cependant souvent faite par les patients (64).

C. Mécanismes de l'anosmie dans la COVID-19

1. Atteinte de l'aéroportage

L'atteinte œdémateuse à l'origine d'une altération de l'aéroportage ne semble pas jouer de rôle majeur au moment de notre évaluation à C1 avec des scores endoscopiques de Lund Kennedy non significatifs, avec une moyenne de 0,7 +/- 1,4 (/20) (Tableau 1). Dans la littérature, la réalisation de scanner des cavités nasales retrouve des fentes olfactives parfaitement libres dans 50% des cas et peu d'imageries retrouvent un épaissement muqueux (65). Ces éléments suggèrent que l'obstruction de la fente olfactive peut contribuer à la perte olfactive chez certains patients, probablement chez ceux qui récupèrent le plus rapidement, mais ne peut pas expliquer toutes les dysfonctions observées.

2. Atteinte neurotoxique

Dans notre étude, les résultats du test psychophysique ETOC retrouve une altération statistiquement plus importante du score de d'identification à C1 et à C2 ($p < 0,05$) par rapport au score de détection. L'atteinte olfactive post COVID-19 paraît ainsi prédominante sur la part qualitative, et suggère une prédominance des mécanismes neurotoxiques touchant les cellules de soutien impliquées dans l'odotopie et la discrimination des odeurs. Cette hypothèse est aussi renforcée par la fréquence des phénomènes parosmiques rapportés par les patients. Le virus SARS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales respiratoires humaines via la protéine de pointe structurale virale (protéine S) qui se lie aux récepteurs de l'enzyme de conversion de type 2 (ACE2). La sérine protéase transmembranaire de type 2 (TMPRSS2), présente dans la cellule hôte, favorise l'absorption virale en coupant l'ACE2 et en activant la protéine S, qui permet l'entrée du coronavirus dans les cellules hôte (38) (61). Ces récepteurs de l'enzyme de conversion de type 2 (ACE2) sont très présents au niveau de l'épithélium olfactif. Ils prédominent au niveau des cellules de soutien

sustentaculaires, des cellules basales horizontales, des cellules micro ciliaires et des cellules des glandes de Bowman (23). Ces récepteurs seraient 200 à 700 fois plus nombreux au sein de l'épithélium olfactif qu'au niveau l'épithélium nasal et trachéal (Figure 16) (65).

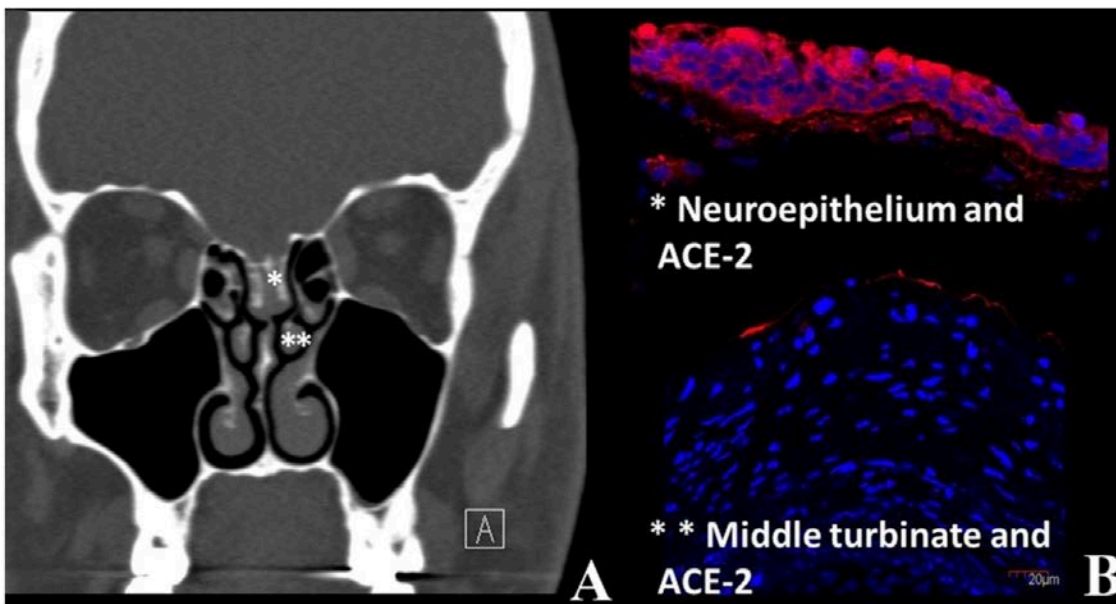


Figure 16 : (A) Tomodensitométrie rhino sinusienne retrouvant une fente olfactive complètement opacifié chez un patient COVID-19 anosmique, le reste des cavités rhino sinusienne est libre. (B) Immunomarquage de la partie extracellulaire du récepteur ACE2 par un anticorps monoclonal, retrouvant une expression plus importante d'ACE2 au niveau du neuro épithélium olfactif (*) par rapport à la muqueuse nasale du cornet moyen (**) (44).

Une étude de l'infection de l'épithélium olfactif par le SARS-CoV-2 réalisée chez l'animal retrouve des dommages architecturaux importants 2 jours après l'instillation du virus. Il était observé une perte totale des cils des cellules de soutien, nécessaires aux événements péri-récepteurs, ainsi que la présence du virus dans la plupart des cellules de soutien et non au sein des neurones olfactifs primaires et des bulbes olfactifs. L'épithélium olfactif et la lamina propria étaient secondairement envahis par les cellules immunitaires, contribuant à la desquamation. Une restauration complète était observée dans les 14 jours suivant l'infection (66).

Une autre hypothèse repose sur l'atteinte des cellules assurant la vascularisation des cellules de soutien. Les lésions vasculaires pourraient entraîner une hypoperfusion et une inflammation conduisant à des modifications de la fonction du bulbe olfactif (16). Cette hypothèse n'a pu être vérifiée dans notre protocole faute d'une évaluation par IRM systématique. La modification des bulbes olfactifs lors des imageries par résonance magnétique est discordante selon les études, avec un aspect normal retrouvé dans la plupart des cas, mais des images d'œdèmes et diminution de volume des bulbes olfactifs ont été décrites (77).

Le neurotropisme du SARS-CoV-2 n'a en revanche pas été démontré (2). Cette hypothèse est confortée par le fait que le SARS-CoV-2 ne provoque que très peu de symptômes au niveau du SNC. Les symptômes neurologiques semblent plus être liés à l'orage cytokinique ou aux conséquences hypoxiques et métaboliques du syndrome de détresse respiratoire aiguë associé. L'anosmie semble liée à l'atteinte de l'épithélium olfactif et les possibilités de neuro invasion paraissent faibles. De plus, les neurones olfactifs n'expriment pas le récepteur à l'ACE2 qui est fondamental dans l'invasion cellulaire à SARS-CoV-2. La détection du virus dans le liquide cérébro spinal (LCS) par RT-PCR ou l'évaluation de la synthèse d'anticorps intrathécaux semble par ailleurs être rare chez les patients présentant une altération de la fonction olfactive et/ou gustative (67). Bien que des études complémentaires soient nécessaires, il semble peu probable que ces symptômes soient liés à une neuroinvasion virale (68).

La physiopathologie du SARS-CoV-2 n'est donc pas encore parfaitement établie, la plupart des études ont été faite sur des modèles murins et ne sont pas toujours extrapolables à l'homme (16).

En résumé, il semble que pour une minorité de patients, la perte d'odorat soit liée à la persistance d'une inflammation au niveau des fentes olfactives qui pourra être visible à

l'endoscopie nasale et/ou aux examens tomodensitométriques et IRM. La majorité des patients n'a plus d'œdème visible au niveau des fentes olfactives et la persistance de leurs symptômes est liée à une atteinte des cellules sensorielles. La durée du processus de récupération dépendra de la sévérité de l'atteinte neurosensorielle et pourra aller de quelques mois à deux ans en moyenne, par analogie aux infections virales connues (59).

Concernant l'atteinte gustative, les mécanismes pathogéniques restent incertains. Le SARS-CoV-2 peut se lier aux récepteurs de l'acide sialique, qui est un composant fondamental de la salive. L'acide sialique permet la protection des glycoprotéines qui convoient les molécules gustatives au niveau des papilles, en empêchant leur dégradation enzymatique. La diminution d'acide sialique actif, bloqué par le SARS-CoV-2, accélèraient la dégradation des particules gustatives, impactant la perception des aliments. L'autre hypothèse évoquée est que la sensation de perte du gout chez les patients provient de l'altération de l'olfaction rétronasale, qui procure la majeure partie de l'information sur les aliments (23) (6). Dans notre étude, l'hypogouesie observée dans 79% des cas à C1 est ainsi fréquemment associée à une hyposmie.

D. Résultats des propositions de prise en charge des troubles olfactifs et intérêt de la rééducation olfactive

La prise en charge des troubles olfactifs après infection à SARS-CoV-2 n'est pas encore consensuelle. Les lavages au sérum physiologique ont initialement été déconseillés en raison d'un risque, non prouvé, de transport du virus vers les voies aériennes inférieures. Cependant les solutions salines facilitent la clairance muco ciliaire et pourraient réduire le risque de pénétration à travers la muqueuse nasale et d'adhésion du virus à la muqueuse

olfactive, et ainsi inactiver le virus comme cela a déjà été le cas dans d'autres viroses (69) (70).

Bien que les corticostéroïdes oraux soient classiquement utilisés pour traiter les hyposmies post virales (virus influenzae, Epstein-Barr Virus (EBV), coronavirus...), leur utilisation a été fortement déconseillée au début de l'épidémie par peur d'aggraver la maladie sur le plan respiratoire.

Deux études européennes contrôlées portent sur l'utilisation des corticoïdes oraux dans les cas d'anosmie post COVID-19. L'utilisation de corticoïdes per os à 0,5 à 1 mg/kg/jour pendant 10 à 15 jours après la phase aiguë de la maladie, retrouvait une bonne tolérance et des meilleurs délais de récupération par rapport au groupe placebo ou « rééducation olfactive » (71) associée ou non à une corticothérapie locale (72). La corticothérapie locale n'avait pas d'effet positif sur les troubles olfactifs, d'autant plus qu'ils étaient présents depuis plusieurs mois (34), et ne permettait pas une meilleure récupération en association à une rééducation olfactive par rapport à la réalisation d'une rééducation seule (73). La rééducation olfactive seule permet une amélioration de la récupération par rapport à l'absence totale de rééducation (42). L'entraînement olfactif est la seule option thérapeutique actuellement fondée pour la perte olfactive post infection à SARS-CoV-2 (74). Son impact dans notre étude n'a pas été évalué faute d'analyse comparative contre une procédure placebo.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommandait en février 2021 un avis ORL spécialisé et la réalisation d'une IRM des voies olfactives lorsque les symptômes olfactifs persistaient plus de 2 mois et dès que possible en cas d'épistaxis, d'obstruction nasale unilatérale, de céphalées inhabituelles ou en l'absence de contexte viral pouvant expliquer la perte de l'odorat (Figure 17). L'objectif est d'éliminer une autre cause pouvant être responsable d'une anosmie, notamment une origine tumorale (59). En cas de persistance d'une perte de l'odorat à 15 jours du début des symptômes, des lavages de nez au sérum physiologique

sont proposés au patient, associés à une rééducation olfactive. L’HAS insiste sur l’initiation la plus rapide possible de la rééducation olfactive car cela reste pour le moment le seul traitement ayant prouvé son efficacité lors de prise en charge d’anosmie post virale. Les explications données au patient sont fondamentales afin qu’il adhère pleinement à la prise en charge. La rééducation olfactive proposée repose sur les odeurs de vanille, café, clou de girofle, huiles essentielles de citron, vinaigre de vin, huiles essentielles de lavande, curry, huiles essentielles de rose et cannelle, à sentir pendant 15 secondes 2 fois par jour en tenant un carnet de suivi. Il est expliqué aux patients de réaliser la rééducation dans un endroit calme sans distraction olfactive, en lisant attentivement la désignation du produit au préalable afin de solliciter la mémoire olfactive (59) (Figure 18). Les patients souffrants de troubles olfactifs sont donc tous encouragés à effectuer une rééducation olfactive plusieurs fois par jour jusqu’à récupération olfactive complète.

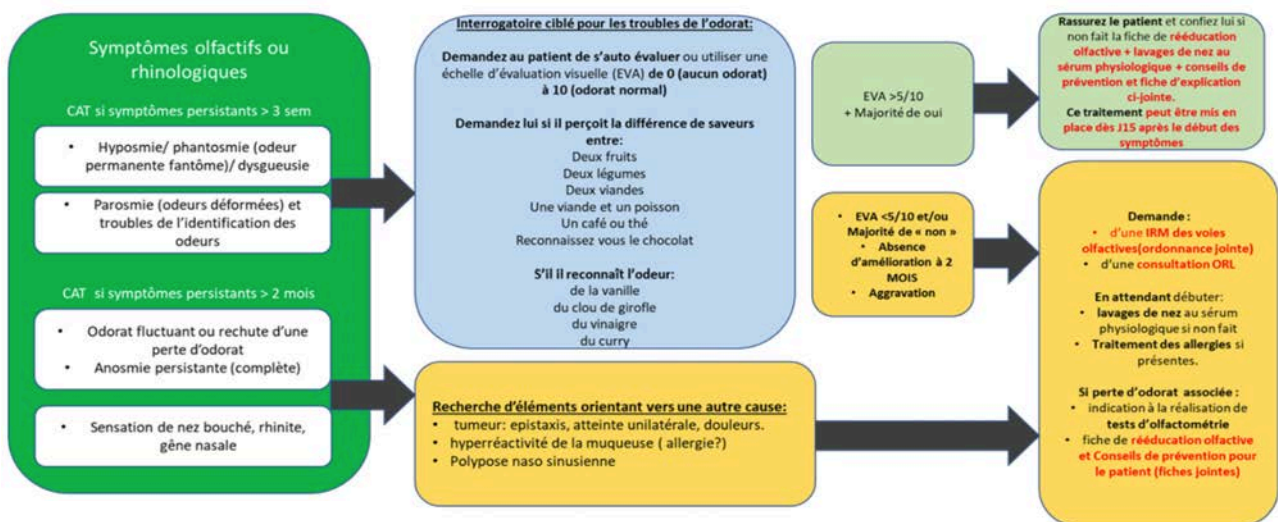


Figure 16 : Fiche HAS, recommandations de prise en charge des troubles du goût et de l’odonat au cours des symptômes prolongés de la COVID-19 en février 2021 (59).

Protocole de rééducation olfactive

Préparation :

- Procurez-vous dans votre supermarché et votre pharmacie les produits suivants :
 - Vanille (gousses ou poudre) – Café - Clou de girofle - Huile essentielle de citron - Vinaigre de vin - Huile essentielle de lavande - Curry - Huile essentielle de rose - Cannelle
- Prenez soin de placer toutes les épices dans des contenants hermétiques (pot muni d'un couvercle) afin d'en conserver tout le potentiel olfactif.
- Les huiles essentielles quant à elles seront également placées dans un pot hermétique et diluées dans de l'eau (20 gouttes d'huile essentielle pour 50 ml d'eau).
- Chaque pot devra être étiqueté avec le nom du produit qu'il contient.

Entraînement :

- Fréquence : 2 fois par jour (matin et soir).
- Conditions : Placez-vous dans une pièce calme (permettant une concentration maximale) et évitez toute source de distraction olfactive (parfum, bougie d'ambiance, odeurs de cuisine, etc.) et gustative (à distance des repas).

Protocole (à réaliser pour chaque produit) :

- Lire attentivement la désignation du produit que vous allez sentir afin de solliciter votre mémoire olfactive.
- Déboucher le produit et le sentir pendant 15 secondes en le plaçant à deux centimètres environ du nez et en réalisant un mouvement de va-et-vient de droite à gauche afin de stimuler les deux narines.
- Reboucher le produit et attendre 15 secondes avant de passer au produit suivant.
- Suivi : Chaque semaine (tous les dimanches par exemple), notez les odeurs que vous avez perçues (Ai-je senti quelque chose ou non ?) et les odeurs que vous avez reconnues (Suis-je capable de dire de quel produit il s'agit ?).

Ce document présente les points essentiels de la publication : **Les troubles du goût et de l'odorat au cours des symptômes prolongés de la Covid-19, méthode réponse rapide, 10 février 2021**
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Figure 17 : Protocole de rééducation olfactive proposée par l'HAS en février 2021.

Plusieurs essais cliniques concernant la prise en charge des anosmies post COVID-19 sont en cours. Hamed S.A. à l'Université d'Assiut en Égypte suggère l'utilisation de la Cérébrolysin® pour traiter les patients atteints de troubles olfactifs et gustatifs. Cette molécule est un neuroprotecteur déjà employée dans les démences vasculaires et les accidents vasculaires cérébraux. L'étude pilote en cours comprend un protocole de 20 injections intra musculaire de Cerebrolysin® associée à une évaluation pré et post thérapeutique objective par Sniffin' Sticks Tests.

En France, l'équipe de Denis F. au Mans, réalise une étude prospective évaluant la récupération olfactive des patients atteints de COVID-19 après rééducation olfactive assistée par une application en ligne. L'objectif de la cohorte est d'inclure 700 patients, la mesure de la récupération est établie sans test objectif.

Une récente étude suggère l'utilisation du Tryptophane comme traitement de la COVID-19. En effet, le Tryptophane est absorbé par l'organisme via les récepteurs ACE2, qui sont saturés en cas d'infection, le SARS-CoV-2 utilisant l'ACE2 comme récepteur pour entrer dans les cellules hôtes. La Sérotonine 5-HT est synthétisée à partir du tryptophane et est un neuromodulateur important pour le fonctionnement des neurones olfactifs. Son déficit pourrait contribuer à l'anosmie retrouvé chez les patients et une supplémentation en Tryptophane pourrait ainsi améliorer la symptomatologie (75). Cependant, aucun essai clinique n'a encore été mené avec ce traitement.

E. Facteurs pronostiques

Notre étude retrouvait l'antécédent de rhinite allergique comme facteur influençant péjorativement l'évolution du score ETOC, avec un effet négatif sur le gain du score ETOC (OR 0,03 [0,00-0,27], p=0,004) en analyse multivariée. La préexistence d'un état

inflammatoire muqueux pourrait potentiellement altérer les capacités de récupération en empêchant par exemple l'accessibilité des molécules odorantes aux récepteurs et ainsi compromettre la rééducation olfactive. Aucune autre comorbidité ou caractéristique de la population n'était significativement associée à la récupération olfactive dans notre étude. Lechien et al., ne retrouvait pas d'association significative entre les comorbidités et le développement de dysfonctionnements olfactifs ou gustatifs (6). De même, Saussez et al., ne retrouvait pas de corrélation significative entre la sévérité des troubles olfactifs et les facteurs suivant : le sexe, l'âge, la charge virale sur écouvillon naso pharyngée, la sévérité de la COVID-19 et les différents comorbidités (endocriniennes, respiratoires, rénales, hépatiques, auto-immunes, neurologiques, vasculaires, allergiques ou psychiatriques), à 1 et 2 mois des symptômes (44). Cependant, d'autres études distinguent l'âge élevé, le diabète et la durée de la maladie COVID-19 comme des facteurs pronostiques discriminants affectant la durée de l'anosmie (73). Le sexe féminin est également plus impacté par les troubles olfactifs sans préjuger des capacités de récupération (1). Les autres comorbidités les plus fréquemment retrouvées étaient l'hypertension artérielle, les pathologies cardiovasculaires, la rhinite allergique, le reflux gastro œsophagien et l'asthme (76) (60) (7). L'intoxication tabagique ne semble pas corrélée à l'apparition ni à la sévérité des troubles olfactifs et gustatifs (77).

V. CONCLUSION

Notre étude a permis d'évaluer 66 patients présentant des troubles olfactifs persistants à au moins un mois après COVID-19 entre novembre 2020 et juillet 2021.

L'évaluation de l'évolution du score ETOC retrouvait un gain du score composite de 5 points après 3 mois de suivi avec une amélioration statistiquement significative ($p=1,3 \times 10^{-7}$) entre C1 et C2.

La majorité des patients (92,3%) a effectué la rééducation olfactive dans l'intervalle de suivi. Le score ETOC d'identification était statistiquement plus altéré que le score ETOC de détection à C1 comme à C2 ($p<0,05$), suggérant la prédominance des mécanismes neurotoxiques dans les troubles olfactifs persistants après COVID-19. Cette hypothèse est renforcée par la fréquence des phénomènes parosmiques rapportés par les patients.

Nous mettons en évidence une bonne corrélation entre l'appréciation subjective de récupération des patients par échelle numérique et le score ETOC composite mesuré à C1 et C2 ($p<0,05$).

Concernant les facteurs pronostiques, nous retrouvons uniquement une association significative entre la présence d'un antécédent de rhinite allergique et la mauvaise évolution du score ETOC ($p=0,004$).

La perte d'odorat persistante liée au COVID-19 a un bon pronostic dans la majorité des cas avec cependant des formes plus longues dont les mécanismes physiopathologiques restent incertains. Les cliniciens seront amenés à prendre en charge un nombre croissant de personnes atteintes du syndrome post-COVID-19, des données sur les résultats à plus long terme et sur des populations plus importantes sont ainsi nécessaires pour établir un pronostic et une prise en charge adaptée.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2020 163(1):114-20. doi:10.1177/0194599820929185.
2. Cataldi M, Pignataro G, Tagliatela M. Neurobiology of coronaviruses: Potential relevance for COVID-19. *Neurobiology of Disease*. 2020 143:105007. doi: 10.1016/j.nbd.2020.105007.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 324(8):782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
4. Maladie Covid-19. Institut Pasteur. 2021. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
5. Dossier INSERM. Coronavirus et Covid-19. 2021. <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients with Mild to Moderate COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020 173(8):672-675. doi: 10.7326/M20-2428.
7. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Internal Medicine*. 2020 288(3):335-44. doi:10.1111/joim.13089.
8. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Contemporary assessment of the prevalence of smell and taste problems in adults: Prevalence of Smell and Taste Problems. *The Laryngoscope*. 2015 125(5):1102-6. doi: 10.1002/lary.24999.
9. Bonfils P, Malinvaud D, Bozec H, Halimi Ph. Les troubles de l'olfaction. *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale*. 2004 121(2):67-74. doi: 10.1016/S0003-438X(04)95492-8.
10. Yao L, Yi X, Pinto JM, Yuan X, Guo Y, Liu Y. Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss. *Brain Imaging and Behaviour*. 2017 12(5):1355-62. doi :10.1007/s11682-017-9807-7.
11. Kattar N, Do TM, Unis GD et al. Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2021 164(2):244-54. doi: 10.1177/0194599820943550.

12. Salazar I, Sanchez-Quinteiro P, Barrios AW, López Amado M, Vega JA. Anatomy of the olfactory mucosa. *Handbook of Clinical Neurology*. 2019 164:47-65. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00004-6.
13. Bonfils P. Odorat : de l'aéroportage au cortex. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2014 198(6):1109-22. doi: 10.1016/S0001-4079(19):31262-2.
14. Bonfils P, Malinvaud D, Bozec H, Halimi P. Les troubles de l'olfaction. *Annales d'otorhinolaryngologie et de chirurgie cervico faciale*. 2004 121(2):67-74.
15. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2016 56(Suppl S25):1-30. doi: 10.4193/Rhino16.248.
6. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sciences Advances*. 2020 6(31). doi: 10.1126/sciadv.abc5801.
17. Seiden AM. Postviral olfactory loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2004 37(6):1159-66. doi.org/10.1016/j.otc.2004.06.007.
18. Yang J, Pinto JM. The Epidemiology of Olfactory Disorders. *Current Otorhinolaryngology Reports*. 2016 4(2):130-41. doi: 10.1007/s40136-016-0120-6.
19. Illig KR, Haberly LB. Odor-evoked activity is spatially distributed in piriform cortex. *Journal of Comparative Neurology*. 2003 457(4):361-73. doi: 10.1002/cne.10557.
20. Serratrice J, Serratrice G. Olfaction et gustation. Elsevier Masson Consulte Neurologie. 2013 10(1). doi: 10.1016/S0246-0378(12)60762-3.
21. Schwob JE, Saha S, Youngentob SL, Jubelt B. Intranasal Inoculation with the Olfactory Bulb Line Variant of Mouse Hepatitis Virus Causes Extensive Destruction of the Olfactory Bulb and Accelerated Turnover of Neurons in the Olfactory Epithelium of Mice. *Chemical Senses*. 2001 26(8):937-52.
22. Youngentob SL, Schwob JE, Saha S, Manglapus G, Jubelt B. Functional consequences following infection of the olfactory system by intranasal infusion of the olfactory bulb line variant (OBLV) of mouse hepatitis strain JHM. *Chemical Senses*. 2001 26(8):953-63.
23. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2020 10(9):1103-4. doi: 10.1002/alr.22593.
24. Mueller A, Rodewald A, Reden J et al. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *NeuroReport*. 2005 16(5):475-8.
25. Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S et al. Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*. 2004

261(7):411-5. doi: 10.1007/s00405-003-0703-y.

26. Bonfils P, Devars du Maine M, Laccourreye O, Malinvaud D. Exploration d'un trouble du goût. *La lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale*. 2010 321(9).
27. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2016 56(Suppl S25):1-30. doi: 10.4193/Rhino16.248.
28. Whitcroft KL, Hummel T. Clinical Diagnosis and Current Management Strategies for Olfactory Dysfunction: A Review. *JAMA Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. 2019 145(9): 846-53. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1728.
29. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. Comment tester l'olfaction avec le Sniffin' Sticks test®. *Annales françaises d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale*. 2015 133(3):183-6. doi: 10.1016/j.aforl.2015.04.010.
30. Schuster B, Iannilli E, Gudziol V, Landis B. Gustatory testing for clinicians. *Royal Belgian Society for Ear, Nose, Throat, Head and Neck Surgery*. 2009 5 (Suppl S13):109-13.
31. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. Olfactory function, and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*. 2006;116(3):436-9. doi:10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E.
32. Rombaux P, Huart C, Mouraux A. Physiologie et exploration des troubles de l'olfaction. *EMC - Oto-rhino-laryngologie*. 2016;11(3):1-12.
33. Harless L, Liang J. Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review: Pharmacologic treatment for PVOD. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2016 6(7):760-7. doi:10.1002/alr.21727.
34. Heilmann S, Huettnerbrink K-B, Hummel T. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2004;18(1):29-33.
35. Seo BS, Lee HJ, Mo J-H, Lee CH, Rhee C-S, Kim J-W. Treatment of Postviral Olfactory Loss With Glucocorticoids, Ginkgo biloba, and Mometasone Nasal Spray. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2009 135(10):1000-4. doi:10.1001/archoto.2009.141.
36. Damm M, Pikart LK, Reimann H et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study: Olfactory Training. *The Laryngoscope*. 2013 124(4):826-31. doi: 10.1002/lary.24340.
37. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*. 2017;55(1):17-26. doi: 10.4193/Rhino16.195.
38. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis.

Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 2020 163(1):3-11. doi: 10.1177/0194599820926473.

39. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proceedings*. 2020 95(8):1621-31.

40. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM et al. Objective olfactory evaluation of self-reported loss of smell in a case series of 86 COVID-19 patients. *Head & Neck*. 2020 42(7):1583-90. doi: 10.1002/hed.26279.

41. Boscolo-Rizzo P, Menegaldo A, Fabbris C et al. Six-month psychophysical evaluation of olfactory dysfunction in patients with COVID-19. *Chemical Senses*. 2021 46(1):1-9. doi: 10.1093/chemse/bjab006.

42. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2020 49(1):26. doi: 10.1186/s40463-020-00423-8.

43. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *Journal of Internal Medicine*. 2021 290(2):451-61. doi: 10.1111/joim.13209.

44. Saussez S, Sharma S, Thiriad A et al. Predictive factors of smell recovery in a clinical series of 288 COVID-19 patients with olfactory dysfunction. *European Journal of Neurology*. Epub 2021. doi: 10.1111/ene.14994.

45. Le Bon SD, Konopnicki D, Pisarski N, Prunier L, Lechien JR, Horoi M. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2021 278(8):3113-17. doi: 10.1007/s00405-020-06520-8.

46. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.

47. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G et al. Development of the ETOC: A European Test of Olfactory Capabilities. 2003 41(3):142-51.

48. Thwin M, Weitzel EK, McMains KC et al. Validating the Use of Report-Derived Lund-Mackay Scores. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2009 23(1):33-5. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3255.

49. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2007 137(4):555-61. doi: 10.1016/j.otohns.2007.02.004.

50. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe

and relationship with other subjective instruments. *Rhinology*. 2015 54(2):129-33. doi: 10.4193/Rhino15.072.

51. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1983 67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

52. Fokkens WJ, Lund VJ, Hellings C et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 58 (Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.

53. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2020 10(8):944-50 doi: 10.1002/alr.22587.

54. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020 182(4):812-827. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043.

55. Steel K, Fordham E. Coronavirus (COVID-19) Infection Survey: characteristics of people testing positive for COVID-19 in countries of the UK. Office for National Statistics. 2021.

56. Chêne G, Huiart L. Point épidémiologique hebdomadaire COVID-19. *Santé Publique France*. 2021 (61).

57. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021 596(7871):276-81. doi: 10.1038/s41586-021-03777-9.

58. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2. *Santé Publique France*. 2021. dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2.

59. Recommandations HAS. Les troubles du goût et de l'odorat au cours des symptômes prolongés de la Covid-19. 2021.

60. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *Journal of Korean Medical Science*. 2020 35(18). doi: 10.3346/jkls.2020.35.e174.

61. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *American Journal of Otolaryngology*. 2020 41(5):e102581. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102581.

62. Renaud M, Thibault C, Le Normand F et al. Clinical Outcomes for Patients With Anosmia 1 Year After COVID-19 Diagnosis. *JAMA*. 2021 4(6):e2115352. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.15352.

63. Barberot G. Trouble Olfactif et COVID-19 : Évaluation de l'Évolution et du Pronostic par le Test Psychométrique ETOC. 2020.

64. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Barillari MR, Saussez S. Patterns of Gustatory Recovery in Patients Affected by the COVID-19 Outbreak. *Virologica Sinica*. 2020 35:833-37. doi: 10.1007/s12250-020-00272-9.
65. Saussez S, Lechien JR, Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2020 1-5. doi: 10.1007/s00405-020-06285-0.
66. Bryche B, St Albin A, Murri S et al. 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*. 2020 89:579-86. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.032.
67. Flis-Richard H, Verdonk F. Atteintes neurologiques dans l'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19). *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*. 2020 24(4):186-9. doi: 10.1016/j.pratan.2020.07.008.
68. Lewis A, Frontera J, Placantonakis DG, Galetta S, Balcer L, Melmed KR. Cerebrospinal fluid from COVID-19 patients with olfactory/gustatory dysfunction: A review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2021 207:106760. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106770.
69. Radulesco T, Lechien JR, Michel J. Nasal Saline Irrigations in the COVID-19 Pandemic. *JAMA Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2020 147(2):218-19. doi: 10.1001:jamaoto.2020.4326.
70. Farrell NF, Klatt-Cromwell C, Schneider JS. Benefits and Safety of Nasal Saline Irrigations in a Pandemic—Washing COVID-19 Away. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2020 146(9):786-89. doi: 10.1001:jamaoto.2020.1622.
71. Le Bon S-D, Konopnicki D, Pisarski N, Prunier L, Lechien JR, Horoi M. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2021 1-5. doi: 10.1007/S00405-020-06520-8.
72. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M et al. Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long-lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. *Rhinology*. 2021 59(1):21-5. doi: 10.4193/Rhin20.515.
73. Abelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA et al. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *American Journal of otolaryngology*. 2021 42(2):102884. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102884.
74. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Izquierdo-Domínguez A et al. The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020 20(10):61-3. doi:10.1007/s11882-020-00961-1.

75. Sen A. Does serotonin deficiency lead to anosmia, ageusia, dysfunctional chemesthesis and increased severity of illness in COVID-19? *Medical Hypotheses*. 2021 153(11):3-6. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110627.
76. Santos REA, da Silva MG, do Monte Silva MCB et al. Onset and duration of symptoms of loss of smell/taste in patients with COVID-19: A systematic review. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2021 42(2):102889. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102889.
77. Addison AB, Wong B, Ahmed T et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021 147(5):1704-19. doi: 10.1016/j.jaci.2020.12.641.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Rééducation olfactive, modèle de la SFORL, mars 2020.



ASSOCIATION
FRANÇAISE
DE RHINOLOGIE

CAT face à une anosmie isolée d'apparition brutale



PERTE D'ODORAT D'APPARITION BRUTALE



Souvent associé à une perte du goût

L'ABSENCE D'AUTRES SIGNES RHINOLOGIQUES

(exemples : obstruction nasale, rhinorrhées)

Doit être considérée comme un signe précoce de COVID-19

Patient

- Rester confiné-e
- Surveiller l'apparition de symptômes évocateurs de l'infection (fièvre, toux, dyspnée...)

Médecin

- Ne pas prescrire de corticoïdes par voie locale ou générale
- Ne pas prescrire de lavage de nez dans la mesure où ils ne modifient pas la récupération olfactive, l'intérêt des lavages de nez est limité et insuffisant face au risque de diffusion de gouttelettes chez des patients contaminants

Proposer une auto-rééducation olfactive pour améliorer le pronostic de récupération



Une stimulation olfactive à réaliser 2 à 3 fois par jour avec des flacons étiquetés



À acheter au rayon des épices de votre supermarché



Lire le nom du produit avant de sentir pour donner le temps au système sensoriel d'associer les deux informations



Vanille



Café



Aneth



Thym



Cannelle



Clou de girofle



Lavande



Coriandre



Menthe



Cumin



Vinaigre léger

Annexe 2 : Score ETOC

	Propositions d'odeurs	A	B	C	D
1	Noix de coco Chocolat Vanille Pain		Vanille		
2	Lavande Clou de girofle Ciboulette Champignon				Clou de girofle
3	Mandarine Abricot Pamplemousse Pomme	Pomme			
4	Violette Fraise Eucalyptus Tomate				Eucalyptus
5	Cannelle Noisette Beurre Café			Cannelle	
6	Peinture Fioul Urine Tabac	Fioul			
7	Goudron Lilas Pin Concombre				Pin
8	Chou Ail Poireau Céleri	Ail			
9	Herbe coupée Melon Cassis Jasmin			Herbe coupée	
10	Amande Anis Rhum Cumin	Anis			
11	Orange Banane Mûre Poire		Orange		
12	Oignon Poivron Fromage Poisson			Poisson	
13	Vinaigre Carotte Rose Cerise		Rose		
14	Thym Régλισse Persil Poivre				Thym
15	Framboise Ananas Pêche Citron			Citron	
16	Noix de muscade Olive Basilic Menthe		Menthe		

SCORE DE LUND-KENNEDY

(Lund et Kennedy, 1995)

	FOSSE NASALE DROITE	FOSSE NASALE GAUCHE
Polypes (0-1-2)		
Oedème (0-1-2)		
Sécrétions (0-1-2)		
Encrouement (0-1-2)		
Plaies (0-1-2)		

Polypes

- 0 : absence
- 1 : polype(s) limité(s) au méat moyen
- 2 : polype(s) extensif(s) dans la fosse nasale

Œdème

- 0 : absence
- 1 : oedème modéré
- 2 : dégénération polypoïde

Sécrétions

- 0 : absence
- 1 : sécrétions claires
- 2 : sécrétions sales / muco-purulentes

Encrouement

- 0 : absence
- 1 : modéré
- 2 : sévère

Plaies

- 0 : absence
- 1 : modérées
- 2 : sévères

Annexe 4 : Score SNOT 22

Vous trouverez ci-dessous une liste de symptômes et de conséquences liées à votre pathologie nasale. Nous aimerions en apprendre davantage sur ces problèmes et apprécierons que vous répondiez aux questions suivantes. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse et vous seul pouvez donner ces informations. Veuillez évaluer vos problèmes, tels qu'ils se sont présentés durant les deux dernières semaines.

Veuillez coter chaque item ci-dessous en entourant le chiffre correspondant à votre ressenti. Nous vous remercions de votre participation.

	Aucun problème	Problème très léger	Problème léger	Problème modéré	Problème sévère	Problème très sévère
Besoin de se moucher	0	1	2	3	4	5
Eternuement	0	1	2	3	4	5
Nez qui coule	0	1	2	3	4	5
Toux	0	1	2	3	4	5
Écoulement dans la gorge	0	1	2	3	4	5
Écoulement nasal épais	0	1	2	3	4	5
Vertiges	0	1	2	3	4	5
Oreilles bouchées	0	1	2	3	4	5
Douleurs dans l'oreille	0	1	2	3	4	5
Douleurs faciales	0	1	2	3	4	5
Difficultés pour s'endormir	0	1	2	3	4	5
Se réveiller dans la nuit	0	1	2	3	4	5
Mauvaise qualité de sommeil	0	1	2	3	4	5
Se réveiller fatigué	0	1	2	3	4	5
Fatigue dans la journée	0	1	2	3	4	5
Baisse de productivité	0	1	2	3	4	5
Baisse de concentration	0	1	2	3	4	5
Irritabilité	0	1	2	3	4	5
Baisse de moral	0	1	2	3	4	5
Gêne/inconfort	0	1	2	3	4	5
Perturbation du goût ou de l'odorat	0	1	2	3	4	5
Obstruction nasale	0	1	2	3	4	5

Annexe 5 : Échelle HADS

Le questionnaire HADS (de l'anglais *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

Dans la série de questions ci-dessous, cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler. Ne vous attardez pas sur la réponse à faire : votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

Score	Anxiété	Score	Dépression
3 2 1 0	Je me sens tendu ou énervé : <input type="checkbox"/> la plupart du temps <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> de temps en temps <input type="checkbox"/> jamais	0 1 2 3	Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois <input type="checkbox"/> oui, tout autant <input type="checkbox"/> pas autant <input type="checkbox"/> un peu seulement <input type="checkbox"/> presque plus
3 2 1 0	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver <input type="checkbox"/> oui, très nettement <input type="checkbox"/> oui, mais ce n'est pas grave <input type="checkbox"/> un peu, mais cela ne m'inquiète pas <input type="checkbox"/> pas du tout	0 1 2 3	Je ris facilement et vois le bon côté des choses <input type="checkbox"/> autant que par le passé <input type="checkbox"/> plus autant qu'avant <input type="checkbox"/> vraiment moins qu'avant <input type="checkbox"/> plus du tout
3 2 1 0	Je me fais du souci : <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> occasionnellement <input type="checkbox"/> très occasionnellement	3 2 1 0	Je suis de bonne humeur : <input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> la plupart du temps
0 1 2 3	Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté : <input type="checkbox"/> oui, quoi qu'il arrive <input type="checkbox"/> oui, en général <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> jamais	3 2 1 0	J'ai l'impression de fonctionner au ralenti : <input type="checkbox"/> presque toujours <input type="checkbox"/> très souvent <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> jamais
0 1 2 3	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué : <input type="checkbox"/> jamais <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> très souvent	3 2 1 0	Je ne m'intéresse plus à mon apparence : <input type="checkbox"/> plus du tout <input type="checkbox"/> je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais <input type="checkbox"/> il se peut que je n'y fasse plus autant attention <input type="checkbox"/> j'y prête autant d'attention que par le passé
3 2 1 0	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place : <input type="checkbox"/> oui, c'est tout à fait le cas <input type="checkbox"/> un peu <input type="checkbox"/> pas tellement <input type="checkbox"/> pas du tout	0 1 2 3	Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses : <input type="checkbox"/> autant qu'auparavant <input type="checkbox"/> un peu moins qu'avant <input type="checkbox"/> bien moins qu'avant <input type="checkbox"/> presque jamais
3 2 1 0	J'éprouve des sensations soudaines de panique : <input type="checkbox"/> vraiment très souvent <input type="checkbox"/> assez souvent <input type="checkbox"/> pas très souvent <input type="checkbox"/> jamais	0 1 2 3	Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision : <input type="checkbox"/> souvent <input type="checkbox"/> parfois <input type="checkbox"/> rarement <input type="checkbox"/> très rarement
	Total du score pour l'anxiété		Total du score pour la dépression

Chaque réponse correspond à un chiffre. En additionnant ces chiffres, on obtient un score total par colonne (anxiété et dépression). Si le score d'une colonne est supérieur ou égal à 11, cela signifie que vous souffrez d'anxiété ou de dépression (selon la colonne concernée).

AUTEUR : Nom : BANCALARI

Prénom : Julia

Date de soutenance : 7 octobre 2021

Titre de la thèse : Évaluation de l'évolution des troubles olfactifs au cours de la COVID-19 par test psychométrique ETOC

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Oto-rhino-laryngologie

DES + spécialité : Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale

Mots-clés : Troubles olfactifs, COVID-19, SARS-CoV-2, Tests olfactifs psychométriques, ETOC

Contexte

Les troubles olfactifs concernent une proportion importante des patients infectés par le SARS-CoV-2. La prévalence et le pronostic de récupération des troubles olfactifs sont encore incertains. Les données de la littérature varient en fonction du temps de suivi ainsi que de l'évaluation objective ou subjective de l'odorat des patients. L'objectif principal de notre étude est de décrire l'évolution des troubles olfactifs mesurée par le test psychophysique ETOC chez les patients décrivant une baisse de l'odorat persistante après une infection à SARS-CoV-2.

Patients et Méthode

Nous avons réalisé une étude monocentrique observationnelle prospective de novembre 2020 à juillet 2021 incluant les patients de 16 à 80 ans présentant des troubles olfactifs persistants au moins 1 mois après primo-infection à SARS-CoV-2 objectivée par RT-PCR et/ou test sérologique, et consultant dans le service d'ORL du CHU de Lille. Les patients avec ETOC ≤ 26 étaient revus à 3 mois avec incitation à réaliser une rééducation olfactive dans l'intervalle.

Résultats

Soixante-six patients ont été inclus et ont bénéficiés d'un test ETOC lors de la première consultation. Le délai moyen entre le début des symptômes sensoriels et la réalisation du test ETOC était de 107 +/- 78 jours. Lors du 1^{er} test ETOC, 10 patients (15,2%) présentaient une normosmie, 49 patients (74,2%) présentaient une hyposmie et 7 patients (10,6%) présentaient une anosmie. Le délai moyen du début de récupération olfactive subjective était de 49,9 +/- 41 jours chez les patients présentant une impression de récupération. Parmi les 56 patients présentant un score ETOC ≤ 26 , 44 patients ont été revu après 3 mois. A C2, les résultats du score ETOC retrouvaient : 11 patients (25%) normosmiques, 30 patients (68,2%) hyposmiques et 3 patients (6,8%) anosmiques. Le gain moyen du score ETOC composite était en moyenne de 5 avec une amélioration statistiquement significative entre C1 et C2 ($p=1,3 \times 10^{-7}$). Le score ETOC d'identification était statistiquement plus altéré que le score ETOC de détection à C1 comme à C2 ($p<0,05$), suggérant la prédominance des mécanismes neurotoxiques dans les troubles olfactifs persistants après COVID-19. L'antécédent de rhinite allergique semble influencer négativement l'évolution du score ETOC (OR 0,03 [0,00-0,27], $p=0,004$).

Conclusion

Les troubles olfactifs post COVID-19 évoluent favorablement dans la majorité des cas après 4 mois d'évolution et réalisation d'une rééducation olfactive. Chez les patients présentant des troubles olfactifs persistants, l'évolution à plus long terme reste à définir, notamment en ce qui concerne les dysosmies qualitatives.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Dominique CHEVALIER

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Christophe VINCENT

Monsieur le Professeur Pierre FAYOUX

Madame le Docteur Fanny VUOTTO

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Geoffrey MORTUAIRE

